

ÜRƏK-DAMAR XƏSTƏLİKLƏRİNİN PATOGENEZİNDƏ FİBRİNOGEN GENİNİN POLİMORFİZMİNİN ROLU

¹Nəzirova V.B.*, ²Əhmədova Z.Q.

¹Xüsusi Müalicə Sağlamlıq Kompleksi, Bakı, Azərbaycan;

²Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,
Terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Ürək-damar xəstəlikləri (ÜDX), xüsusilə ürəyin işemik xəstəliyi və işemik insult, qlobal sağlamlıq üçün əsas problemlər olaraq qalır və əhəmiyyətli dərəcədə ölüm və əlillik səbəbidir. Molekulyar genetik sahəsində, xüsusilə Genom Geniş Assosiasiyası Tədqiqatları (GWAS) ilə əldə olunan nailiyyətlər, ÜDX-ə meyilliliyi təsir edən genetik amilləri müəyyən edib. Əsas markerlərdən biri fibrinogen genidir (FGB), G(-455)A polimorfizmi fibrinogen səviyyələrinin artması ilə əlaqələndirilir, bu da tromboz və ÜDX üçün əhəmiyyətli risk faktorudur. Araşdırmalar göstərir ki, FGB-455G/A polimorfizmi işemik ürək xəstəliyi və insult riskinin artması ilə bağlıdır, xüsusilə Asiya əhalisində. Bu genetik markerlərin öyrənilməsi yüksək riskli şəxslərin erkən müəyyən edilməsinə kömək edir və fərdiləşdirilmiş profilaktika və müalicə strategiyalarına imkan verir. Ümumilikdə, ÜDX-ə dair genetik biliklər, xəstəliklərin incidensiyasını azaltmaq və nəticələri yaxşılaşdırmaq üçün yeni hədəfli müdaxilələr üçün imkanlar açır.

Açar sözlər: ürək-damar xəstəlikləri, gen, polimorfizm, fibrinogen

Giriş. Dünyada qan dövranı sistemi xəstəlikləri ən aktual sağlamlıq problemlərindən birini təşkil edir və əhalinin ölüm strukturunda aparıcı yerlərdən birini tutur.

21-ci əsr əksər xroniki xəstələrin, o cümlədən ürək-damar xəstəliklərinin təleyində həlledici rol oynamaqlıdır. Müasir molekulyar genetikanın insan genomunun deşifrə edilməsində əldə etdiyi nailiyyətlər yeni bir elmin-tibbi genomikanın yaranmasında kömək etdi, burada əsas yerlərdən biri genetik amillərin insanın patoloji şəraitinin formalaşmasına genetik təsirinin araşdırılması ilə məşğuldur [1, 2].

Bu tədqiqatlarda xüsusi yeri ürək-damar xəstəlikləri tutur, çünki onlar geniş yayılmışdır, əlilliyə aparan ağır gedişli və inkişaf etmiş ölkələrdə yüksək ölüm nisbəti ilə xarakterizə olunur [3, 4]. Eyni zamanda, ürəyin işemik xəstəliyi (ÜİX) və işemik insult kimi xəstəliklərə çox diqqət yetirilir. ÜDX-dən ölüm strukturunda bu xəstəliklər təxminən 85-90% təşkil edir. Problemin sosial əhəmiyyəti son illərdə gənclərdə infarkt və insultların baş verməsi tendensiyası ilə daha da artır. Bu baxımdan, bu xəstəliklərin öyrənilməsinə həsr olunmuş tədqiqatlar xüsusi aktuallıq kəsb edir.

Müxtəlif təbiətli ürək xəstəlikləri və metabolik xəstəliklər işləyən əhalinin sağlamlığının keyfiyyətini əhəmiyyətli dərəcədə azaldan geniş yayılmış patologiya olaraq qalır.

Komorbid xəstəliklər xüsusilə çətinləşir. Mono və komorbid xəstəliklərin, neyroendokrin və metabolik pozğunluqların tibbi profilaktikası, probleminin aktuallığı təkcə xəstələrin çoxluğu ilə deyil, həm

də xəstələnmənin artması tendensiyası molekulyar xəstəliklərin qiymətləndirilməsinə vahid yanaşmaların olmaması ilə müəyyən edilir, komorbid xəstəliklərin erkən tibbi profilaktikası məsələsində genetik risklər kömək edəcək.

Genetik tədqiqatlar sürətlə tibb elminə daxil edilir. GWAS (Genom Geniş Assosiasiyası Tədqiqatları) genomun yüzlərlə və minlərlə nukleotidlərə bölünməsinə əsaslanan insan xəstəliklərini və genetik pozğunluqlarını müəyyən etmək üçün bir üsuldur və bu, onların spesifik xəstəliklər üçün xarakterik olan spesifik ardıcılığını tapmağa kömək edir [5, 6].

Ürək-damar xəstəliklərinin və ağırlaşmaların inkişafında iştirak edə bilən bir çox qeyri-spesifik töhfə verən genlər var. Son texnoloji irəliləyişlər ürək-damar patologiyalarından məsul olan metabolik kaskad ilə əlaqəli müxtəlif genetik variantları müəyyən etməyə imkan verdi. Ətraf mühit amillərinə məruz qaldıqda bəzi genetik xüsusiyyətlər görünməyə başlayır: stress, aşağı fiziki aktivlik və s. Xəstəliyin poligen variantları aşağıdakılarla xarakterizə olunur: namizəd genlər və gen birləşmələri. Poligen sistemi meydana gətirən genlər ayrı-ayrılıqda zəif təsir yaradır, lakin birlikdə ən böyük riski müəyyən edirlər.

Bir çox xəstəliklər, o cümlədən ürək-damar xəstəlikləri kompleks irsi və ya multifaktorialdır, inkişafı insan genlərinin və ətraf mühitin təsirlərinin qarşılıqlı təsiri ilə müəyyən edilir. Belə xəstəliklərə ürəyin işemik xəstəliyi, essensial hipertenziya (hipertoniya formalarından biri) və ateroskleroz daxildir.

*e-mail: dr.vafa.nazirova@gmail.com

Xoşbəxtlikdən, müasir tibb bu məqsədlə xüsusi olaraq hazırlanmış genetik testlər sayəsində bu xəstəliklərə meylliliyi müəyyən etməyi öyrəndi, yəni nöqtə mutasiyaları (tək nukleoid polimorfizmləri) ilə təmsil olunan genetik pozğunluqların müəyyən edilməsi [3, 4].

Bu baxımdan, ÜDX-nin genetik mexanizmlərinin öyrənilməsi problemi kifayət qədər mürəkkəbdir və bir çox müəlliflər tərəfindən qeyd olunan adekvat yanaşma və təhlil metodlarının inkişafı ilə bağlıdır. ÜDX-nin inkişafında genetik mexanizmlərin rolunu öyrənmək üçün effektiv yanaşmalardan biri xəstəliyin patogenezinə potensial olaraq ən böyük töhfə verən bir qrup genlərin müəyyənləşdirilməsi ilə bağlıdır – bunlar namizəd genlərdir. Xəstəliyin inkişafına cavabdeh olan namizəd genlərin müəyyən edilməsi genetik pozğunluqların mövcudluğunu müəyyən etməyə və müvafiq olaraq gələcək xəstəliklərin mövcud irsi meyllərini, onların simptomları yaranmasından çox əvvəl müəyyən etməyə imkan verir. Əldə edilən məlumatlara əsasən, həkimlər xəstəliyin erkən qarşısının alınması yollarını təyin edə bilirlər.

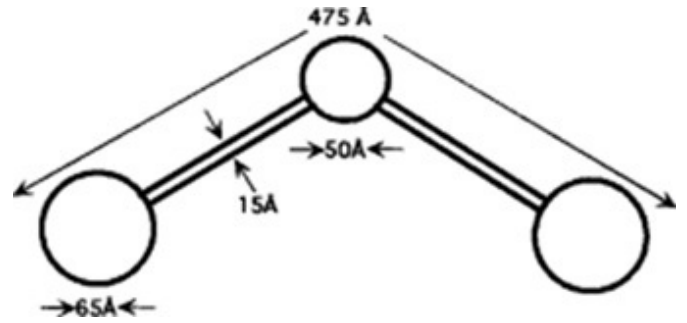
Hal-hazırda molekulyar biologiyada genlərin bir protein molekulunun quruluşu haqqında məlumat daşıyan DNT bölmələri olduğu müəyyən edilmişdir. Bu və digər funksional molekullar orqanizmin inkişafını, böyüməsini və fəaliyyətini müəyyən edir. Genlər mutasiya proseslərinə məruz qala bilər – nukleotid ardıcılığında hədəflənmiş və ya təsadüfi dəyişikliklər. Bu mutasiyalar zülalın bioloji xüsusiyyətlərinin dəyişməsinə gətirib çıxara bilər ki, bu da orqanizmin müəyyən funksiyalarının pozulmasına gətirib çıxarır və bununla da xəstəliyə səbəb olur [1].

Ürək-damar xəstəliklərinin patogenezinə hemostaz faktorları və qanın laxtalanması mühüm rol oynayır. Hemostaz faktorlarının ÜDX tezliyi ilə əlaqəsi öyrənilmiş və müəyyən edilmişdir ki, fibrinogenin yüksək səviyyələri risk faktorlarıdır və ÜİX-də inkişafında mühüm rol oynayır [7].

Müxtəlif tədqiqatlar sübut etdi ki, fibrinogenin artım olarsa, ürək-damar epizodları qaçılmazdır. Qan laxtalarının əmələ gəlməsində əsas genetik faktorlardan biri fibrinogen (FGB) genidir [3].

FGB geni qlobulinlər qrupuna aid olan fibrinogen zülalının beta polipeptid zəncirini kodlayır. Fibrinogenin strukturu ilə bağlı bir neçə model təsvir edilmişdir. İlk model 1959-cu ildə Hall və Slayter tərəfindən təklif edilmişdir fibrinogen uzunlaşdırılmış bir molekul kimi təsvir olunur, uzunluğu 47.5 nm±2.5, üç düyümə malikdir. Terminal

domenləri adlanan xarici iki düyüm diametri 6,5 nm, mərkəzi domen isə 5 nm diametrdədir. Onlara qalınlığı 1,5 nm-dən az olan bir iplə birləşir (Şəkil) [8].



Şəkil. Fibrinogen geninin modeli [8]

Fibrinogen molekulları iki dəst disulfidlə körpülənmiş Aα-, Bβ- və γ-zəncirlərindən ibarətdir. Hər bir molekulda mərkəzi E domeninə qıvrılmış qıvrım seqmenti ilə bağlanmış iki xarici D domeni var [9, 10]. Üç fibrinogen zənciri 4.12-ci xromosomun uzun qolunda α, β və γ ilə işarələnmiş müxtəlif genlər tərəfindən kodlanır [11]. β fibrinogen geninin bir neçə polimorfizmi plazma fibrinogen səviyyəsi ilə əlaqədar olaraq səciyyələndirilmiş və tədqiq edilmişdir [12].

Sübutlar göstərir ki, həm fibrinogen və onun deqradasiya məhsulları, həm də fibrin aterosklerotik piləklərdə toplanır və bu yığılma plazmadakı fibrinogen səviyyələrinə mütənəsibdir. Bundan əlavə, fibrinogen xüsusi reseptorlarla qarşılıqlı əlaqəsi və qanın özlülüyünə təsiri ilə trombositlərin yığılmasına təsir göstərir [11].

Trombun əmələ gəlməsi prosesi birbaşa trombinə bağlıdır. Trombin fermentinin təsiri altında bu zülal fibrinə çevrilir və qan laxtası əmələ gətirir. Fibrinogen genin -455 mövqeyində guanin nukleotidinin (G) adenin nukleotidi (A) ilə əvəzlənməsi varsa, bu genetik marker G(-455)A əmələ gəlir və bu vəziyyətdə fibrinogen zülalı dəyişir. Damar divarı zədələndikdə qanın laxtalanma prosesi aktivləşir. Trombositlər yığılır (bir-birinə yapışır) və trombun əmələ gəlməsinin ilkin mərhələsində zədələnmiş ərazini əhatə edir.

β fibrinogen geninin polimorfizmlərinin plazma fibrinogen səviyyələrinə və periferik arteriya xəstəlik riskinə təsir göstərdiyi sübut edilmişdir [11]. Epidemioloji tədqiqatların və meta-analizlərin məlumatları göstərir ki, plazmada fibrinogenin yüksək səviyyələri ÜİX və Mİ-in artan riski ilə əlaqədardır. Plazmada fibrinogen səviyyəsinin 1 q/l artması ÜİX, insult və damar ölümü riskinin iki dəfədən çox artması ilə əlaqədardır [13].

Qan plazmasında fibrinogenin yüksək konsen-

trasiyası Mİ-nin müstəqil risk prediktoru hesab olunur [14].

Müasir ədəbiyyata görə, A allelinin daşıyıcıları işemik insultun inkişafına, həmçinin qarın aortası anevrizmasının yaranma ehtimalının artmasına əsaslanır. Diqqətə çatdırmaq lazımdır ki, bir sıra tədqiqatçılar fibrinogen gen polimorfizmlərinin arterial əmələ gəlmə proseslərində venoz tromblardan daha böyük rolunu göstərirlər. Fibrinogen genin polimorfizmi hemostaz pozğunluqlarının patogenezinə əsaslı fərqlərə gətirib çıxarır, ona görə də müxtəlif profilaktika və müalicə üsullarının istifadəsi üçün tələb olunur [15].

Fibrinogen β genin tromboembolik xəstəliyə və yüksək plazma fibrinogen səviyyələrinə həssaslıq verdiyi bildirilmişdir və yüksək fibrinogen səviyyələri ürəyin işemik xəstəliyində mövcud olan ümumi risk faktoru hesab edilmişdir [7].

G-455A polimorfizmi fibrinogen səviyyəsinin artması ilə ürəyin işemik xəstəliyinin patogenezi ilə əlaqələndirilir. Bir neçə polimorfizm tədqiqatı β -fibrinogen genin G-455A polimorfizminin ürəyin işemik xəstəliyi riski ilə əlaqəsini araşdırdı, lakin onlar ziddiyyətli nəticələr göstərdi. Bir araşdırma fibrinogen β genin G-455A polimorfizminin ÜDX riskinin artması ilə əlaqəli olduğunu göstərdi [3, 16].

Bu meta-analizin tapıntıları, FGB-455G/A polimorfizminin işemik insult və ürək-damar xəstəlikləri üçün genetik risk faktoru kimi potensial rolunu vurğulayır. Xüsusilə, A allelinin işemik insult ilə əlaqəsi Asiya əhalisində əhəmiyyətli olub, lakin Qafqaz əhalisində bu əlaqə müşahidə olunmayıb, bu da genetik həssaslıqda mümkün etnik fərqləri göstərir. Bu nəticələr, ürək-damar xəstəliklərində genetik risk faktorlarının başa düşülməsinə dəyərli dəlil əlavə edir və fərdiləşdirilmiş risk proqnozlaşdırılması və müalicə strategiyalarına kömək edə bilər. Meta-analiz göstərir ki, FGB-455G/A polimorfizmi işemik insult və ürək-damar xəstəliklərinə qarşı həssaslığa kömək edir [17].

ƏDƏBİYYAT – REFERENCES – ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика. 2011. Москва: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа". 582 стр.
2. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека // Генетика, 2015, 51(4): 491-502. doi: 10.7868/S0016675815040098
3. Кудряшова О.Ю. Молекулярные механизмы тромбогенеза // Кардиология. 2012; 12: 45-56.
4. Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых

Мөvcud ədəbiyyat məlumatlarının nəzərdən keçirilməsinə yekun vuraraq qeyd etmək lazımdır ki, ürəyin işemik xəstəliyi risk faktorları konsepsiyası müasir tibbin ayrılmaz hissəsidir və bu, klinik praktikada effektiv müalicə və profilaktika strategiyalarının işlənilib hazırlanmasına səbəb olmuşdur.

Ürək-damar xəstəliklərinin inkişaf riskinə təsir edən molekulyar genetik markerlərin təhlili və onların xəstəliyin fenotipik və kliniki təzahürləri ilə əlaqəsinin müəyyən edilməsi əhali arasında risk qruplarının müəyyən edilməsi üçün effektiv texnologiyaların işlənilib hazırlanmasına imkan verəcək.

Xəstəliyin inkişaf riskinin artması nə qədər tez müəyyən edilərsə, profilaktika üsullarının istifadəsi daha effektiv olacaqdır. Həyat tərzinin vaxtında düzəldilməsi və müvafiq dərmanların istifadəsi ağır fəsadların qarşısını almağa və ya hətda xəstəliyin təzahürünün qarşısını almağa kömək edəcəkdir.

Koronar xəstəliklərin genetik proqnozu öz növbəsində, ekzogen faktorlara görə yüksək risk altında olan xəstələr əgər irsi meyillidirlərsə, ürək-damar patologiyasının düzgün qiymətləndirilməməsi səbəbindən tez-tez kifayət qədər aqressiv profilaktik müdaxilə alırlar. Güman edilir ki, arterial hipertenziya, koronar arteriya xəstəliyi, karotid və periferik aterosklerozun inkişafına genetik meylin olması halında erkən profilaktikanın ürək-damar xəstəliklərindən ölüm hallarını azaldacaq [18].

ÜDX ilə bağlı mövcud biliklər və müalicə üsulları müasir olsa da, ürək xəstəlikləri hələ də problem olaraq qalır. Epidemioloji tədqiqatların nəticələri, ilk növbədə, Framingham tədqiqatı, risk faktorlarının müəyyən edilməsinə və onların proqnozlaşdırma qabiliyyətinin qiymətləndirilməsinə diqqət yetirildiyi ÜDX haqqında mövcud bilikləri həlledici rol oynamışdır. Bu biliklərlə birlikdə, molekulyar-genetik tədqiqatların nəticələri daha çox məlumatlar aşkar edəcək və klinik təbabətin ən müasir olan – kardiogenetikada ürək-damar xəstəliklərinin qarşısının alınması və müalicəsi üçün yeni yollar açacaqdır.

- компонентов системы гемостаза у больных ИБС // Кардиология. 2009; 4: 9-12.
5. Pi-Sunyer F.X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity // *Obes Res.* 2002;10 Suppl 2:97S-104S. doi: 10.1038/oby.2002.202.
6. Speakman J. Obesity: The Integrated Roles of Environment and Genetics1, 2 // *The Journal of Nutrition.* 2004;134(8):2090S-2105S. doi: 10.1093/jn/134.8.2090S.
7. Fajar, J.K. The β fibrinogen gene G-455A polymorphism

- in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, - 2017. 18(1), - p. 19-28.
8. Fuss C, Palmaz JC, Sprague EA. Fibrinogen: structure, function, and surface interactions // *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Jun;12(6):677-82. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61437-7
 9. Russell F, Doolittle, Danielle M. Goldbaum, Larry R. Doolittle, Designation of sequences involved in the “coiled-coil” interdomainal connections in fibrinogen: Construction of an atomic scale model // *Journal of Molecular Biology*, Volume 120, Issue 2, 1978, Pages 311-325, ISSN 0022-2836, doi: 10.1016/0022-2836(78)90070-0.
 10. Mosesson M.W., Fibrinogen and fibrin structure and functions // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Volume 3, Issue 8, 2005, Pages 1894-1904, ISSN 1538-7836, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x
 11. Behague I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, et al. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde // *Circulation*. 1996 Feb 1;93(3):440-9. doi: 10.1161/01.cir.93.3.440
 12. Humphries SE, Dubowitz M, Cook M, Stirling Y, Meade TW. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations // *Lancet*. 1987; i:1452-1455
 13. Fibrinogen Studies Collaboration; Danesh J., Lewington S., Thompson S.G., Lowe G.D., Collins R., et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // *JAMA*. 2005;294(14):1799-809. doi: 10.1001/jama.294.14.1799
 14. Mannila M.N., Eriksson P., Lundman P., Samnegård A., et al. Contribution of haplotypes across the fibrinogen gene cluster to variation in risk of myocardial infarction // *Thromb Haemost*. 2005; 93(3):570-7. doi: 10.1160/TH04-10-0698
 15. Martiskainen M., Oksala N., Pohjasvaara T., Kaste M., et al. Beta- fibrinogen gene promoter A -455 allele associated with poor longterm survival among 55-71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort // *BMC Neurol*. 2014;14:137. doi: 10.1186/1471-2377-14-137
 16. Wu F., Ni P.H., Qu B., et al. Clinical study of multi-locus b-fibrinogen gene polymorphisms // *Chin J Lab Diagn*, - 2007. 11, - p. 1192-7
 17. Gu L, Liu W, Yan Y, Su L, et al. Influence of the β -fibrinogen-455G/A polymorphism on development of ischemic stroke and coronary heart disease // *Thromb Res*. 2014 Jun;133(6):993-1005. doi: 10.1016/j.thromres.2014.01.001
 18. Abraham G., Havulinna A.S., Bhalala O.G., Byars S.G., et al. Genomic prediction of coronary heart disease // *Eur Heart J*. 2016;37(43):3267-3278. doi: 10.1093/eurheartj/ehw450

SUMMARY

THE ROLE OF FIBRINOGEN GENE POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Nazirova V.B., ²Ahmedova Z.G

¹Special Treatment Health Complex, Baku, Azerbaijan;

²Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Department of Therapy, Baku, Azerbaijan

Cardiovascular diseases (CVDs), particularly ischemic heart disease and ischemic stroke, remain major global health challenges, contributing significantly to mortality and disability. Recent advances in molecular genetics, including Genome-Wide Association Studies (GWAS), have identified genetic factors that influence CVD susceptibility. A key marker is the fibrinogen gene (FGB), with polymorphisms like G (-455) A linked to increased fibrinogen levels, a major risk factor for thrombosis and CVD. Studies have shown that the FGB-455G/A polymorphism is associated with higher risks of ischemic heart disease and stroke, especially in Asian populations. Understanding these genetic markers enables early identification of high-risk individuals, paving the way for personalized prevention and treatment strategies. Overall, genetic insights into CVDs offer new opportunities for targeted interventions to reduce disease incidence and improve outcomes.

Keywords: cardiovascular diseases, gene, polymorphism, fibrinogen

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФИБРИНОГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Назирова В.Б., ²Ахмедова З.Г.

¹Специальный Оздоровительный Комплекс, Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А.Алиева,
кафедра терапии, Баку, Азербайджан

Сердечно-сосудистые заболевания (СЗЗ), в частности ишемическая болезнь сердца и ишемический инсульт, остаются важнейшими проблемами здравоохранения, существенно способствуя смертности и инвалидности. Недавние достижения в молекулярной генетике, включая исследования ассоциаций по всему геному (GWAS), позволили выявить генетические факторы, влияющие на предрасположенность к СЗЗ. Одним из ключевых маркеров является ген фибриногена (FGB), полиморфизм G (-455) A которого связан с повышением уровня фибриногена, что является важным фактором риска тромбоза и СЗЗ. Исследования показали, что полиморфизм FGB-455G/A связан с повышенным риском ишемической болезни сердца и инсульта, особенно среди населения Азии. Понимание этих генетических маркеров помогает ранней идентификации людей с высоким риском и открывает возможности для индивидуализированных стратегий профилактики и лечения. В целом, генетическое понимание СЗЗ открывает новые возможности для целевых вмешательств, которые могут снизить заболеваемость и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ген, полиморфизм, фибриноген

Redaksiyaya daxil olub: 12.05.2025

Çapa tövsiyə olunub: 30.06.2025

Rəyçi: t.ü.e.d. S.X.Mehdiyev