



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ/ ORIGINAL ARTICLES/ ORIGINAL MAQOLALAR

**Абдуганиева Эльнора Абраловна**  
докторант (DSc) Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского центра  
фтизиатрии и пульмонологии,  
Ташкент, Узбекистан

**Ливерко Ирина Владимировна**  
заместитель директора по научной работе и  
инновациям Республиканского научно-практического  
медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии,  
Ташкент, Узбекистан

### ВРОЖДЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**For citation:** Abduganieva E.A., Liverko I.V. CONGENITAL THROMBOPHILIA AS A CAUSE OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. Journal of cardiorespiratory research. 2023, vol 4, issue 2, pp.22-26

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8115069>

#### АННОТАЦИЯ

В целях оценки распространенности полиморфизмов генов предикторов тромбофилии и их ассоциации с развитием тромбозов у больных хронической обструктивной болезнью легких было обследовано 123 пациента с ХОБЛ, которые были поделены на 2 группы по наличию у них тромбозов в анамнезе (1-я группа, пациенты с ХОБЛ без тромбозов в анамнезе, n=83 и 2-я группа, пациенты с тромбозами в анамнезе, n=40). Были исследованы полиморфизмы 20210 G/A гена протромбина, Arg506Gln гена Лейденского фактора, Asp919Gly гена MTR, Ala222Val гена MTHFR, Glu429Ala гена MTHFR, Ile22Met гена MTRR.

Результатами исследования отмечено, что исследуемые предикторы тромбофилий достоверно чаще встречались в группах пациентов с тромбозами в анамнезе. Данная закономерность была установлена как для полиморфизмов прямых сильных генов тромбофилии, так и для опосредованных генов тромбофилии (гены гипергомоцистеинемии и гены эндотелина-1).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, тромбофилия, тромбозы, предикторы.

**Abduganieva Elnora Abralovna**  
doctoral student of the Republican Specialized  
Scientific and Practical Center for Phthiology  
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

**Liverko Irina Vladimirovna**  
Deputy Director for Science of the Republican  
Specialized Scientific and Practical Center for Phthiology  
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

### CONGENITAL THROMBOPHILIA AS A CAUSE OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

#### ANNOTATION

In order to assess the prevalence of polymorphisms of thrombophilia predictor genes and their association with the development of thrombosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease, 123 patients with COPD were examined, which were divided into 2 groups according to the presence of thrombosis in their anamnesis (Group 1, patients with COPD without thrombosis in history, n=83 and group 2, patients with a history of thrombosis, n=40). Polymorphisms 20210 G/A of the prothrombin gene, Arg506Gln of the Leiden factor gene, Asp919Gly of the MTR gene, Ala222Val of the MTHFR gene, Glu429Ala of the MTHFR gene, and Ile22Met of the MTRR gene were studied.

The results of the study noted that the studied predictors of thrombophilia were significantly more common in groups of patients with a history of thrombosis. This pattern was established both for polymorphisms of direct strong thrombophilia genes and for indirect thrombophilia genes (hyperhomocysteinemia genes and endothelin-1 genes).

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, thrombophilia, thrombosis, predictors.

**Abduganieva Elnora Abralovna**  
 Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va  
 pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining doktranti,  
 Toshkent, O'zbekiston

**Liverko Irina Vladimirovna**  
 Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va  
 pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi  
 direktorining ilmiy ishlar bo'yicha o'rinbosari  
 Toshkent, O'zbekiston

## TUG'MA TROMBOFILİYALAR SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOTIK ASORATLAR SABABI SIFATIDA

### ANNOTATSIYA

O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi bilan og'rigan bemorlarda trombofiliya gen polimorfizmlarining tarqalishini va ularning tromboz rivojlanishi bilan bog'liqligini baholash uchun SOO'K bilan og'rigan 123 bemor tekshirildi, ularni anamnezida tromboz mavjudligiga qarab 2 guruhga bo'lingan (1-guruh, anamnezida tromboz bo'lmagan SOO'K bilan og'rigan bemorlar, n=83 va 2-guruh, anamnezida tromboz bo'lgan bemorlar, n=40). Protrombin genining 20210 G/A, Leyden omil genining Arg506Gln, MTR genining Asp919Gly, MTHFR genining Ala222Val, MTHFR genining Glu429Ala va MTR di genining Ile22Met polimorfizmlari o'rganildi, buning uchun PCR apparatidan foydalanildi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, trombofilianing o'rganilgan prediktorlari anamnezida tromboz bo'lgan SOO'K bemorlar guruhlarida sezilarli darajada tez-tez uchraydi. Ushbu qonuniyat to'g'ridan-to'g'ri kuchli trombofiliya genlarining polimorfizmlari uchun ham, bilvosita trombofiliya genlari (giperhomosisteinemiya genlari va endotelin-1 genlari) uchun ham aniqlandi.

**Kalit so'zlar:** surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, trombofiliya, tromboz, prediktorlar.

Генетические особенности системы гемостаза имеют огромное значение в манифестации сердечно-сосудистого риска [Wang X., 1999], что подтверждается исследованием MONICA, в котором классические факторы риска и теория атеросклероза не может объяснить развитие ССК среди 15% женщин и 40% среди мужчин [Watkins D., 2002].

Однако степень влияния мутационных повреждений генов, кодирующих факторы свертывания крови, тромбоцитарные рецепторы и компоненты системы фибринолиза, на увеличение риска развития артериальных тромбозов однозначно не определена. Учитывая высокую частоту развития сердечно-сосудистых катастроф при ХОБЛ, особую актуальность представляет оценка роли генетических детерминант звеньев гемостаза в развитии тромбофилических состояний среди больных ХОБЛ в ракурсе разработки ранних методов профилактики фатальных осложнений.

Мутация Лейдена повышает риск развития ССК в 2,5 раза, а при наличии у пациентов данной мутации и одного метаболического фактора риска (ожирение, АГ, гиперхолестеринемия или СД) риск ИИ увеличивался в 11 раз, ИМ возрастал в 25 раз, а у курящих пациентов в 32 раза [Hankey G.J., 1999].

Наличие мутации гена протромбина увеличивает риск ССК в 4 раза, а при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (например, курения) риск возрастал в 43 раза [McIlroy S.P., 2002].

По данным популяционного исследования, проведенного в Финляндии, положительный семейный анамнез увеличивает риск развития инсульта как у мужчин, так и у женщин, причем связь между семейным и индивидуальным риском гораздо выше для возрастной когорты 25–49 лет [Medina M.F., 2001].

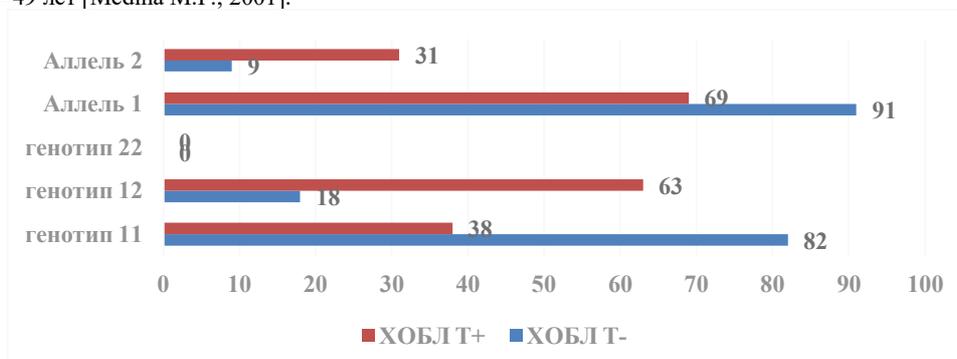
Исследование генетических детерминант, определяющих чрезмерную склонность организма к образованию тромбов, у больных ХОБЛ, будет способствовать более детальному пониманию патогенетических механизмов тромбообразования, и определять дифференцированные профилактические мероприятия.

В Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии были обследованы 123 пациента ХОБЛ, классифицируемой по GOLD (2018), находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии в 2018–2019 гг.

В целях оценки роли и предикторной значимости генетических детерминант звеньев гемостаза пациенты ХОБЛ были поделены на 1-ю группу (n=83) - пациенты с ХОБЛ без тромбогического анамнеза и 2-ю группу (n=40) - пациенты с ХОБЛ с тромбогическими событиями в анамнезе. Контрольную группу составили 105 практически здоровых респондентов, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу.

ДНК-диагностику осуществляли в отделении «Молекулярных исследований и клеточных технологий» РСНПМЦ Гематологии.

Для определения генетического детерминирования предикторов тромбофилических нарушений при ХОБЛ нами были исследованы некоторые наиболее часто встречающиеся гены тромбофилий - полиморфизма 20210 G/A гена протромбина, полиморфизма Arg506Gln гена Лейденского фактора, Asp919Gly гена MTR, Ala222Val гена MTHFR, Glu429Ala гена MTHFR, Ile22Met гена MTRR у здоровых респондентов (n=105) и больных ХОБЛ (n=123) узбекской популяции.



**Рисунок 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 20210 G/A гена протромбина в группе пациентов с/без тромбозами в анамнезе**

При исследовании полиморфизма 20210 G/A гена обеспечивается носителю частичную резистентность к протромбина, учтено что наличие гетерозиготного генотипа активированному протеину С, что делает работу

антикоагуляционной части гемостаза неэффективной, у пациентов в десятки раз повышен риск тромбозов. В результате исследований было определено (рис.1) преобладание встречаемости predisposing мутационного аллеля А (31,3% в группе с Т+ против 9,1% в группе с Т-) и гетерозиготного генотипа G/A (62,5% в группе Т+ против 18,1% в группе Т-) в группе пациентов с неблагоприятными исходами в анамнезе.

При исследовании полиморфизма 1691 G>A (Arg506Gln) проакцелерина или т.н. Лейденской мутации, согласно данным,

гетерозиготное носительство которой обеспечивает повышение протромбина в крови носителя на 30%, в результате исследования была установлена более частая встречаемость в группе пациентов с тромбозами в анамнезе (рис. 2), как для мутационного аллеля (17% в группе Т+ против 3% в группе Т-), так и для гетерозиготного носительства (35% в группе с Т+ против 7% в группе с Т-).

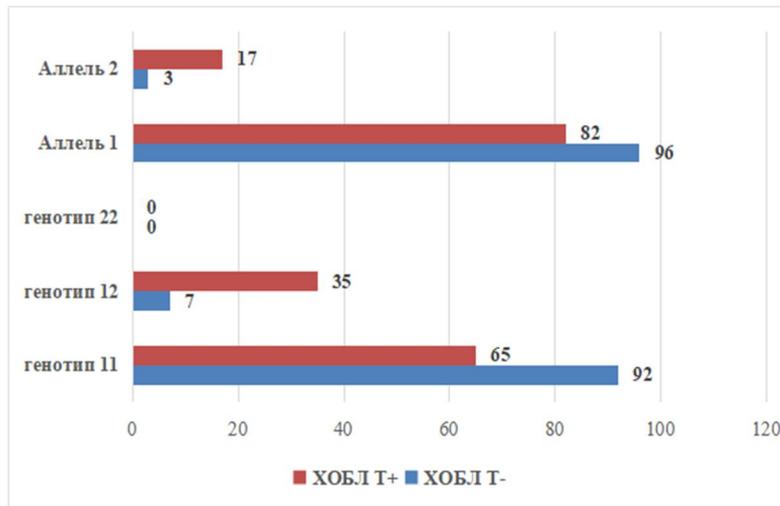


Рисунок 2. Частота аллелей и генотипов полиморфизма 1691 G>A гена Лейденского фактора в группе больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе

Гены гипергомоцистеинемии не имеют прямого воздействия на систему гемостаза, но гетерозиготный генотип данных полиморфизмов может привести к повышению гомоцистеина в крови, который является агрессивным фактором в отношении эндотелия сосудов, повреждение которого приводит к запуску каскада коагуляции. При исследовании полиморфизмов генов гипергомоцистеинемии Asp919Gly гена MTR, Ala222Val гена MTHFR, Glu429Ala гена MTHFR, Ile22Met гена MTRR в

исследуемых группах также показало преобладание predisposing гетерозиготного генотипа в группе пациентов с тромбозами в анамнезе. Для полиморфизма Asp919Gly гена MTR (рис.3) преобладание мутационного аллеля составило 16% в группе без тромбозов, тогда как в группе с тромбозами он составил 26%. Гетерозиготный генотип также превалировал в группе с тромбозами 52%, против группы без тромбозов 32%.

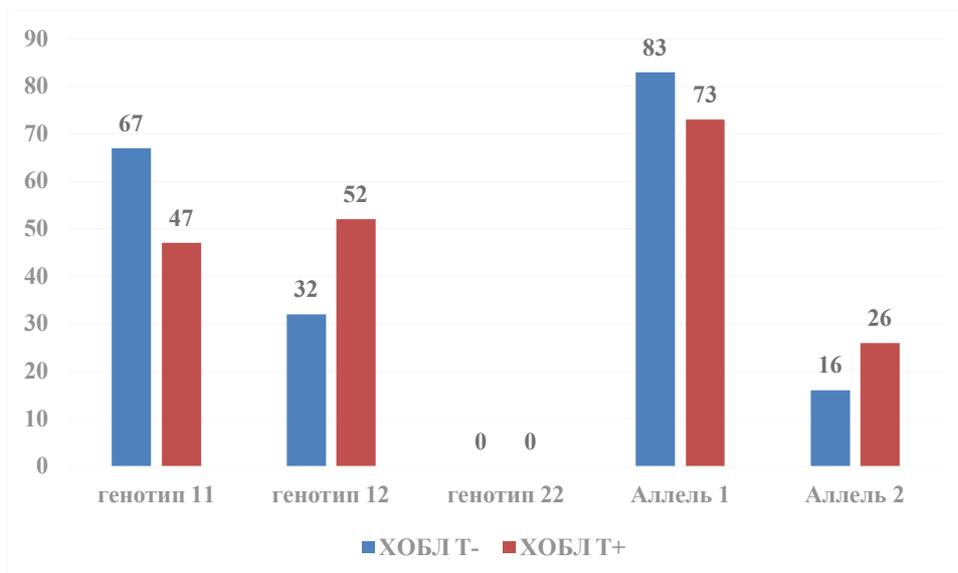
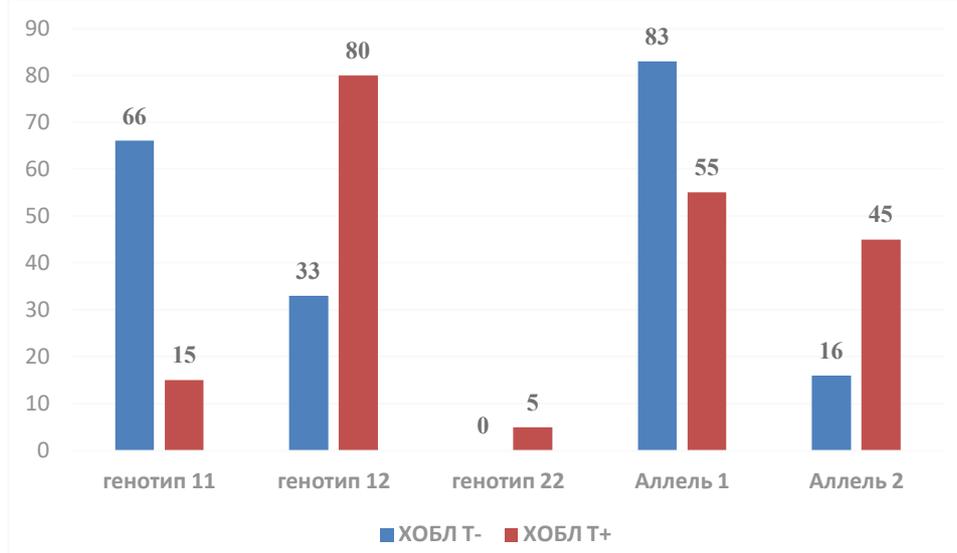


Рисунок 3. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly гена MTR в группе больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе

Также превалирование мутационного аллеля в группе больных ХОБЛ с тромбозами было характерно для полиморфизма Ala222Val гена MTHFR (рис.4), где он составил 45% против 16%.

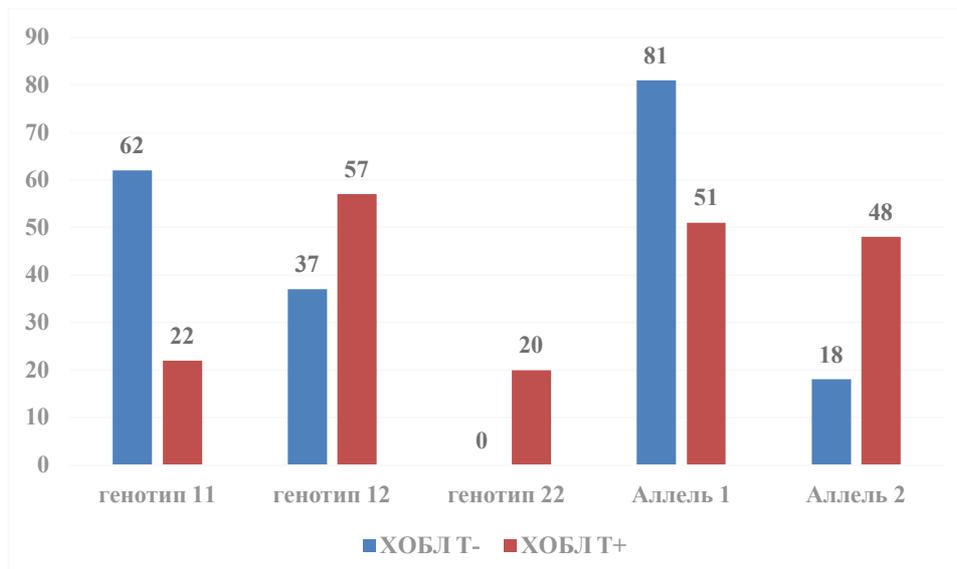
Гетерозиготный генотип данного полиморфизма также преобладал в группе больных с тромбозами 80% против 33%.



**Рисунок 4.** Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Ala222Val гена MTHFR в группе больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе

Гетерозиготный генотип полиморфизма Cc22Met гена MTRR достоверно чаще встречался в группе пациентов ХОБЛ с

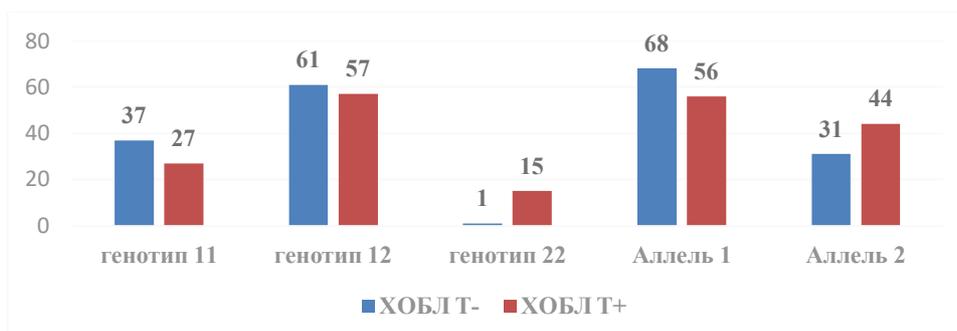
тромбозами в анамнезе (рис.5) - 57% против 37%, что также было характерно для мутационного аллеля 48% против 18%.



**Рисунок 5.** Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Cc22Met гена MTRR в группе больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе

При сравнительном анализе полиморфизма Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR установили, преобладание гетерозиготного генотипа в группе больных ХОБЛ с тромбозами в анамнезе 61%

против 57%, и также преобладание в данной группе мутационного аллеля 44% против 31% (рис.6).



**Рисунок 6.** Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR в группе больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе

Наличие гетерозиготного генотипа по исследуемым генам обеспечивает: в отношении прямых, сильных генов (20210 G/A гена протромбина, 1691 G>A (Arg506Gln) проакцелерина или т.н. Лейденской мутации) - повышение факторов свертывания крови, в отношении опосредованных генов - повышение гомоцистеина в крови. Оба процесса обеспечивают напряженность коагуляционной системы, что могло быть причиной формирования тромботических осложнений у данной группы пациентов.

В результате анализа полученных данных были сделаны выводы о том, что группа пациентов ХОБЛ имеет достоверно

более частую встречаемость предрасполагающего к развитию тромбозов изменений полиморфизма генов (мутационный аллель, гетерозиготный и мутационный гомозиготный генотип) в сравнении с контрольной группой. В группе ХОБЛ генетические маркеры полиморфизмов генов тромбоза были в преобладающих случаях определены в группе пациентов с тромбозами в анамнезе, что может указывать на повышенный риск развития данного рода осложнений у пациентов с генетической детерминированностью, где ХОБЛ выступает в роли триггера.

#### References/Список литературы/Iqtiboslar

1. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354(9176):407–13.7
2. Kark J., Selhub J., Adler B. et al. Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Ann Int Med* 1999;131(5):321–30.9
3. McIlroy S.P., Dynan K.B., Lawson J.T. et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002;33(10):2351–6.15
4. Medina M.F., Urdiales L.L., Amores-Sanchez M.I. Roles of homocysteine cell metabolism. *Eur J Biochem* 2001;268(14):3871–82.14
5. Wang X., Duarte N., Cai H. et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospitalbased population. *Atherosclerosis* 1999;146(1):133–40.16
6. Watkins D., Ru M., Hwang H.Y. et al. Hyperhomocysteinemia due to methionine synthase deficiency, cblG: structure of the MTR gene, genotype diversity, and recognition of a common mutation, P1173L. *Am J Hum Genet* 2002;71(1):143–53.17
7. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherosclerosis. *New Engl J Med* 1998;338(15):1042–50.19