



ОЦІНКА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА *FGB* ТА РІВНЯ ФІБРИНОГЕНУ В ЖІНОК ІЗ РЕПРОДУКТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Н.Л. Медведєва

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»

Резюме

В оглядовій статті наведено загальні уявлення про фізіологічні властивості фібриногену та його вплив на розлади в жінок репродуктивного віку. Фібриноген є важливим коагуляційним чинником згортальної системи крові. За його рівнем діагностують стан згортання системи крові та гострої фази імунної відповіді, оцінюють ризик серцево-судинних захворювань та репродуктивних розладів у жінок. Останні дослідження виявили залежність між несприятливими варіантами гена *FGB* (455G/A, C148T) та невиношуванням вагітності, що відбувається за рахунок підвищення рівня фібриногену. Подальші дослідження необхідні для оцінки внеску поліморфних варіантів гена *FGB* та рівня фібриногену в патогенез репродуктивних розладів, обумовлених спадковою тромбофілією, для розробки профілактичних заходів.

Ключові слова

Фібриноген, ген *FGB*, поліморфні варіанти, C148T, 455 G/A, репродуктивні розлади в жінок.

Загальні уявлення про фізіологічні властивості фібриногену та молекулярно-генетичну регуляцію його синтезу. Фібриноген, або коагуляційний чинник I — це білок плазми крові, який є попередником фібрину, що створює основу згустка (тромба). Він складається з 2946 послідовних амінокислот, має молекулярну масу 340 кДа та синтезується в печінці. Молекула фібриногену складається з шести поліпептидних ланцюгів, які зв'язані один з одним за допомогою дисульфідних зв'язків. Склад поліпептидних ланцюгів молекули фі-

бриногену позначають як $A\alpha_2$, $B\beta_2$, γ_2 [1]. Тромб утворюють нитки фібрину, що переплітаються у фібринову сітку разом із тромбоцитами. Неправильна взаємодія чи недостатня кількість даних чинників може призводити до кровотеч або тромбозів. У нормі рівень фібриногену в периферичній крові в дорослих людей становить 2-4 г/л, у новонароджених — 1,25-3 г/л. В організмі фібриноген синтезується в печінці, кістковому мозку, селезінці та лімфатичних вузлах [1].

Фібриноген є одним із найважливіших чинників згортання крові, кофактором агрегації

© Н.Л. Медведєва

тромбоцитів, а завдяки своїм розмірам і досить високій концентрації визначає в'язкість крові. Окрім участі в запаленні, відмічається важлива роль фібриногену в процесах ангіогенезу та формування атеросклеротичних бляшок, що є основою для визнання рівня фібриногену як одного з прогностичних маркерів серцево-судинних захворювань [3].

Відкриття фібриногену належить Олександру Шмідту, який у 1859 р., розглядаючи під мікроскопом згустки крові, утворені після поранення судин, побачив волокна — фібрин. Опісля йому вдалося виділити речовину, що активізує попередника фібрину — фібриноген. Він назвав його фібринорідним (згодом його назвали тромбіном). Шмідт відкрив самостійно механізм згортання крові: спочатку в крові з'являється тромбін і діє на фібриноген, перетворюючи його у фібрин.

За правильний синтез фібриногену в організмі відповідає ген *FGB*, або β -фібриноген — він кодує амінокислотну послідовність бета-ланцюга фібриногену. Ген *FGB* (OMIM*134830) локалізований на хромосомі 4 (4q31.3) [4]. Якщо даний ген містить мутацію, то це змінює його функцію, тобто підвищується експресія гена і, як наслідок, значно збільшується рівень фібриногену в периферичній крові.

На сьогодні відомо декілька поліморфних варіантів гена *FGB*, що асоційовані з підвищенням концентрації фібриногену в плазмі крові. Серед них найбільш досліджуваний варіант C148T (rs1800787), що характеризується заміною цитозину (C) на тимін (T) у положенні 148 у промоторній зоні *FGB* [5]. Він має зчеплення з іншим відомим поліморфізмом — G455A (rs1800790), при якому гуанін (G) замінюється на аденін (A) у промоторі гена.

Регуляція синтезу фібриногену відбувається на рівні транскрипції. Кінцевою стадією в синтезі фібриногену є синтез β -ланцюга, тому поліморфізми в промоторній частині гена *FGB*, які змінюють рівень продукції β -поліпептиду, мають вплив на рівень фібриногену в плазмі крові [6].

При поліморфізмі C148T алель T супроводжується підвищеною експресією гена, що призводить до збільшення рівня фібриногену

в периферичній крові. Це було підтверджено дослідженнями Wypasek E. під час обстеження пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування [6].

Малярчук І.В., досліджуючи режим дозування варфарину, виявила, що в пацієнтів із генотипами 148СТ та 148ТТ рівень фібриногену в плазмі крові підвищений на 10-30% на відміну від пацієнтів із генотипом 148СС [4].

Scotchie J. у 2009 році проводила дослідження внутрішньоутробної рідини в запліднених самок (забір матеріалу відбувався в пре-рецептивній фазі, через 4 дні після викиду лютеїнізованого гормону, і рецептивній фазі, через 9 днів після викиду лютеїнізованого гормону). Порівнювався вміст білків за допомогою електрофоретичного аналізу і мас-спектрометрії на різних фазах менструального циклу. Виявилося, що рівень фібриногену значно підвищується (в 4-5 разів) під час проліферативної фази менструального циклу [7].

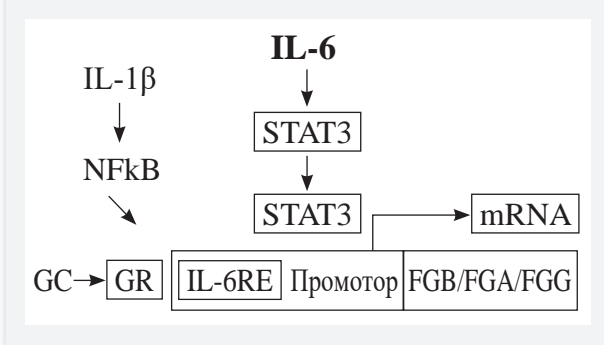
Дослідження DeSouza L. дещо схожі з дослідженнями Scotchie J. Вивчалася тканина ендометрія і вміст у ній білків під час проліферативної та секреторної фаз менструального циклу. Як і в дослідженні Scotchie J., було виявлено диференційні відмінності між цими фазами. Результати показали, що рівень фібриногену під час проліферативної фази підвищується в 1-2 рази [8]. Тобто, фізіологічні коливання рівня фібриногену впливають на процес запліднення та подальшої гестації, а генетично обумовлені порушення його концентрації в сироватці крові можуть бути причетними до перебігу вагітності.

Існує думка, що протромботичний ефект даного поліморфізму обумовлений різними рівнями синтезу фібриногену в носіїв алелей -455G і -455A. Показано, що поліморфізм -455G>A є незалежним предиктором підвищеного рівня фібриногену, що пов'язано з активною експресією алелі -455A. Крім того, даний алель більшою мірою порівняно з алелем -455G активується інтерлейкіном-6 і, можливо, іншими медіаторами імунної відповіді. На графічному зображенні представлено механізми взаємодії фібриногену з медіаторами запалення (рис.).

Фібриноген — білок гострої фази імунної відповіді, а також відіграє важливу роль

Рисунок

Міжгенна взаємодія FGB та IL-6 у регуляції гострої фази імунної відповіді



у тромбоатерогенезі. Гостра фаза відповіді (ГФВ) являє собою системну реакцію на локалізоване пошкодження тканин і характеризується зміною рівня різних білків у плазмі, що позначаються як маркери гострої фази. Фібриноген відноситься до позитивних маркерів ГФВ — таких, рівень яких підвищується (впродовж 24-48 годин після впливу зовнішнього чинника). Рівень фібриногену в сироватці крові є асоційованим із рівнем ШОЕ. Існують різні шляхи, за якими фібриноген і його метаболіти викликають пошкодження клітин ендотелію, порушення структури і функції артеріальної стінки.

Основними цитокінами, відповідальними за стимуляцію системної ГФВ, є інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-α), при цьому ІЛ-6 відіграє домінуючу роль. ІЛ-6 має властивість підвищувати синтез фібриногену печінкою і збільшувати вироблення кістковим мозком тромбоцитів [1].

З'ясований при аналізі літературних джерел комплексний вплив фібриногену на фізіологічні процеси в організмі вказує на можливість його аналізу як біохімічного або генетичного маркера в прогнозуванні розвитку патологічних станів у різні періоди життя.

Внесок спадкової тромбофілії та поліморфізму гена FGB (C148T, -455G>A) у генез репродуктивних розладів. Згідно з узагальненими даними літератури, 15-25% клінічно діагностованих вагітностей закінчується спонтанним перериванням [9]. На думку окремих авторів, в основі 40-60% випадків невиношування вагітності лежить тромбофілія, а окремі вчені розглядають стан тромбофілії як основний чинник ризику розвитку ускладнень

впродовж вагітності, починаючи з ранніх термінів гестації, та після пологів [10].

Спадкові форми тромбофілії є однією з причин репродуктивних розладів. Вони також асоційовані, за даними окремих авторів, і з поліморфними варіантами гена фібриногену. До 20% дисфібриногенемій ускладнюється тромбозами, наслідком яких можуть бути різні репродуктивні розлади (невиношування вагітності, гестози, преєклампсія вагітності, передчасні пологи) [11].

Рудакова О.Б. також з'ясувала, що ймовірність виношування вагітності знижується за наявності в жінки спадкової тромбофілії [12]. Найбільш часто в обстежених нею пацієнток виявляли несприятливі поліморфні варіанти генів *MTHFR* (677C/T), *FII* (G20210A), *FV* (G1691A), *PAI-1* (-6755G>4G), *MTRR* (A66G) та *FGB* (-455 G>A, C148T).

Jeddi-Tehrani M. та інші також вивчали вказані гени при звичному невиношуванні, але перелік було розширено за рахунок генів *ITGA2-a₂* (C807T), *ITGB3-b* (T1565C). Результати показали залежність між поліморфізмами *FGB* -455G/A, *MTHFR* 677C/T і 1298A/C та підвищенням ризику рецидивуючих втрат вагітності [13]. В оглядовій роботі (посилання) пропонувалося проводити комплексне генетичне дослідження в разі підозри на спадкову тромбофілію, враховуючи всі згадані поліморфні варіанти, у зв'язку з їх причетністю до патогенетичних ланок зростання ризику тромбоутворення. З більшості перерахованих поліморфних варіантів генів поліморфізм гена *FGB* є найменш дослідженим. У наукових джерелах представлена невелика кількість робіт щодо розповсюдженості різних генотипів, частот алелів, особливо в жінок із репродуктивними розладами. В європейських популяціях алель 148T та алель 455A гена *FGB* не поширені, зустрічаються з однаковою частотою — 0,18-0,22 [2].

У таблиці наведено найбільш показові та ґрунтовні дослідження, що стосувалися репродуктивних розладів та кардіоваскулярних захворювань.

Jeddi-Tehrani M. зі співавт. було переконливо доведено вплив поліморфізму на зростання ризику розвитку невиношування вагітності в жінок іранської популяції [13].

Таблиця

Розподіл поліморфних варіантів за геном FGB (C148T, 455G/A) в пацієнок із репродуктивними розладами та в пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями

Автор, рік, країна	Патологічний стан	Генотип	Основна група n (%)	Контрольна група n (%)
Jeddi-Tehrani M., 2011, Іран (13)	Невіношування вагітності	-455GG -455GA -455AA	(n=100) 64 33 3	(n=100) 88 11 1
Воронін К.В., 2014, Україна (9)	Звичне невіношування вагітності	-455GG -455GA -455AA	(n=109) 38 (34,9) 44 (40,4) 27 (24,8)	(n=34) 25 (73,5) 8 (23,5) 1 (2,9)
Малярчук І.В., 2014, Україна (4)	Дозування варфарину в пацієнтів після операції з протезування клапанів серця	148CC 148CT 148TT	(n=155) (45,2) (45,8) (9)	
Wyrasek Ewa, 2012, Польща (6)	Аортокоронарне шунтування	148CC 148CT 148TT	(n=243) 142 (58) 85 (35) 16 (7)	
Сенькіна А.Ю., 2014, Росія (5)	Поширеність поліморфізму в російській та бурятській популяціях	Росіяни -455GG -455GA -455AA Буряти -455GG -455GA -455AA	(n=77) 43 (55,8) 25 (32,5) 9 (11,7) (n=78) 48 (61,5) 23 (29,5) 7 (9)	
Львова О.А., 2013, Росія (14)	Ішемічний інсульт у дітей раннього віку	-455GG+GA -455AA	(n=31) 14 (45) 17 (54,8)	(n=83) 55 (66,2) 28 (33,7)
Yuan X.D., 2010, Китай (15)	Церебральний інфаркт	148CC 148CT 148TT	(n=160) 101 (63,1) 47 (29,3) 12 (7,5)	(n=162) 112 (69,1) 42 (25,9) 8 (4,9)
Yuan X.D., 2009, Китай (16)	Церебральний інфаркт	-455GG -455GA -455AA	(n=144) 70 (48,6) 43 (29,8) 31 (21,5)	(n=1277) 805 (63) 428 (33,5) 44 (3,4)
Liu Z., 2008, Китай (15)	Церебральний інфаркт	148CC 148CT 148TT	(n=220) 105 (47,7) 85 (38,6) 30 (13,6)	(n=140) 84 (60) 49 (35) 7 (5)
Seung-Han Lee, 2008, Корея (17)	Ішемічний інсульт (з атеросклерозом великих судин)	-455GG -455GA+AA	(n=152) (70,39) (29,61)	
Seung-Han Lee, 2008, Корея (17)	Ішемічний інсульт (з оклюзією маленьких судин)	-455GG -455GA+AA	(n=115) (70,43) (29,57)	
Golenia A., 2013, Польща (18)	Ішемічний інсульт	-455GG -455GA -455AA	(n=426) 241 (56,5) 157 (36,8) 28 (6,5)	(n=243) 134 (55,1) 77 (31,6) 23 (9,4)

В Україні подібні дослідження було виконано Вороніним К., але виявлена асоціація стосувалася зростання ризику звичного невіношування вагітності, а вплив на інші репродуктивні розлади вивчено не було [9]. Зважаючи на важливу роль несприятливих поліморфних варіантів за геном FGB у розвитку кардіоваскулярних захворювань (див. табл.), є доцільним їх подальше вивчення в жінок із різними

репродуктивними розладами, обумовленими спадковою тромбофілією.

Висновок

Патогенез більшості репродуктивних розладів у жінок обумовлений спадковою тромбофілією, яка є наслідком генетичних дефектів різних ланок системи гемостазу. Під-



вищена схильність до тромбофілії може бути викликана мутаціями або несприятливими поліморфними варіантами в генах, що контролюють синтез коагуляційних та антикоагулянтних чинників, а також фібринолітичної системи. На основі наведених в огляді досліджень можна констатувати, що рівень фібриногену при репродуктивних розладах у жінок підвищується, й це спричиняє неконтрольовані зміни в системі згортання крові, які, у свою чергу, можуть призводити до появи репродуктивних розладів.

Отже, на сьогодні проблема взаємозв'язку поліморфних варіантів гена *FGB*, рівня фібриногену та репродуктивних розладів у жінок опрацьована недостатньо глибоко. Це стосується як вітчизняних, так і закордонних досліджень. Тому необхідне досконале вивчення співвідношення чинників, описаних вище, для покращення прогнозування тромботичних станів за рахунок генетичного тестування жінок.

Надійшла до редакції 07.09.2016 р.

Список використаної літератури

1. Fish R.J., Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2012. — Vol. 108, № 3. — P. 419-426.
2. National Center for Biotechnology Information / [Electronic resource]: dbSNP / Mode to access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800787
3. Lee S.H., Kim M.K., Park M.S., Choi S.M., Kim J.T., Kim B.C., Cho K.H. Fibrinogen gene -455 G/A polymorphism in Korean ischemic stroke patients // *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 17-22.
4. Малярчук І.В., Горовенко Н.Г., Бабочкіна А.Р., Осипенко Н.С. Дослідження впливу поліморфного варіанта С148Т гена β ланцюга фібриногену на режим дозування варфарину // *Кровообіг та гемостаз*. — 2014. — Vol. 3. — P. 115-118.
5. Сенькіна А.Ю., Баирова Т.А., Колесников С.И., Калюжная О.В. Сравнительная оценка распространенности полиморфизма (-455)g>a гена фибриногена у подростков разных популяций Восточной Сибири // *Бюлетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2014. — Vol. 5, № 99. — P. 5-7.
6. Wypasek E., Stepień E., Kot M., Plicner D., Kapelak B., Sadowski J., Undas A. Fibrinogen Beta-Chain -C148T Polymorphism is Associated with Increased Fibrinogen, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // *Inflammation*. — 2012. — Vol. 35, № 2. — P. 429-435.
7. Scotchie J.G., Fritz M.A., Mocanu M., Lessey B.A., Young S.L. Proteomic analysis of the luteal endometrial secretome // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*.
8. DeSouza L., Diehl G., Yang E.C.C., Guo J., Rodrigues M.J., Romaschin A.D., Colgan T.J., Siu K.W.M. Proteomic analysis of the proliferative and secretory phases of the human endometrium: protein identification and differential protein expression // *Proteomics*. — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 270-281.
9. Воронін В., Давиденко Н.В., Лоскутова Т.О. Мультигенні форми тромбофілії при звичному невиношуванні плода // *Медицинські перспективи*. — 2015. — Vol. XX, № 1. — P. 69-75.
10. Россоха З.И., Кирьяченко С.П., Горовенко Н.Г. Диагностика и лечение наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. — 2014. — Vol. 81, № 6. — P. 5-13.
11. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.
12. Рудакова А.Б., Замаховская А.Ю., Стрижова А.В., Трубникова А.Б., Татарнинова А.В. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии // *Медицинский Совет*. — 2015. — № 9. — P. 84-91.
13. Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zarnani A.H., Mohammadzadeh A., Arefi S., Zeraati H., Akhondi M.M., Chamani-Tabriz L., Idali F., Emami S., Zarei S. Analysis of Plasminogen Activator Inhibitor-1, Integrin Beta3, Beta Fibrinogen, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms in Iranian Women with Recurrent Pregnancy Loss // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2011. — Vol. 66, № 2. — P. 149-156.
14. Львова О.А., Гусев В.В., Кузнецов Н.Н., Баранов Д.А., Ворошилина Е.С., Партылова Е.А. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор ишемических инсультов у детей раннего возраста // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2013. — Vol. 9, № 2. — P. 13-20.
15. Cheng S.-Y., Zhao Y.-D., Zeng J.-W., Chen X.-Y., Wang R.-D. A polymorphism (-455G>A) in the β -fibrinogen gene is associated with an increased risk of cerebral infarction in the Chinese population: A meta-analysis // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. — 2015. — Vol. 16, № 2. — P. 399-408.
16. Yuan X., Wang S., Xu Y., Gao J., Yang N., Li J., Li H. Relationship between multi-locus fibrinogen polymorphisms and fibrinogen concentration, molecular reactivity and cerebral infarction // *Zhonghua xue ye xue za zhi*. — 2009. — Vol. 30, № 9. — P. 582-587.
17. Lee S.-H., Kim M.-K., Park M.-S., Choi S.-M., Kim J.-T., Kim B.-C., Cho K.-H. Beta-Fibrinogen Gene -455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients // *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 17-22.
18. Golenia A., Chrzanowska-Wasko J., Jagiella J., Wnuk M., Ferens A., Klimkowicz-Mrowiec A., Adamski M., Cieccko-Michalska I., Słowik A. The β -fibrinogen -455G/A gene polymorphism and the risk of ischaemic stroke in a Polish population // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. — 2013. — Vol. 47, № 2. — P. 152-156.