

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ш. АЛИМОВА**

ТАШКЕНТСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КИМЁ

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-технического
совета Министерства здравоохранения РУз**

Ш.К.Атаджанов

«_____» _____ 2026г.

АБДУГАНИЕВА Э.А.

**ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ И
ТРОМБОТИЧЕСКИЙ РИСК: МОЛЕКУЛЯРНО-КЛИНИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ**

ТАШКЕНТ – 2026 год

Абдуганиева Э.А. //Хроническая обструктивная болезнь лёгких и тромботический риск: молекулярно-клинические аспекты. Монография //

Автор:

Абдуганиева Эльнора Абраловна – старший научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.Алимова, профессор кафедры Клинических дисциплин Ташкентского Международного Университета Киме, DSc

Рецензенты:

Убайдуллаева Н.Н. – заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонлогии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н., доцент

Ахмедов Ш.М. – доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Ташкентского государственного медицинского университета, к.м.н.

Монография рассмотрена на заседании Ученого Совета РСНПМЦФиП имени академика Ш.Алимова МЗ РУз №2 от «б» марта 2026 г.

Настоящая монография посвящена анализу патогенетических основ формирования тромбофилии при ХОБЛ. В работе освещены актуальные проблемы формирования гиперкоагуляционных состояний у больных ХОБЛ, включающие в себя как фенотипические так и генотипические факторы. Подробно рассмотрены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования позволившие определить и обосновать пути формирования тромбофилии. Особое внимание уделено диагностической значимости гипергомоцистеинемии и молекулярно-генетическим тестам, позволяющие осуществить раннюю диагностику и профилактику развития тромбофилии.

Монография обобщает современные данные отечественных и зарубежных исследований, а также приводит результаты собственных исследований. Материал изложен с позиций доказательной медицины. Издание предназначено для пульмонологов, кардиологов, терапевтов, врачей первичного звена, клинических ординаторов и исследователей. Работа может быть использована в практической и научной деятельности.

ISBN :

© Абдуганиева Э.А.

©издание

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ТРОМБОФИЛИЯ ПРИ ХОБЛ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ПОДХОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	144
§1.1. ХОБЛ - как состояние высокого тромботического риска: Механизмы взаимосвязи ХОБЛ и тромботических нарушений.....	144
§1.2. Роль гипергомоцистеинемии и витаминного профиля в развитии тромбофилических состояний	200
§1.3 Воздействие гиперкоагуляции на воспаление - феномен «обратного эффекта».....	26
§1.4 Дефекты в прямых и опосредованных генах тромбофилии в развитии тромбофилических исходов.....	311
§1.5 Генетические и фенотипические факторы дисфункции эндотелия как предикторы тромбофилии	39
§1.6 Значение питания и методы коррекции тромбофилических состояний	433
ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ	500
§2.1. Клиническая характеристика и протокол исследования	500
§2.2. Методы исследования.	522
2.2.1. Общеклинические методы исследования	53
2.2.2. Исследование функции внешнего дыхания.....	55
2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования.....	55
2.2.4. Коагулометрические методы исследования и исследование витаминного профиля	59
2.2.5. Исследование факторов воспаления	611
§2.3. Методы коррекции и методологические подходы к патогенетически обоснованной терапии у больных ХОБЛ	622
§2.4. Статистическая обработка полученного материала	633
ГЛАВА III. РИСКИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОСНОВЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ХОБЛ	6666
§3.1 Оценка и характер изменений уровня ГЦ у больных ХОБЛ в зависимости от фенотипических особенностей, факторов риска и генетических детерминант гомотеинемии.....	66
§3.2 ГЦ как мультифункциональный маркер тромбофилии, дисфункции эндотелия и системного воспаления при ХОБЛ	76
§3.3 Генетическая опосредованность гипергомоцистеинемии у больных ХОБЛ.....	811

ГЛАВА IV. ЗНАЧИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОФИЛИЙ И ИХ ГЕН-ГЕННЫЕ СВЯЗИ В РИСКЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНОГО ХОБЛ	91
§5.1. Генетические предикторы тромбофилических состояний у больных ХОБЛ.....	91
6.2§ Генетические маркеры врожденных тромбофилий в зависимости от фенотипических проявлений тромбофилий у больных ХОБЛ	99
§5.3. Ген-генные взаимодействия в усилении тромбофилического напряжения у больных ХОБЛ с носительством генотипических детерминант тромбофилий	10808
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1133
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	1322

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	–	Аденозинтрифосфат
ВТФ	–	Врожденная тромбофилия
ГБ	–	Гипертоническая болезнь
ГГЦ	–	Гипергомоцистеинемия
ГЦ	–	Гомоцистеин
ДЭ	–	Дисфункция эндотелия
ИБС	–	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	–	Инфаркт миокарда
ИЧ	–	Индекс Чарльстона
НИЗ	–	Неинфекционные заболевания
ЛИВ	–	Лейкоцитарный индекс воспаления
ОКС	–	Острый коронарный синдром
СН	–	Сердечная недостаточность
СН	–	Сердечная недостаточность
ССЗ	–	Сердечно-сосудистые заболевания
ССК	–	Сердечно-сосудистые катастрофы
ССР	–	Сердечно-сосудистый риск
ТФ	–	Тромбофилия
ФВ	–	Фактор Виллебранда
ХОБЛ	–	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХРЗ	–	Хронические респираторные заболевания
ЭТ-1	–	Эндотелин-1
NTproBN	–	Натрий уретический мозговой пептид

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких(ХОБЛ) - это глобальная проблема для здоровья трудоспособного населения, связанная с неинфекционным повреждением дыхательных путей, а также является третьей причиной среди глобальных причин смерти. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...ХОБЛ является седьмой причиной в мире приводящей к нездоровью населения, но имеет потенциал к повышению¹. Научный комитет Глобальной Инициативы обструктивной болезни легких, подчеркивает, что научные исследования по ранней диагностике и лечению ХОБЛ и ее осложнений остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. На сегодняшний день существуют основные проблемные моменты связанные разработкой с ранней диагностикой и профилактической коррекцией осложнений ХОБЛ на ранних этапах заболевания, приводящих к смертельным исходам.

В мировом научном сообществе отдельное внимание оказывается исследованиям направленным на диагностику, раннее выявление и лечение больных с ХОБЛ. В этом направлении важно оценить роль мер направленных на распространение ХОБЛ и обоснования причин предрасположенности к ней; определения особенностей полиморфизма генов тромбофилии приводящих к развитию гипергомоцистеинемии и тромбофилии у больных ХОБЛ; определения патогенеза развития экстрапульмональных нарушений; а также оценка роли системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в обострении заболевания. Разработка патогенетических подходов к коррекции тромбофилических состояний у больных ХОБЛ, в рамках снижения бремени риска «фатальных» тромбофилических состояний представляет собой особо актуальную проблему современной медицины. На сегодняшний день в Узбекистане предпринимаются масштабные комплексные меры, направленные на

¹ [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)), 2023

коренное улучшение качества медицинской помощи и повышению внимания к здоровью населения. В этом направлении сформированы задачи по «...повышению качества, доступности и эффективности медицинской помощи населению, продвижению здорового образа жизни, ранней профилактике заболеваний, формированию системы медицинской стандартизации и созданию высокотехнологичных моделей оказания медицинской помощи...»².

Воплощение данных задач, наряду с улучшением качества и своевременности оказания медицинской помощи, повышением осведомленности врачей о возможных рисках связанных с системностью заболевания, поможет раннему выявлению как самой ХОБЛ, так и коморбидных состояний при ней, обеспечит эффективное лечение заболевания, в рамках снижения ранней инвалидизации и смертности среди работоспособного населения, являющегося основным контингентом среди больных ХОБЛ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утверждённых в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», №ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», №ПП-12 от 20 января 2023 года «О мерах по дальнейшему развитию службы фтизиатрии и пульмонологии в 2023 — 2026 годах», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

² 2023 йил 20-январдаги ПҚ-12-сонли «2023-2026 йилларда фтизиатрия ва пульмонология хизматини янада ривожлантиришга қаратилган чора-тадбирлар тўғрисида» Президент Қарори

Обзор зарубежных научных исследований по теме монографии ³. Профилактика тромбофилических состояний, их развития и взаимосвязей с системностью основной патологии у пациентов с ХОБЛ является предметом научных исследований ведущих мировых научных и образовательных учреждений, таких как: University of Minnesota (США), University Magna Graecia of Catanzaro (Италия), School of Health and Biomedical Sciences (Австралия), University of Palermo (Италия), Capital Medical University (Китай), Lorestan University of Medical Sciences (Иран), Harvard University (США), Arctic University of Norway (Норвегия), Johns Hopkins University School of Medicine, (США), Weill Cornell medical college of Cornell University (США), Medical Research Council (Великобритания), Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Россия), Самаркандский государственный медицинский институт (Узбекистан), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.Алимова (Узбекистан).

В вопросах решения проблемы высоких рисков тромбоза при ХОБЛ, ранней диагностики и профилактики были получены результаты: обострения заболевания многократно повышают сердечно-сосудистый риск (University of Minnesota, Minneapolis, США); цереброваскулярные заболевания независимый предиктор внутрибольничной смертности при ХОБЛ (University Magna Graecia of Catanzaro, Catanzaro, Италия); окислительного стресс и изменения стенки сосудов повышают тромбофилический риск при ХОБЛ (School of Health and Biomedical Sciences, RMIT University, Bundoora, Австралия); шкалы учитывающие фенотипические особенности пациента ХОБЛ эффективны в прогнозе рисков связанных с коморбидными состояниями (University of Palermo, Palermo, Италия); значимость роли гомоцистеина в прогрессировании ХОБЛ (Capital Medical University, Beijing,

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://www.nhlbi.nih.gov>; <http://oxford.university-guides.com>; <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>; www.washington.edu; <https://www.universityofcalifornia.edu>; <http://weill.cornell.edu>; <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease>; <http://upci.upmc.edu>; <http://publichealth.med.miami.edu>; <https://www.mrc.ac.uk>; <http://www.ssmu.ru>; <http://www.ksma.ru>; <http://www.rudn.ru>; <http://patient.ncagp.ru>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://www.tma.uz> и др.

Китай); а также его корреляции с тяжестью заболевания (Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Иран); определены высокие показатели тромботических маркеров в период обострения ХОБЛ (Harvard University, Boston, США); доказано пятикратное увеличение риска смерти у больных с венозной тромбоэмболией и тяжелой стадией ХОБЛ (Arctic University of Norway, Tromsø (Норвегия)); тромбоцитоз является независимым фактором смерти у больных ХОБЛ (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, США); ранняя диагностика обструктивных нарушений создает возможность профилактики осложнений у больных ХОБЛ (Weill Cornell medical college of Cornell University, США); были предложены протромботические факторы (Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия); было оценено воздействие ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему (Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан); доказана недостаточность факторов антикоагуляции и фибринолиза у больных ХОБЛ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.Алимова (Узбекистан).

Современная наука во всем мире придает большое значение решению проблем своевременной диагностики и оценки риска формирования тромбофилий у пациентов с ХОБЛ. Актуальными являются вопросы усовершенствования методов раннего выявления сердечно-сосудистого риска, изучения патогенетических и молекулярно-генетических основ заболевания, профилактики осложнений и смертности. Проводятся исследования по дальнейшему выявлению причин и повышению эффективности методов комплексной профилактики тромбофилий при ХОБЛ.

Степень изученности проблемы. В последние годы в передовых странах мира осуществлены ряд исследовательских работ, направленных на изучение специфики формирования сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ.

На сегодняшний день в мировом научном сообществе сформировалось научное понимание о некоторых патогенетических механизмах, лежащих в основе повышенного сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ: установлена корреляция ССР с частотой обострений (Couturaud, F.; 2021); с гипоксемией и уменьшением показателей функции дыхания (Беккер К.Н., 2019); наличием гиперкоагуляционного стресса (Kyriakopoulos C, 2021); с высоким воспалительным потенциалом при ХОБЛ (Petris OR, 2021); с курением как фактором риска развития атеросклероза при ХОБЛ (Brassington K, 2022); изменением кислотно-основного равновесия (Petris OR, 2021), а также поиском новых маркеров раннего реагирования при формировании тромботического риска. Следует подчеркнуть, что поиск генетических маркеров предрасположенности к тромбофилиям среди больных ХОБЛ – новый и перспективный раздел научных исследований как за рубежом, так и в отечественной науке. Одной из наиболее важных задач изучения генетической природы тромбофилий является выявление ключевых генов-регуляторов, продукты которых являются главными в генезе и клиническом течении тромбофилического дисбаланса при ХОБЛ.

К сожалению в доступных местных и зарубежных литературных источниках нет достаточной информации о комплексной роли мажорных и минорных генов тромбофилии, а также генов дисфункции эндотелия в формировании тромбофилических состояний, а также фатальных исходов у больных ХОБЛ.

В рамках изучения влияния ХОБЛ на здоровье населения Узбекистана были проведены ряд исследований, посвященных анализу кардиоваскулярных последствий (Холжигитова М.Б., 2021), факторов прогноза и исхода заболевания (Убайдуллаева Н.Н., 2018), а также мультиморбидности и экстрапульмональных проявлений ХОБЛ (Муминов К.П., 2019). Особое внимание было уделено изучению гиперкоагуляционного синдрома у больных ХОБЛ, который был подтвержден в работах Садыковой Г.А. (2018), демонстрирующих прямую зависимость между активностью

ХОБЛ и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов с их цитологическими показателями; в работах Муминова К.П. (2016), выявляющих патологическую активацию клеточных и плазменных компонентов гемостаза у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ; и в исследованиях Аляви А.Л. и соавт.(2008), оценивающих изменения качества тромбоцитов по их адгезивным и агрегационным свойствам у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

Следует подчеркнуть, что в этих исследованиях не были комплексно рассмотрены воздействия клинических, фенотипических и факторов риска, генетических полиморфизмов врожденных тромбофилий разной степени выраженности и их комбинаций, уровня плазменного гомоцистеина, витаминного статуса, дисфункции эндотелия на формирование тромбофилии при ХОБЛ, в том числе с позиции компонентов патогенетического механизма. В этой связи, крайне актуальными представляются осуществление в Узбекистане комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований, направленных на изучение патогенеза формирования тромбофилий при ХОБЛ, что имеет большое научное и практическое значение.

Целью исследования освещенного в монографии явилось снижение бремени рисков «фатальных» тромбофилических нарушений у больных ХОБЛ посредством разработки патогенетически обоснованных подходов коррекции тромбофилических нарушений.

Задачи исследования освещаемого в исследовании явилось - изучение клинико-фенотипических предикторов гипергомоцистеинемии как компонента развития тромбофилических нарушений у пациентов ХОБЛ; изучение особенностей полиморфизма мажорных и минорных генов врожденной тромбофилии в развитии гипергомоцистеинемии и тромбофилических состояний у пациентов ХОБЛ; разработка дифференцированных подходов на генетический скрининг и определение

генетических предикторов формирования тромбофилических состояний в рамках профилактики тромбофилических состояний у пациентов ХОБЛ.

Объектом исследования являются 228 лиц, из которых 123 с документированным диагнозом ХОБЛ получавших стационарное лечение в отделение пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии за период 2018-2020 гг. и 105 практически здоровых респондентов. Предметом исследования явилась венозная кровь и сыворотка для проведения молекулярно-генетических, иммунологических и биохимических исследований. Методами исследования для решения поставленных задач использованы диагностические стандарты ХОБЛ, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением теоретических подходов и методов, позволяющих проверить соответствие полученных данных объекту, предмету и целям исследования, а также подтвердить их неоспоримость, репрезентативность и обобщаемость; методологической корректностью проведённых исследований; адекватностью клинического материала и объёма наблюдений; современными комплексными клиническими, лабораторными, молекулярно-генетическими и статистическими методами исследований; соответствием результатов исследования целям и задачам, а также научной новизне, научной и практической значимости работы; а также сравнением проведённых исследований с международными данными и с отечественным опытом, достоверностью полученных результатов, заключением компетентных структур.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется расширением теоретических знаний о патогенезе развития тромбофилий при ХОБЛ, включившая гипергомоцистеинемию, дисфункцию эндотелия, роль

витаминов группы В, наличие неблагоприятных полиморфизмов по мажорным и минорным генам тромбофилий и гену вазогенной констрикции и их патогенетическим взаимосвязям влияющим на течение ХОБЛ.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена усовершенствованием подходов к своевременному обнаружению фенотипических и генотипических детерминант тромбофилий, оценке риска тромбофилий, а также созданием дифференцированных подходов к патогенетически обоснованной терапии тромбофилических состояний у больных ХОБЛ.

ГЛАВА I. ТРОМБОФИЛИЯ ПРИ ХОБЛ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ПОДХОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. ХОБЛ - как состояние высокого тромботического риска: Механизмы взаимосвязи ХОБЛ и тромботических нарушений

Хроническая обструктивная болезнь легких одна из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в мире, с распространенностью до 380 млн случаев [81; с.020415, 476; с. 1706–1717] и ежегодным определением около 18 млн новых случаев [224; с.1131–1141, 473; с.171–177]. По данным исследования GARD ею страдает 15,3% населения [135; с.168-175, 72; с.356-392 2022], с ежегодной смертностью в 3,3 млн случаев (6% от общих смертельных случаев в мире)[457; с. 202, 485; с. 20-25, 215; cited 2018, 107; с. 1021, 514; с. 1145–1158]. В 2019 году ХОБЛ унесла жизни 3,23 млн человек [377; с. 3429-3436]. На сегодняшний день смертность от ХОБЛ занимает 3-е место в глобальном бремени болезней, прогнозируется что к 2030 году оно изменится на 2-е место [315; с. 2095–2128, 209; с. 1736–1788, 201; с. 2052-2090] и станет причиной 4,4 млн смертей [372; с. 2573-2580, 201; с. 2052-2090], в группе пациентов 65 лет и старше летальность достигает 28% [73; с.18-23], глобальное финансовое бремя составляет 82 млрд. евро в год [490; с. 615–625, 458; с. 2353-2361, 150; с. 2625–2632, 515; с. 1353–1364], и набирает еще большие темпы роста[259; с. 287–291, 442; с. 691–706, 220; с. 235–245, 200; с. 989–998, 259; с. 287–291, 394; с. 1931-1940, 300; с. 3349–57, 418; с. 1363–1374, 82; с. 583–589].

Последние исследования в мире по изучению причин смерти среди больных ХОБЛ, указывают что наиболее высокая смертность фиксируется в группе больных ХОБЛ III-IV стадии [89; с. 00895]. Научный комитет GOLD (2023) подчеркивают все еще недостаточную осведомленность, недостаточную диагностику и недостаточное лечение ХОБЛ в Азии (339; с. 928–940, 91; с. 2300616).

ХРЗ были признаны в Узбекистане 3-ей ведущей причиной смерти в 2017 году, а ХОБЛ была самой распространенной причиной смерти, связанной с хроническими респираторными заболеваниями [483; с.490-494 209; с. 1736–1788]. В Узбекистане ХОБЛ входит в тройку НИЗ лидирующих по распространенности, заболеваемость от которой возросла в 2,5 раза, временная нетрудоспособность на 12%, инвалидность на 3%. Экономический ущерб от ХОБЛ в мире высок, что также актуально для нашей страны, в 2016 году был равен 9,3 трлн. сумов, что составляет 4,7% ВВП [482; с. 110-112, 288; с. 121-131, 67; с. 50].

В 2015 году из всех случаев смерти на НИЗ пришлось 79% случаев смерти в Узбекистане, что превосходит смертность от НИЗ на мировом уровне (71%) [482; с. 110-112].

ССК - являются лидирующими причинами инвалидности и смерти, с неуклонным прогрессированием [125; с. 477-483, 106; с. 389-400]. Результаты Global Burden of Disease Study показали, что с 1990 по 2019 год распространенность ССЗ почти удвоилась, с 271 млн до 523 млн., а летальность увеличилась с 12,1 миллиона до 18,6 миллиона [410; с. 2982–3021]. Более 80% пациентов ХОБЛ имеют 1 коморбидное заболевание (390; с. 575-91, 190; с. 4843, 17; с. 364-371, 115; с. 704–10, 133; с. 701), 50% имеют сопутствующие ССЗ, частота встречаемости которых коррелирует с тяжестью ХОБЛ и погибают по их причине [358; с. 1160–71, 340; с. 485-494, 393; с. 180057, 327; с. 1761-1766, 128; с.885-904, 196; с. 30229-30232]. Так например у пациентов с крайне тяжелой стадией ХОБЛ частота ИБС в 5 раз чаще [10; С.24-30] а фенотипы с частыми обострениями обеспечивают высокий риск ССК [451; с. 957–963, 503; с. 51-57, 134; с. 191, 194; с. 439-46, 159; с. 59–68, 452; с. 293]. Также отмечено, что со снижением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1) отмечается тенденция к увеличению доли больных ИБС [10; с. 24-30], а также повышение активности факторов свертывания крови [285; с. 3578].

Целый ряд исследований указывает на наличие гиперкоагуляционного стресса при ХОБЛ [74; с. 47, 73; с.18-23, 508; с. 6631-6638, 1; с. 51, 284; 241; с. 342-351, 396; с. 00534-2021, 344; с. 290-291, 111; с. 509-517], что увеличивает риск ССК и тромбоэмболических осложнений [340; с. 485-494, 211; с.196-202, 126; с. 473-481, 330, 372; с. 2573-2580, 283; с. 198, 304; с. 169-179, 197; с. 469-475, 159; с. 59–68, 351; с. 16, 225; с. 732855], которые составляют до 39% в причинах смерти больных ХОБЛ [344; с. 290-291].Тромбоз и тромбоэмболия, как исходы тромбофилии продолжают быть одной из основных причин увеличения пребывания в стационаре пациентов с ХОБЛ[175; с. 040560] а также их смерти [230; с. 624, 217; с. 1461-1468, 304; с. 169-179, 169; с. 18-23, 422; с. 606-617, 213; с. 190139, 38; с. 137, 325; с. 83, 324; с. 821- 832, 249; с. 1277–1285, 512; с. 2711-2722]. Гиперкоагуляционные изменения подтверждены при ХОБЛ как при обострении так и вне обострения ХОБЛ [15; с. 87-93, 284; с. 49-57, 241; с. 342-351, 85; с. 701–703, 468; с. 106094, 160; с. 1–6, 325; с. 83].

Процесс поддержания гемостаза включает в себя ряд сложных шагов [185], начиная от реакции кровеносных сосудов до образования тромба через адгезию и агрегацию тромбоцитов. У лиц, страдающих ХОБЛ, эти механизмы могут быть нарушены [5; с. 22, 56; с.17-20, 1; с. 51], что увеличивает вероятность тромботических нарушений.

Нарушение баланса в системе гемостаза у больных ХОБЛ может быть обусловлено постоянным воспалительным процессом, играющим центральную роль в развитии этого заболевания. Это воспаление может оказывать влияние на функцию эндотелия, что способствует сбоям в гемостатических процессах. Более того, у таких пациентов часто встречаются сопутствующие болезни сердца и сосудов, которые также могут воздействовать на процессы свертываемости крови.

Стоит подчеркнуть, что дисбаланс в гемостазе не только повышает опасность тромбоза, но и может ускорять развитие ХОБЛ. Поэтому

всесторонняя оценка и, при необходимости, коррекция гемостаза медикаментами является жизненно важной для пациентов с ХОБЛ.

В итоге, лучшее понимание дисбаланса в системе гемостаза у больных ХОБЛ может способствовать созданию новых методов лечения, направленных на улучшение прогноза и качества жизни пациентов.

Патогенетические механизмы повышенного риска тромботических событий при ХОБЛ изучены недостаточно, исследования направлены в основном на четыре механизма, такие как системное воспаление, курение, окислительный стресс и гипоксия [284; с. 49-57].

Генерализованный воспалительный процесс в легочной ткани при ХОБЛ развивается под действием сигаретного дыма и патогенных частиц [337; с. 21], носит хронический характер и вызывает множество сопутствующих синдромов, таких как сердечно-сосудистые изменения, снижение массы тела, остеопороз, нарушение функции скелетных мышц, депрессия [377; с. 3429-3436, 117; с. 15076, 226; с. 54–59]. Многие исследования подтверждают высокий воспалительный потенциал при ХОБЛ [118; с. 16–27, 475; с. 557–82, 49; с. 61-66, 311; с. 166]. Воспаление и коагуляция являются двумя важными механизмами, работающими синхронно [286; с. 19]. При ХОБЛ существующий воспалительный процесс как в обострение [289; с. 21-22, 474; с. 1701031], так и вне способствует протромботическому воздействию [325; с. 83, 377; с. 3429-3436] и часто приводит к ССК [61; с. 49-54, 464; с. 1455-1458, 436; с. 382–393]. Глубоко изучена в этом направлении развивающаяся в ответ на воспаление активация тромбоцитов [5; с. 22, 47; с. 52].

Общеизвестным фактом является значение курения в развитии и патогенезе ХОБЛ [103; с. 831, 6; с. 45-52, 333; с. 490–501], одновременно оно же увеличивает риск развития ССЗ [18; с. 81-89, 343; с. 96 – 102, 439; с. e017873, 271; с. 1980-1985], с огромным влиянием на развитие атеросклероза (127; с. 405-423). Курение связано со снижением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 и увеличением концентрации фактора XIII (377; с.

3429-3436). Курение лишь только одной сигареты в день повышает риск развития инсульта и ИБС, выкуривание 1 сигареты в день увеличивает риск ССЗ на 40-50% [177; с. 1968–1982, 223; с. j5855, 252; с. 2572–2582]. В составе сигарет имеется 7000 химических веществ, таких как никотин, смола и окись углерода, которые могут способствовать развитию ССЗ через усиление работы миокарда, воспаление, эндотелиальные нарушения, снижение уровня липопротеинов высокой плотности и образование тромба [504; с. 2557–2565].

Окислительный стресс вызывается активными формами кислорода, предрасполагающими к тромбозу, нарушая качество и функцию эритроцитов [222; с. 1918], вызывая эндотелиальную дисфункцию и повреждение сосудистой стенки, а также активируя лейкоциты, влияя на систему свертывания крови [284, 15; с. 87-93].

Окислительный стресс также повышает уровень активных форм кислорода в тромбоцитах, что может увеличить активация тромбоцитов и предрасположенность к тромбообразованию [276; с. 785–791]. Механизмы гипоксии могут стимулировать протромботическую реакцию, включая активацию тромбоцитов и индуцируемую гипоксией факторы транскрипции, опосредованные или независимые от HIF, увеличивают прокоагулянтные факторы или снижение ингибиторов свертывания крови [221; с. 77–83].

Множественные механизмы, вызываемые гипоксией, также включают увеличение концентрации тромбин-антитромбиновых комплексов, концентраций фрагмента протромбина 1+2 и интерлейкина-6 (377; с. 3429-3436). Гипоксия также может индуцировать PAI-1 в процессе, зависящем от времени; за счет усиления тканевого фактора и подавления ингибитора пути тканевого фактора экспрессия транскрипта, снижение уровня белка S и увеличение образования тромбина, он способствует протромботическому эффекту [383; с. 348–349].

В исследованиях Камаевой Э.Р. (2018) доказано что ХОБЛ в периодах обострения имеет активацию в тромбоцитах процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, активируется

сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, наблюдается повышение уровня в крови 4 фактора тромбоцитов и ФВ [30; с. 47], также наличие высокой степени оксидативного стресса при ХОБЛ подтверждают и западные ученые [337; с. 21, 267; с. 266–273, 375; с. 1399-1410].

На сегодняшний день актуальными для изучения механизмами развития тромботических событий при ХОБЛ, можно назвать ацидоз, эндотелиальную дисфункцию и генетические предикторы тромбофилии. Установлено, что в результате длительной гипоксии и гиперкапнии у больных ХОБЛ формируется эритроцитоз, тромбоцитоз, обезвоживание, снижение деформируемости эритроцитов, снижение кровотока и кислотно-щелочной дисбаланс, что приводит к высокой степени тромбофилии [377; с. 3429-3436, 430; с. 1367–1370, 192; с. 20].

Ацидоз при ХОБЛ усиливает гиперкоагуляцию [481; с. 230 - 234]. В исследовании Liu M. (2021) аномальный статус коагуляции при ХОБЛ коррелировал с гиперкапнией и ацидозом [305; с. 23733]. Установлено, что высокая концентрация углекислого газа в крови и ацидоз могут вызывать дисфункцию факторов свертывания крови [481; с. 230- 234] и повреждение эндотелиальных клеток крови [324; с. 821- 832].

Дисфункция эндотелия усиливает риск развития тромботических событий [195; с. 30546–30549, 494; с. 1–8, 489; с. 261–265, 427; с. 429-433] и является маркером ССР [20; с. 108-118, 22; с. 436-443, 33; с. 241-256].

В совокупности резюмируя, анализ данных указывает на значительную предрасположенность к тромбообразованию при ХОБЛ, классифицируемой как патология с повышенным риском проявлений тромбофилической напряженности. Однако, существующие научные рекомендации не охватывают в полной мере стратегии терапии и профилактики тромботических событий в контексте ХОБЛ, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области [377; с. 3429-3436, 287; с. 987652]. Патогенетические особенности ХОБЛ, а также коморбидные заболевания и системные последствия данной нозологии [8; с.

20-23, 18; с. 25-30] играют значимую роль в формировании тромбофилического риска у пациентов.

Тщательное исследование механизмов, способствующих развитию тромбофилическим состояниям при ХОБЛ, может пролить свет на пути оптимизации профилактических и терапевтических подходов к управлению протромботическими состояниями. Это, в свою очередь, может способствовать снижению уровня смертности, обусловленной сердечно-сосудистыми осложнениями, у этой категории пациентов. Такой подход предполагает не только углубленное понимание патофизиологических процессов, но и разработку целенаправленных медицинских интервенций, которые будут интегрированы в клиническую практику для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с ХОБЛ.

§1.2. Роль гипергомоцистеинемии и витаминного профиля в развитии тромбофилических состояний

Известно, что к числу основных факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых рисков, относятся генетическая склонность, табакокурение, сидячий образ жизни, избыточный вес, чрезмерное потребление спиртных напитков, сахарный диабет, дисбаланс липидного обмена и артериальная гипертензия [371; с. 1690, 352; с. 35–52, 57; с. 173-175]. Отмечается, что значительная доля пациентов из Китая, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеют уровень ГЦ выше нормы [391; с. 38–40, 513; с. 727418]. Повышенные показатели гомоцистеина также наблюдаются у людей с псориазом, диабетом и онкологическими заболеваниями [420; с. 24, 86; с. 1851, 497; с. 18050, 277; с. 8521].

ГЦ – одна из серосодержащих аминокислот, которые свойственны только для организма животных, образуются в процессе превращения цистеина из метионина [293; с. 1157-1172, 500; с. 43-54, 371; с. 1690, 255; с. 7698, 232; с. 737]. Физиологическая роль ГЦ заключается в поддержании обменных процессов направленных на синтез метионина, который является

структурным компонентом глутатиона и источником сульфидов [153; с. 445–459, 114; с. 536]. ГЦ присутствующий в плазме находится в 3 состояниях: свободный ГЦ в количестве 1-2%, окисленный ГЦ 20% и 80% ГЦ связанный с белками [51; с. 227-229, 275; с. 43–54]. ГЦ в сыворотке также представлен в нескольких формах, в том числе в форме смешанных дисульфидов ГЦ и s-гомоцистеинилированных белков. Восстановленная форма ГЦ составляет меньше 1% от общего ГЦ, 80% составляют окисленные формы ГЦ (s-ин-гомоцистеинилированные белки). Гомоцистеинтиолактон является предшественником n-гомоцистеинилированных белков [153; с. 445–459].

ГГЦ - это повышение концентрации ГЦ в плазме крови выше 15 мкмоль/л [96; с. 180, 152; с. 559–565, 402; с. 4696-4707]. Исследования последних лет открывают все новые неблагоприятные эффекты ГЦ, такие как цитотоксичность, агрегация белков и апоптоз [114; с. 536, 402; с. 4696-4707, 140; с. 15467, 401; с. 19-31, 505; с. 2948-2961, 274; с. 173; с. 991–1003, 389; с. 1399–1411, 465; с. 93–102].

Также известно, что ГГЦ повреждает эндотелий (39; с. 41-43, 186; с. 867, 498; с.24-28, 509; с. 5736506, 496; с. 2247–2252, 302; с. 11) и вызывает усиление атеросклеротического процесса, оказывая негативное влияние на механизмы, лежащие в основе ИМ и сердечной недостаточности, такие как гипоксия, окислительный стресс, изменение функции газотрансмиттеров и воспаление [247; с. 174168, 114; с. 536, 349; с. 231, 174; с. 2600–2607]. Исследования последних лет подтверждают что ГЦ независимый фактор раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза [426; с. 18–25, 497; с. 18050, 505; с. 2948-2961, 274; с.25-31, 114; с. 536], на этой основе создана «гомоцистеиновая теория» атеросклероза [299; с. 5630–5642, 352; с.35–52, 174; с. 2600–2607, 511; с. 2695–2699].

Подтверждено наличие ассоциаций между ГГЦ и гиперпродукцией свободных радикалов, усиленным окислительным стрессом, митохондриальными нарушениями в клетке [273; с. 29-38], а также процессом подавление антиоксидантной системы [173; с. 991–1003, 186; с.

867]. Реакция цитотоксичности развивающаяся на фоне нарушения обмена ГЦ, является результатом повышенного окисления белков, углеводов, нуклеиновых кислот и липопероксидации [96; с. 12-18, 114; с. 536, 376; с. 3140, 176; с. 687–700]. Также ГЦ токсично влияет на железосодержащие белки, что связано с функциональной потерей белка с железом в качестве кофакторов, что приводит к усилению окислительного стресса [4929; с. 102-121].

Данные токсические эффекты ГГЦ возникают из-за ингибирования Na^+ , K^+ АТФазы, ацетилхолинэстеразы и продукции газотрансмиттеров (NO , CO , H_2S), усиления окислительного стресса, гиперстимуляции n -метил D-аспартата (NMDA), а также ингибирования тканевого дыхания сердца [459; с. 261–270, 113; с. 1421].

Причиной ГГЦ могут быть дефицит фолиевой кислоты, витамина B_6 и B_{12} [246; с. 2697–2707, 254; с. 233-240, 492; с. 17401, 428; с. 729255], возраст, мужской пол, повышенное потребление кофе, курение, неправильное питание, высокое кровяное давление, неблагоприятный липидный профиль, высокий креатинин, снижение функции почек [502; с. 7–12, 163; с. 29769529, 368; с. 144–164, 140; с. 15467]. Курение воздействует на уровень ГЦ через цианиды сигаретного дыма, которые снижают в крови уровень витамина B_6 , B_{12} [42; с. 149-157].

Один из ведущих механизмов ГГЦ это изменение активности ферментов в реакциях синтеза цистеина из ГЦ [32; p.57-60, 269; с. 10-29]. Также, есть факторы обеспечивающие более низкий уровень ГЦ: физическая активность, хороший статус фолиевой кислоты, умеренное потребление алкоголя и витамина B_{12} [140; с. 15467, 502; с. 7–12].

Дискуссионной на сегодняшний день является роль фактора гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в формировании высокого тромбофилического риска [443; с. 179–182, 331; с. 101-108, 381; с. 109859, 71; с. 24-31]. Маркерная роль ГГЦ была установлена для инсульта [366; с. 761–75, 94; с. 1744–1751, 162; с. 9–15], для ИМ и СН [114; с. 536, 264; с. 372–383, 309; с.

e12626, 331; с. 101-108, 174; с. 2600–2607, 395; с. 0276087, 298; с. 171–178], а также для нейродегенеративных заболеваний [342; с. 13–19, 206; с. 1173–1189, 447; с. 37–44, 279; с. 158–169, 488; с. 146592, 356; с. 228–237, 167, с. 11154–11165, 245; с. 555-604, 96; с. 12-18]. Также имеются исследования отрицающие роль ГГЦ в развитии тромбофилий [424; с. 96, 141; с. 383].

Как известно, основной причиной летальных исходов при тромбофилических состояниях является ишемия миокарда [326; с. 462–477, 126; с. 15-22, 450; с. 212, 301; с. 9953858, 235; с. 420-437]. Шкала риска Фрамингема, как один из важных инструментов для прогнозирования ИБС у пациентов с установленными факторами риска, такими как сахарный диабет, дислипидемия, курение и гипертония, не принимает во внимание ГГЦ в риске развития ИБС [152; с. 559–565, 402; с. 4696-4707], хотя ГГЦ чаще регистрируется у пациентов со стенокардией с установленным замедленным кровотоком и повышенным риском развития тромбозов, что может указывать на предикторную роль ГЦ в развитии тромбофилических состояний у больных с ИБС [152; с. 559–565, 278; с. 78, 373; с. 73–81, 424; с. 96, 208; с. 6]. Levy J. (2021) и соавт. указали на ГГЦ у пациентов с тромботическими событиями [77; с. 40, 201; с. 540-545, 296; с. 1157-1167], в другом исследовании учеными доказана что смертность в течении 5 лет была достоверно выше у пациентов с ГГЦ [31; с. 129-144]. Доказательством этого, также может быть, что при рисках развития ишемического инсульта у больных с артериальной гипертонией ГГЦ была независимым фактором риска. (513; P.727418). Даже концентрация ГЦ в крови выше ≥ 5 мкмоль/л достоверно повышали риск первого ишемического инсульта [381; с. 113541, 104; с.59, 132; с.68, 62; с.292].

Исследования указывают что повышение ГЦ в крови на 5 мкмоль/л, в совокупности с повышением уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л обеспечивает повышение тромботического риска на 30% [395; с. 0276087, 152; с. 559–565]. Суммарное ОШ ГГЦ как независимого фактора риска развития ССК равно 1,9 на 5 мкмоль / л увеличения ГЦ в плазме. Особенно

риск инсультов и инфарктов возрастал при ГГЦ более 13,26 мкмоль / л (425; 292; с. 538, 368; с. 144–164). Результаты Роттердамского исследования показывают возрастание всех видов инсультов на 7% при повышении ГЦ на 1 мкмоль / л [148; с. 69, 104; с. 59, 132; с. 68, 62; с. 292]. У пациентов с тромбозом глубоких вен уровни гомоцистеина была высокой [501; с. 3913-3919], на безусловное воздействие ГГЦ в возникновении тромбоза доказывают исследования обнаружившие катастрофическую тромбобофилию даже у очень молодых пациентов [470; с. 112-114, 214; с. 39-42].

Сывороточные концентрации ГЦ тесно связаны с курением, которое признано одним из основополагающих факторов риска формирования ХОБЛ [103; с. 831, 6; с. 45-52]. Молекулярная роль ГЦ в патогенезе или прогнозе ХОБЛ не ясна, но в существующей литературе предполагается, что курение нарушает метаболизм фолиевой кислоты и способствует накоплению ГЦ. Ряд работ указывает на повышенные уровни ГЦ у больных ХОБЛ [520; с. 13267, 480; с. 237], а также на ассоциацию между ГГЦ и тяжестью течения ХОБЛ [260; с. 17–21, 148; с. 69] а также фенотипическими особенностями пациентов [492; с. 17401].

Гипергомоцистеинемия способствует повреждению тканевых структур, характеризующееся формированием аутоиммунных реакций и усилением процессов лимфопоеза. Прямым доказательством данного факта является, резкая элевация концентрации всех цитокинов, в частности ИЛ-17А, указывающее на формирование аутоиммунного конфликта [25; с. 136–140, 70; с. 280-283].

Результаты исследований показали, что у мужчин, факторами связанными с концентрацией гомоцистеина явились: статус курения (нынешние курильщики по сравнению с бывшими курильщиками: β : 0,112), скорость клубочковой фильтрации (β = - 0,192), уровень мочевины (β = - 0,14), диастолическое артериальное давление (β = - 0,113), уровень свободного трийодтиронина (β = -0,091), уровень калия в сыворотке (β = -

0,107) и уровень цистатина С ($\beta=0,173$). У женщин, связанной с концентрацией гомоцистеина факторами были цистатин С ($\beta = 0,319$), альбумин ($\beta = 0,227$), уровень свободного тироксина ($\beta = 0,179$), возраст ($\beta = 0,148$), уровень свободного трийодтиронина ($\beta = - 0,217$) и количество сывороточного калия ($\beta= -0,153$). В отношении гендерного воздействия, уровень гомоцистеина у мужчин был значительно выше, чем у женщин, а также увеличилась после 50 лет в обеих группах [492; с. 17401].

В исследовании включившем 174 курящих мужчин, ГЦ коррелировала с ФЖЕЛ и ОФВ1. Степень повышения ГЦ была выше у лиц со смешанным нарушением дыхания, у лиц со снижением легочной функции в динамике ГЦ был предиктором снижения ОФВ1 [513; с. 727418].

В исследовании включившим 145 пациентов с ХОБЛ и 107 здоровых установили, что повышенная концентрация ГЦ в сыворотке вызывает риск ХОБЛ [148; с.69].

Актуальным вопросом на сегодняшний день является поиск ассоциаций между повышенными уровнями ГЦ и тромбофилическими состояниями, а также смертностью по их причине [41; с. 31-36, 93; с. 026564, 371; с. 1690, 478; с. 6653, 505; с. 2948-2961, 409; с. 2982–3021, 363; с. 3589-3595].

Резюмируя данные о значимости ГЦ как автономного индикатора тромбофилических процессов в контексте ХОБЛ, можно сделать вывод о необходимости исследований в данном направлении во взаимосвязи с актуальными запросами медицинской науки.

Анализируя существующую информацию, становится очевидным, что, несмотря на включение ГЦ в протоколы профилактики тромбозов у беременных женщин, а также частично в области соматических патологий, напротив при ХОБЛ, методики определения и интерпретации уровней ГЦ ещё не получили достаточного распространения и осмысления, хотя многие патогенетические факторы риска имеют множество общих механизмов.

Учитывая обнаруженную в исследованиях высокую корреляцию между уровнями ГЦ и тромбофилическими состояниями, возникает высокая потребность в разработке детализированных рекомендаций по профилактике тромботических эпизодов у пациентов с ХОБЛ, с учетом значимости ГЦ. Такой подход предполагает интеграцию новых знаний о ГЦ в клинические протоколы, что позволит повысить эффективность предотвращения тромботических осложнений и улучшить прогноз для данной категории больных.

§1.3 Воздействие гиперкоагуляции на воспаление - феномен «обратного эффекта»

Существует широкий спектр взаимодействий между коагуляцией и воспалением [332; с. 778-783, 305; с. 23733, 400; с. 2892–2904, 178; с. 354] и активация одной системы может усилить активацию другой.

Работы указывающие на вектор воспаление на коагуляцию многочисленны, например определение частых тромбофилических событий у пациентов с ревматоидным артритом [3; с. 157-158, 4; с. 148, 48; с.159-160, 463; с. 297-304]; с системной волчанкой [112; с. 1524–1529], частый мезентериальный тромбоз сосудов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника [318; с. 747-750, 432; с. 382–393, 129; с. 5517]; высокую степень гиперкоагуляции и дефицит антикоагуляции при инфекционно-зависимой бронхиальной астме [329; с. 75-83] и иммуно-воспалительных заболеваниях кожи [334; с.647-652] и экспериментальными данными о тромбофилической активности и дефиците основных антикоагуляционных факторов при системном воспалении [263; с. 797-802].

Обоснованием данному процессу могут служить несколько объяснений. Нарушение коагуляции при системном воспалении представляет собой дисбаланс или дисфункцию продукции тромбина, опосредованной тканевым фактором, и нормальных физиологических антикоагулянтных механизмов [305; с. 23733, 145; с. 833-860]. Цитокины ингибируют

активаторы плазминогена. Прокоагулянтный эффект инициируется тканевым фактором II-6 и фактором некроза опухоли [219; с.709–725]. Описаны также путь действия ингибитора 1 активатора плазминогена, ингибирование тканевого активатора плазминогена и ингибирование как механизм, способный способствовать усилению прокоагулянтных процессов [377; с. 3429-3436].

Тромбин — центральный фермент системы свертывания крови, обладающий выраженной провоспалительной активностью и играющий важную роль в патогенезе широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний. Многие гуморальные иммунные факторы, регулирующие воспаление (II-1 α , компоненты комплемента C3 и C5) и миграцию клеток к месту поражения (остеопонтин, хемерин), являются мишенями тромбина и активируются в результате протеолитического расщепления. Основные рецепторы тромбина — рецепторы, активирующие протеазы, экспрессируются на иммунных клетках [445; с. 1710-1739].

Хотя привычный для науки механизм имеет преимущественно направление в сторону стимуляции коагуляции воспалением, существует и обратный механизм, обусловленный патологическим усилением воспаления на фоне гиперкоагуляции [295; с. 38–44, 321; с. 198070].

Комплекс тканевый фактор - фактор VII имеет свойство связываться с протеазно-активируемыми рецепторами [189; с. 4952131, 270; с. 948]. Данные рецепторы располагаются как на тромбоцитах и эндотелиальных клетках, так и на моноцитах, лимфоцитах, макрофагах [404; с. 876–882]. Стимуляция протеазно-активируемых рецепторов вызывает активацию этих клеток и продукцию свободных радикалов, экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и гиперпродукции цитокинов и хемокинов [270; с. 948]. Также, в результате стимуляции тромбоциты продуцируют растворимый лиганд рецептора CD-40, который модулирует эффекторные функции Т-клеток и общий иммунный ответ, способствует экспрессии провоспалительных цитокинов [291; с. 100745]. Более того, тромбин

стимулирует выработку ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического белка в фибробластах, мононуклеарных клетках и эпителиальных клетках [189; с. 495-513, 270; с. 948].

Известно свойство усиления воспаления также 1 фактором коагуляции фибриногеном [198; с. 3224–3235, 320; с. 511–520, 433; с. 972-978].

Все вышеуказанные процессы являются свидетельством наличия вектора направленного от гиперкоагуляции в сторону усиления воспаления.

В исследовании Калинина Р.Е. и соавторов установлено, что у больных с хронической болезнью почек, у пациентов с тромбозом определялось повышение уровня С-реактивного белка в 3,6 раз в течении 12 месяцев [28; с. 505-513]. В другом исследовании, у лиц с хроническим алкоголизмом было установлено состояние гиперкоагуляции, сопровождавшееся гипергомоцистеинемией и повышенная активность фактора Виллебранда, на этом фоне у данных лиц определялось повышение СРБ в 3,8 раза [35; с. 52-55].

Исследование возможных механизмов показало, что ГГЦ увеличивает выработку всех цитокинов, при эксперименте на мышах, особенно лимфоцитарного пула [70; с. 280-283]. В экспериментальных исследованиях доказано, что ГГЦ усиливает лабильность мембран лизосом, что усиливает активность и секрецию катепсина Н (лизосомальные цистеиновые протеазы мышечной ткани), являющегося основным предиктором протеазного воспаления [26; с. 23].

В работе Fruchter (2015) уровень D-димера коррелировал с уровнем СРБ в сыворотке. Эти результаты указывают на корреляцию между дисфункцией свертывания крови и инфекционным воспалением и гиперкапнией [204; с. 29 - 35].

При экспериментальных исследованиях на мышах, доказано единство формирования воспалительно-коагуляционного континуума, через контактную систему плазмы, а также указано что 12 фактора коагуляции выполняет роль первичного медиатора иммунновоспаления [312; с. 427–437].

Также, установлено, что тромбин как результат тромбофилии, сам является активатором таких провоспалительных маркеров, как интерлейкин-6,8 а также хемотаксический белок макрофагов.

При ХОБЛ классически описывается нейтрофильное воспаление, вовлекающее, помимо нейтрофилов, макрофаги и CD8⁺ (цитотоксические) Т-лимфоциты [377; с. 3429-3436]. Активированные тромбоциты, как результат стимуляции провоспалительных цитокинов при ХОБЛ, продуцируют несколько протромботических факторов, которые сами действуют как воспалительные факторы (4 фактор тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), фактор фон Виллебранда (ФВ) и фибриноген [467; с. 166–179]. Тромбоциты также секретируют растворимый Р-селектин и CD40L, которые выполняют двойную функцию, во-первых способствуют образованию тромбов, во-вторых приводят к активации воспалительных клеток [242; с. 13911]. Р-селектин связывает гликопротеиновый лиганд Р-селектина1 (PSGL-1) на поверхности лейкоцитов, способствуя деградации фибрина и высвобождению тканевого фактора [284; с. 54-59]. Существенная роль принадлежит активации тромбоцитов провоспалительными цитокинами. Активированные тромбоциты продуцируют несколько протромботических факторов, которые сами действуют как воспалительные факторы (4 фактор тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена, фактор фон Виллебранда (ФВ) и фибриноген [467; с. 166–179].

Наличие у больных ХОБЛ гиперкоагуляционной напряженности на сегодняшний день не вызывает сомнений [411; с. 007824, 74; с. 47, 183; с. 004080, 462; с. 004525, 350; с. 754-765, 303; с. 0169429, 130; с. 1536–1542, 158; с. 1080-1088, 1; с. 51]. Большой вклад в ее формирование вносит хроническое системное воспаление имеющееся у больных ХОБЛ [118; с. 16–27, 475; с. 557–82, 49; с. 61-66, 355; с. 3393-3398, 311; с. 166].

Коагуляционный фактор XIII, белок, ответственный за полимеризацию фибрина, модулируется рецептором иммунного усилителя, который активизируется у больных ХОБЛ, за счет экспрессии CXCR3 и тяжелыми

обструктивными изменениями дыхательных путей, что позволяет предположить, что фактор коагуляции XIII может быть провоспалительным фактором при ХОБЛ [119; с. 2299].

Также, данный коагуляционный фактор XIII, при активации активирует воспалительный ответ при ХОБЛ, путем активации Т-лимфоцитов и привлечением дендритных клеток в участки воспаления легких при ХОБЛ [144; с. RA686].

Классические взгляды подтверждают стимулирование системным воспалением при ХОБЛ коагуляционного каскада [463; с. 297-304, 432; с. 382–393, 263; с. 797-802, 48; с. 159-160, 329; с. 75-83, 145; с. 833-860], но интерес для изучения вызывает наличие обратного воздействия гиперкоагуляции на усиление воспаления и формирование воспалительно-гиперкоагуляционного континуума при данной патологии.

В заключении резюмируя, основываясь на современных научных данных, представляется вероятным, что при ХОБЛ может складываться сложный воспалительно-коагуляционный континуум. Этот процесс представляет собой двунаправленную систему, в которой изменения могут происходить как в сторону усиления воспаления, так и в сторону активации коагуляции. На данный момент достоверно известно о влиянии воспалительных процессов на систему свертывания крови. Однако, существуют предположения, основанные на исследованиях других патологий, что при ХОБЛ возможно наблюдается и обратная связь, когда изменения в коагуляционной системе могут влиять на характер и интенсивность воспалительного ответа.

Если эта гипотеза найдет свое подтверждение в дальнейших исследованиях, это может иметь значительные последствия для разработки новых подходов в лечении ХОБЛ. В частности, это позволит создать терапевтические стратегии, которые будут не только устранять воспаление, но и корректировать коагуляционные нарушения, тем самым обеспечивая более комплексный подход к лечению данного заболевания. Таким образом,

углубленное понимание взаимосвязей между воспалением и коагуляцией может открыть новые перспективы для улучшения клинических исходов у пациентов с ХОБЛ.

§1.4 Дефекты в прямых и опосредованных генах тромбофилии в развитии тромбофилических исходов

Система гемостаза при функционировании обеспечивает необходимый уровень факторов коагуляции и их функциональную активность, при изменении которых происходит дисбаланс, имеющий патологические исходы [7; с. 19-22, 268; с. 383-396, 53; с. 254–261]. Часто врожденные и приобретенные тромбофилии являются причиной дисбаланса системы гемостаза [69; с. 133-136, 75; с. 85-92, 341; с. 54–64, 53; с. 254–261].

Согласно определению ВОЗ и международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), «Тромбофилия» является состоянием с повышенной комплаентностью к тромбозам с превалирующим ранним началом, семейным анамнезом и частыми тромбозами [12; с. 46; с. 36-48, 156; с. 1177–87, 137; с. 147–158, 59; с. 118-124]. Согласно заключению ряда исследований, теми или иными видами тромбофилии страдает в среднем 40% взрослого населения [46; с. 36-48, 231; с. 205-239].

Согласно классическим представлениям в основе развития всех видов тромбозов лежат 3 процесса: активация коагуляции, снижение скорости кровотока а также изменение сосудистой стенки. Единственными отличиями венозных тромбозов, может быть отсутствие изменений сосудистой стенки [55; с. 104].

В 2013 г. J. Heit в «Consultative Hemostasis and Thrombosis» указал классификацию тромбофилии, включающую нарушения в системе гемостаза, патологические состояния впоследствии медикаментозного лечения, беременности и послеродового периода, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [231; с. 205-239, 12; с. 156; с. 1177–87, 137; с. 147–158]. Выявление генетической

предрасположенности к тромбозам не всегда приводит к развитию тромбозов у носителя, но может создавать высокий рискованный фон [23; с. 4024]. Современные исследования указывают, что до 70% всех венозных тромбозов имеют в своей основе генетическую опосредованность [408; с. 706-708, 361; с. 2080, 55; с. 104]. Следует также иметь в виду, что развитие, течение и осложнения тромбофилии могут зависеть от дефектов различных звеньев системы гемостаза и внешних факторов, различаться по степени выраженности и зависеть от взаимодействия и особенностей сочетания этих нарушений.

Зачастую какое либо коморбидное состояние или заболевание является провоцирующей причиной развития тромбозов на фоне генетической предрасположенности [479; с. 198, 53; с. 254–261].

Тесты на врожденную тромбофилию (ВТФ) являются самым часто назначаемым клиницистами генетическим исследованием [23; с. 4024]. ВТФ могут быть риском развития как артериальных, так и венозных тромбозов [43; с. 44-49, 378; с. 71–80].

По классификации тромбофилий по F.R. Rosendaal выделяются сильнейшие ВТФ, сильные и умеренной силы [407; с. 24, 137; с. 147–158]. К сильнейшим ВТФ дефициты природных антикоагулянтов протеина С, протеина S и антитромбина, которые увеличивают риски тромбоза более чем 10 раз, но из-за очень редкой встречаемости в популяциях, они редко определяются клиницистами.

К основным сильным ВТФ относятся мутация Лейденского фактора (rs1799963), мутация в гене протромбина и др., называются мутациями усиления функции и очень редко встречаются в минорном гомозиготном состоянии [479; с. 198]. Но данные ВТФ даже в гетерозиготном состоянии вызывают клиническую тромбофилическую предрасположенность и могут увеличивать риск тромбозов в 2-5 раз [407; с. 24, 408; с. 706-708, 65; с. 88-89]. У 164 пациентов с верифицированным артериальным и/или венозным тромбозом, наиболее частыми ТФ были ГГЦ у 27,07%, мутация Лейденского

фактора 23,3% [80; с. 66–75]. Комбинированные формы ТФ были установлены у 46,95% пациентов, наиболее частой из которых была ТФ ГГЦ в сочетании с мутацией Лейденского фактора у 22,1% пациентов [65; с. 88–89]. Дефекты в генах Лейденской мутации и протромбина встречаются редко и в основном в гетерозиготной форме [521; с. 971–981, 479; с. 198, 53; с. 254–261]. Аллельная замена нуклеотида G1691A в гене фактора V, так называемая Лейденская мутация, приводящая к снижению чувствительности фактора V к инактивации активированным протеином C, обнаруживается у 52% европейцев, страдающих от рецидивирующих тромбоэмболических осложнений, у 20% пациентов с первичным эпизодом глубокой венозной тромбоза, и у 3–7% здоровых индивидов [147; с. 1135–1139].

Многие рекомендации указывают на необходимость скринингового обследования пациентов с семейным или индивидуальным анамнезом тромбозов [431; с. 1489–1498, 257; с. 1934–1939, 521; с. 971–981, 317; с. 908–912, 55; с. 104].

К ВТФ умеренной силы относятся широко распространенные однонуклеотидные мутации [348; с. 910, 407; с. 24], увеличивающие риск тромбозов на 50% максимально, но в совокупности, при встречаемости в нескольких видах у одного индивидуума они могут приводить к увеличению риска на 100 градиентов [16; с. 656–663]. Теоретически установлено, что гетерозиготный и мутационный гомозиготный генотипы пациентов с Лейденской мутацией обладают различной степенью устойчивости к активированному протеину C, который в норме деградирует активированный фактор V и тем самым предотвращает чрезмерное распространение процесса свертывания крови (APC-резистентность). У гомозигот по неблагоприятному аллелю риск венозных тромбозов увеличивается в 50–100 раз. Мутация передается по аутосомно-доминантному принципу, то есть повышенная предрасположенность к тромбозам выявляется уже в гетерозиготном положении гена.

Артериальные тромбообразования происходят на фоне присутствующего на интиме сосуда атеросклеротического налета. В связи с высоким ламинарным потоком крови в артериях преобладающий механизм артериального тромбоза - адгезивная активация тромбоцитов, а синтез фибрина - дополнительный фактор, укрепляющий тромб. Риск артериального тромбоза увеличен при нарушении адгезии и агрегации тромбоцитов из-за повышения концентрации фактора Виллебранда и ряда других модификаций [44; с. 73-77].

Основным фактором, обуславливающим формирование венозных тромбов, является полимеризация фибрина, в то время как адгезия тромбоцитов не оказывает существенного влияния или вовсе игнорируется.

Фибрин также обеспечивает анкорирование венозного тромба к интиме сосуда, которая в большей части случаев не испытывает повреждения. Наиболее вероятным механизмом, запускающим тромбоз, является активация клеток васкулярного эндотелия. При застое крови, воспалении или гипоксии эндотелиальные клетки секретируют тельца Вайбеля-Палладе, содержащие фактор Виллебранда и Р-селектин. В зависимости от баланса между прокоагулянтными факторами, их ингибиторами и системой фибринолиза активация эндотелия может вести к формированию тромба. Проявление микротромбоза, как правило, связано с высвобождением ТФ разнообразными клетками. При травме сосудистой стенки клетки, экспрессирующие ТФ, устанавливают контакт с плазмой. Одновременно экспонируются субэндотелиальные структуры (коллаген), что вызывает агрегацию тромбоцитов в этой зоне [76; с. 123-126].

Клинические рекомендации зарубежных стран выделяют целесообразность выявления пяти “классических” ВТФ [446; с. 154-64, 137; с. 147-158, 272; с. 543-603, 23; с. 4024]. Тогда как в российских рекомендациях по ВТЭО [13; с. 1-52] к значимым ВТФ, помимо “классических”, входят повышенный уровень фактора свертывания VIII и гены ГГЦ. При этом Американская коллегия медицинской генетики и

геномики предлагают не определять полиморфизмы генов ГГЦ, так как крупные метаанализы не подтверждают высокую ассоциацию между полиморфизмом этих генов и рисками венозных а также артериальных тромбозов [233; с. 153-56, 23; с. 4024].

Фолатные соединения являются жизненно важными соединениями, участвующими в обмене ГЦ и метилировании ДНК. Процессы фолатного цикла в основном регулируются ферментом метилентетрагидрофолатредуктазой (МТНFR) [216; с. 2836, 88; с. 83, 53; с. 254–261]. При генетических нарушениях фолатного обмена активность фермента МТНFR снижается, что в последствии становится причиной повышения уровня гомоцистеина в плазме крови [357; с. 164–169, 486; с. 1105–1118, 53; с. 254–261]. Изменения активности фермента МТНFR могут привести к повышению частоты артериальных и венозных тромбоэмболий [319; с. 25].

Тромботические осложнения являются одним из последствий дисбаланса обмена фолатов и ГГЦ, которые развиваются при полиморфизме генов цикла фолатов [161; с.168-172]. Полиморфизмы генов ГГЦ являются часто встречающимися врожденными тромбофилиями. По данным Расуловой Г. и соавт. 96% пациентов с тромботическими осложнениями включенных в исследование имели тот или иной дефект в генах ответственных за обмен гомоцистеина [53; с. 254–261].

Полиморфизм G1691A гена Лейденской мутации при гетерозиготном генотипе может увеличивать риск тромбоза в 3-8 раз, тогда как при гомозиготном мутационном носительстве данный риск возрастает 20 раз и более [137; с. 147–158, 251; с. 4053-4057, 26; с. 254-258, 55; с. 104].

Согласно результатам исследований, проведенных в разных странах, у пациентов с анамнезом венозных тромбоэмболических событий частота обнаружения мутации фактора V Leiden значительно повышена, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью к тромбозам, рецидивирующим течением заболевания или идиопатическими тромбозами в

молодом возрасте (до 45 лет) [434; с. 585-593]. В литературе описаны случаи, когда мутация фактора V Leiden ассоциировалась с развитием острых атеротромботических осложнений, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, у молодых пациентов без традиционных факторов риска, таких как гипертония, гиперлипидемия, диабет. Это свидетельствует о возможной патогенетической роли данной мутации в этих заболеваниях. [100; с. 727-731, 405; с. 101-105, 97; с. 506-510].

Мутация в гене протромбина, кодирующего фактор II гемостаза, занимает второе место по клинической релевантности среди генетических аномалий, ассоциированных с тромбофилическими состояниями [55; с. 104]. В результате мутации данного гена, изменяется количество протромбина в крови, что увеличивает риск тромбозов при наличии изменений в данном гене [408; с. 706-708], что может увеличивать риск тромбозов более 3 раз [100; с. 727-731]. Гетерозиготное носительство варианта G20210A протромбина в 5 раз повышает риск развития инсульта [378; с. 71–80]. Частота встречаемости данной мутации в европейской популяции до 4% [419; с. 135-143, 97; с. 506-510, 55; с. 104].

Согласно литературным источникам, индивиды, страдающие от тромбоэмболических заболеваний, демонстрируют превалентность мутации протромбина G20210A в диапазоне от 3% до 18%, что соответствует относительному риску развития венозных тромбоэмболических осложнений от 2 до 8 [472; с. 356-362]. Предполагается, что данная мутация встречается от 10 до 15% среди ВТФ, а у пациентов с преимущественно венозной тромбозной патологией мутация протромбина определяется у 6–7% случаев [55; с. 104]. Известны также работы о роли мутации в гене протромбина в развитии артериальной тромбозов [131; с. 42–44, 408; с. 706-708].

В дополнение к вышеуказанным, часто встречающимся и имеющим патогенетическое значение молекулярно-генетическим модификациям генов, регулирующих процессы коагуляции и антикоагуляции, и определяющим генетическую предрасположенность к наследственным тромбофилиям, в

настоящее время отмечается значительное увеличение количества исследований, посвященных мутациям в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), как одному из факторов возникновения ВТФ [84; с. 576–580]. Основным фактором развития тромбофилических осложнений при ВТФ является повышение концентрации ГЦ в крови - состояние ГГЦ, которое ассоциируют, в частности, с присутствием полиморфизма С677Т в гене MTHFR. Ген, кодирующий фермент MTHFR, локализован в локусе 1p36.3 [203; с. 111-113]. Указанный полиморфизм С677Т обусловлен субституцией цитозина на тимин в позиции 677 гена MTHFR. Недавно проведенные исследования указывают на то, что полиморфизмы в генетической информации могут быть связаны с различными формами артериальных и венозных тромбозов, а также развитием атеросклероза в коронарных, мозговых и периферических сосудах.

Однако, необходимо отметить, что ГГЦ является мультифакториальным процессом, в которую входят не только генетические, но и негенетические механизмы. Это означает, что окружающая среда, стиль жизни и другие факторы также могут влиять на возникновение тромбозов и атеросклеротических поражений в сосудах.

Значительные достижения в молекулярной биологии и генетике позволяют более глубоко понять механизмы ГГЦ. Одним из важных результатов таких исследований является вывод о том, что ГГЦ является независимым и значимым фактором риска для развития указанных заболеваний. Это обстоятельство акцентирует важность исследований, направленных на выявление генетических маркеров и разработку индивидуальных стратегий профилактики и лечения данных патологий. Тем не менее, необходимо проводить дальнейшие исследования, чтобы более точно определить причинно-следственные связи между ГГЦ и заболеваниями сосудов. В конечном итоге, это позволит разработать более эффективные методы профилактики и лечения этих серьезных заболеваний [36; с. 102-106, 55; с. 104].

У больных с венозными и артериальными тромбозами отмечается высокая представленность этого состояния согласно отчетам множества исследователей, и она достигает значений до 20% и более. Однако следует отметить, что немногочисленные научные группы не установили существенных различий в частоте встречаемости гомозиготного генотипа между здоровыми лицами и больными с тромбофилией [165; с. 211-219].

Несмотря на противоречивые данные, полученные исследователями из разных регионов, можно заявить, что у определенных популяций и этнических групп имеется существенное воздействие аллельных вариантов “генов тромбофилии” на изменение и, в отдельных случаях, непосредственное влияние на склонность к тромбозам [181; с. 566-569].

Можно заметить, что основанием мультифакториальной склонности к венозным тромбозам и их осложнениям служат комбинации разнообразных вариантов генов, ассоциированных с повреждением функции сосудистой стенки и появлением протромботических изменений в системе гемостаза. Увеличение анализируемого набора ДНК-полиморфизмов и исследование их “ген-генных взаимодействий” дают возможность установить причину тромбофильного статуса у более чем половины пациентов, страдающих от венозных тромбозов. [516; с. 551-557, 97; с. 506-510].

Приводится множество литературных данных, направленных на исследование причин тромботических осложнений у пациентов ХОБЛ, однако результаты их достаточно противоречивы.

В современном мире науки, благодаря прогрессу в области молекулярной биологии и генетики, открываются новые горизонты для понимания механизмов ГГЦ и её роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования подтверждают, что ГГЦ является значимым фактором риска, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения генетических маркеров и создания индивидуализированных методов профилактики и лечения. Несмотря на значительные успехи, остается

множество вопросов, связанных с точным определением взаимосвязей между ГГЦ и патологиями сосудов, что требует дополнительных исследований.

Согласно многочисленным отчетам, у пациентов с тромбозами наблюдается повышенная частота гомозиготного генотипа, достигающая 20% и более, хотя некоторые исследования не выявили значительных различий между здоровыми людьми и пациентами с тромбофилией. Это указывает на сложность и многообразие генетического фона тромбоэмболических заболеваний. В частности, у определенных популяций и этнических групп аллельные варианты генов тромбофилии могут оказывать значительное влияние на предрасположенность к тромбоэмболическим состояниям.

Кроме того, исследования показывают, что мультифакториальная предрасположенность к венозным тромбозам и их осложнениям может быть обусловлена комбинациями различных генетических вариантов, связанных с нарушением функции сосудистой стенки и протромботическими изменениями в системе гемостаза. Расширение спектра анализируемых ДНК-полиморфизмов и изучение их взаимодействий могут помочь определить причины тромбофильного статуса у значительной части пациентов.

В заключении резюмируя, несмотря на обширные литературные данные и исследования, посвященные причинам тромботических осложнений у пациентов с ХОБЛ, результаты остаются противоречивыми. Это подчеркивает важность продолжения научных исследований в этой области для разработки более эффективных методов профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний.

§1.5 Генетические и фенотипические факторы дисфункции эндотелия как предикторы тромбофилии

Дисфункция эндотелия (ДЭ) одна из важнейших патогенетических звеньев формирования ССР и тромбофилических состояний [361; с. 2080]. ДЭ установлена при многих ССЗ, а также при метаболическом синдроме

[168; с. 364–376, 24; с. 56–465]. Прединдикторная роль ДЭ позволяет прогнозировать ССК и смертность от тромбофилических причин [64; с. 25–30, 53; с.45-51, 55; с.34–37]. Также, известна активация ДЭ гиперпродукцией кортизола, активацией симпато-адреналовой системы, посредством снижения экспрессии и дезактивации эндотелиальной NO-синтетазы, подавления продукции и активации деградации NO, усиления синтеза эндотелиальных вазоконстрикторов [461; с. 779–794, 245; с. 301–318, 24; с. 456–465]. Причинных факторов развития ДЭ множество, но преимущественно ДЭ формируется на фоне воспалительных изменений [51; с. 8–12, 79; с. 118].

ХОБЛ, как заболевание с высоким воспалительным потенциалом, приводит к формированию ДЭ [39; с. 41-43], сопровождающейся дефицитом вазодилататоров, и местной активацией секреции вазоконстрикторов [11; с. 140-144]. ДЭ при ХОБЛ происходит на фоне обеднения гликокаликса, под воздействием провоспалительных цитокинов, освобождения тканевого фактора и оголения коллагеновых волокон, что в свою очередь запускает каскад коагуляции [40; с. 134–135, 496; с. 399-413], что и приводит к высокому риску развития тромбофилии [324; с. 821- 832].

Исходя из основных функций эндотелия можно выделить типовые формы ДЭ, в том числе: вазомоторную — дисбаланс продукции вазоактивных веществ; гемостатическую — дисбаланс синтеза тромбогенных и антитромбогенных эндотелиальных факторов; адгезионную — гипо- или гиперэкспрессия адгезионных эндотелиальных молекул; ангиогенную — повышенное образование ангиогенных факторов, дисбаланс чувствительности эндотелиальных клеток к ангиогенным факторам [16; с. 4-15].

Фактор Виллебранда (фактор фон Виллебранда, ФВ) – гликопротеид плазмы крови, продуцируемый в эндотелии и мегакариоцитах [488; с. 1415-1419]. Известными физиологическими функциями ФВ является участие в первой стадии гемостаза, исполняя роль склеивающего вещества в адгезии тромбоцитов, [64; с. 25–30, 29; с. 643-654], а также во второй коагуляционной

фазе, связываясь и стабилизируя молекулу фактора VIII. При повреждении клеток эндотелия ФВ усиленно секретируется, что дает основание принимать его маркером ДЭ (35; С.24). Также установлена роль ФВ как маркера ДЭ при ГБ, мерцательной аритмии и ОКС [16; с. 4-15, 67; с. 34-41]. При ХОБЛ для ФВ установлена маркерная роль тяжелого течения ХОБЛ [39; с. 41-43] и полицитемии [324; с. 116522, 67; с. 34-41].

NTproBN являясь вазомоторным маркером ДЭ, при ХОБЛ является основным предиктором СН. Но на сегодняшний день увеличивается количество исследований указывающих на роль данного маркера, как независимого предиктора госпитальной и годичной смертности у больных с обострением ХОБЛ [298; с. 247-248], как маркера указывающего на тяжесть легочной гипоксии, воспаления и сердечно-сосудистого стресса у пациентов с ХОБЛ [450; с. 811-825], как независимого маркера смертности от всех причин или маркера плохого прогноза при ХОБЛ [375; с. 117-126].

Кроме известных фенотипических факторов, имеющих свойство непосредственного повреждения эндотелиальных клеток и нарушения в последующем их функции, генотипические причины, в основе которых лежит полиморфизм генов, кодирующие белки - биологически активные продукты являющиеся эндотелиальными факторами, одним из которых является ЭТ-1. Генетические дефекты в структуре данных генов обуславливают дисфункцию эндотелия, и, как следствие, приводят к возникновению ССЗ [53; с.45-51].

ЭТ-1 являясь сильнейшим вазоконстриктором в организме, играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и ремоделировании сосудов [181; с. 187-191, 16; с. 4-15, 9; с. 12-16]. Являясь крупным бициклическим полипептидом, продуцируемым в эндотелии, бронхиальном эпителии и в альвеолярных макрофагах, данный фактор также повышает адгезию тромбоцитов [46; с. 12-19]. Продукция ЭТ-1 повышается при ишемии, гипоксии, гиперхолестеринемии, а также под воздействием тромбина, ЛПНП. Установлено, что у пациентов с ИМ уровень ЭТ-1 может быть предиктором

летальности в течении года, даже более значимым, чем показатели натрий уретического пептида, норадреналина и показателей эхокардиографии [16; с. 4-15]. Также, установлена маркерная роль ЭТ-1 для ИБС [64; с. 25–30], инфаркта миокарда [16; с. 4-15, 80; с. 128], ишемическом инсульте [348; с. 91–92], а также как предиктор тяжести данных нозологий [67; с. 34-41].

Имеется ряд исследований изучению роли ДЭ у больных ХОБЛ. (147; с. 205–208). Повышение уровня фактора ЭТ-1 при обострениях ХОБЛ, совместно с гипоксемией, вирусной инфекцией усиливает повреждение эндотелия [46; с. 12-19]. Изменению уровня выработки ЭТ-1 и развитию ССК могут способствовать дефекты в генах, кодирующих синтез данного фактора [93; с. 191–210, 67; с. 34-41, 165; с. 357–418, 172; с. 341–347, 188; с. 3, 230; с. 138–143, 9; с.12-16]. Более детальному изучению подвержен полиморфизм Lys198Asn [27; с. 97–102, 249; с. 34–42, 9; с. 12-16, 69; с. 29-35], воздействие которого доказано в отношении внезапной сердечной смерти, развитии легочной гипертензии, а также тромбофилических состояний, например ишемического инсульта. Данная мутация происходит на фоне однонуклеотидной замены лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в 198-м месте аминокислотной цепочки, является трансверсией G>T в 5665-м нуклеотиде в 5-м экзоне гена Эндотелин-1 (237; с. 743–758, 336; с. 256–262) и опосредует дисбаланс продукции вазоактивных факторов ЭТ-1 (259; с. 46-49, 9; с. 12-16). В исследовании Брынина А.В. (2017) наличие патологической аллели Т полиморфизма Lys198Asn гена Эндотелин-1 обеспечило высокую коморбидность ИБС у больных псориазом [14; с. 25].

Резюмируя, можно сделать заключение о ведущей роли эндотелиальной дисфункции в предикции гиперкоагуляционных изменений, лежащих в основе развития тромбофилии. Формирование глубокой дисфункции эндотелия при ХОБЛ, на фоне длительно протекающего системного воспаления, может быть одной из патогенетических основ формирования сердечно-сосудистого риска. Изучение как фенотипических, так и генотипических детерминант развития дисфункции эндотелия, в рамках

формирования патогенетически обоснованной терапии, является востребованным направлением в современных клинических исследованиях.

Формирование выраженной дисфункции эндотелия при ХОБЛ на фоне хронического системного воспалительного процесса, что может служить одним из патогенетических факторов возникновения сердечно-сосудистого риска. Актуальным направлением в современных клинических исследованиях является изучение как фенотипических, так и генотипических механизмов развития дисфункции эндотелия с целью разработки патогенетически обоснованной терапии.

§1.6 Значение питания и методы коррекции тромбофилических состояний

При исследовании смертности от сердечно-сосудистых событий у 16485 больных ХОБЛ, доказано, что наличие базисной терапии, направленной на улучшение функции легких не влияет на сердечно-сосудистый риск [130; с. 1536–1542]. Стратегия коррекции тромбофилических состояний в контексте ХОБЛ должна быть двусторонне направленной. С одной стороны, она должна быть направлена на минимизацию гиперкоагуляционной активности, которая характеризуется повышенной склонностью к образованию тромбов. С другой стороны, она должна сосредоточиться на уменьшении продолжительного системного воспалительного ответа, вызванного ХОБЛ, который служит постоянным стимулом для активации коагуляционного каскада. Этот подход может способствовать более эффективной профилактике и лечению тромбофилических нарушений при ХОБЛ.

На сегодняшний день эффективность контроля питания при ХОБЛ, не вызывает сомнений в улучшении системного воспалительного эффекта, а также снижения количества обострений. Индивидуальное консультирование по вопросам питания может улучшить рацион питания, статус питания,

функциональные результаты и качество жизни у амбулаторных пациентов с ХОБЛ [361; с. 778-791, 360; с. 215-226].

Питание может иметь существенное значение в изменении маркеров воспаления [314; с. 2(10), 436; с. 4678–4686, 454; с.1538-1550], также питание рекомендуется в целях противовоспалительной терапии [363; с. 25–34]. Прием магния снижал уровень С-реактивного белка, фибриногена и NO в сыворотке крови [472; с. 679], вит Е снижал уровень С-реактивного белка и ИЛ-6 [110; с. 17234].

Поскольку традиционные факторы риска не могут полностью объяснить такой повышенный сердечно-сосудистый риск, растет интерес к нетрадиционным факторам риска, таким как гипергомоцистеинемия и нарушение метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂ [141; с. 383].

Ранее коррекция витаминного профиля была рекомендована для восстановления эндотелия сосудов [371; с. 3843], и прослежены связи между содержанием вит В, С и магния с состоянием толщины интимы артерий, являющейся маркером атеросклероза [238; с. 69-82]. Также, коррекция витаминного профиля может помочь в коррекции ГГЦ, являющейся легко модифицируемым фактором ССР [381; с. 109859].

Потребление фолиевой кислоты, холекальциферола, ретинола и тиаминна было ниже рекомендуемой суточной нормы у более чем 75% пациентов с ХОБЛ [291; с. 75–81]. Многими исследованиями доказан дефицит профиля витаминов, на фоне которого формируется ГГЦ [260; с.17–21].

Фолиевая кислота и витамин В₁₂ являются частой добавкой для улучшения механизма заболеваний [422; с. 102526, 500; с. 1481-1491, 370; с. 1816-1818], и особенно в снижении ССР [449; с. 1021709, 308; с. 2146124, 124; с. 2253, 494; с. 246-254, 508; с. 299-307, 492; с. 1504-1515]. В исследовании Schnyder и соавторов изучали эффект ежедневного приёма фолиевой кислоты (1 мг), витамина В₁₂ (400 мкг) и витамина В₆ (10 мг) на частоту рестенозов после ангиопластики. По истечении 6 месяцев лечения в

группе, принимавшей витамины (n=105), наблюдалось значительное уменьшение частоты рестенозирования по сравнению с группой плацебо (n=100), что подтвердили данные коронароангиографии [424; с. 1593-1600].

Каждое повышение в потреблении фолиевой кислоты коррелировало с 5%-ным снижением вероятности развития общих сердечно-сосудистых событий и 10%-ным снижением риска смертности от ССЗ. Эти данные подтверждают предположение о том, что увеличение уровня потребления фолиевой кислоты через изменение питания может служить эффективной стратегией профилактики сердечно-сосудистых событий и смертности от ССЗ [508; с. 299-307]. При ХОБЛ фолиевая кислота и витамин В₁₂ также достоверно снижала уровень ГЦ [121; с. 467–472], но не изменяла ОФВ1 [260; с. 17–21], положительное действие снижения ГЦ у пациентов с ХОБЛ подтверждено многими исследованиями [260; с. 17–21, 346; с. 123-126]. После нормализации начальных концентраций гомоцистеина (12 мкмоль/л) и фолиевой кислоты (12 нмоль/л), было обнаружено, что диетическая фолиевая кислота приводит к снижению уровней гомоцистеина на 25%, при этом аналогичные эффекты наблюдаются при суточной дозе от 0,5 до 5 мг. В то время как витамин В₁₂ (в среднем 0.5 мг) способствовал дополнительному снижению уровня гомоцистеина в крови на 7%, витамин В₆ (в среднем 16,5 мг) не оказывал значительного влияния на этот показатель [155; с. 341-348], снижение ГЦ при назначении фолиевой кислоты и витамина В₁₂ также отмечено в других исследованиях [240; с. 245-251, 365; с.58-63].

Имеются данные о противовоспалительном эффекте приема фолиевой кислоты. Применение фолиевой кислоты значительно снижало уровень С-реактивного белка [192; с. 432-439], глюкозу и гомоцистеина при длительном применении [185; с.33].

В снижении ССР, также часто применяются медикаментозные методы лечения. Применение L-аргинина способствует лучшему регулированию иммунных и метаболических процессов, повышает продукцию оксида азота. В эксперименте на крысах было доказано, что дестабилизация

лизосомальных мембран, способствующих усилению воспаления при ГГЦ могут быть скорректированы L-аргинином или карнитином [26; с. 23].

Применение аспирина для вторичной профилактики ССЗ хорошо известно и широко рекомендовано основными клиническими рекомендациями для бессрочного применения [439; с. 2458–2473, 294; с. 1157–1172]. В этих условиях частота серьезных случаев ССЗ снижается $\approx 20\text{--}30\%$, но частота больших кровотечений увеличивается в $\approx 1,4\text{--}1,6$ раза [208; с. 768–778]. Стремясь расширить снижение риска ССЗ, наблюдаемое при монотерапии аспирином, в предыдущих исследованиях оценивали более мощные антиагреганты (т.е. клопидогрель, тикагрелор и ворапаксар) и терапию антагонистами витамина К в качестве альтернативы аспирину и в качестве дополнительной терапии аспирином [158; с. 416–425, 294; с. 1157–1172].

После того, как были получены многообещающие результаты сочетания антитромбоцитарной терапии с низкими дозами ривароксабана у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших ЧКВ, были проведены исследования по использованию этой стратегии при хроническом ССЗ [339; с. 9–19]. Исследование COMPASS (Сердечно-сосудистые исходы для людей, использующих стратегии антикоагуляции) показало, что ривароксабан в сочетании с аспирином имеет значительные преимущества вторичной профилактики для пациентов с ССЗ (т.е. ИБС и заболеванием периферических артерий), что привело к одобрению FDA для этого показания в 2018 году [183; с. 1319–1330, 103; с. 219–229]. Результаты исследования стали основанием для назначения ривароксабана в группах с установленным ССР, а также при снижении риска на фоне атеросклеротического процесса [294; с. 1157–1172].

В исследовании AFIRE монотерапия ривароксабаном не уступала по показателям снижения сердечно-сосудистого риска и превосходила по уменьшению больших кровотечений по сравнению с группой комбинированной терапии с антиагрегантами [456; с. 59–70].

В сравнительном исследовании эффективности противотромботической профилактической терапии, пациенты были разделены на 3 группы: ривароксабан 2,5 мг 100 раз в сутки с аспирином 5 мг в день; ривароксабан по 100 мг два раза в сутки отдельно; или аспирин по 44 мг в день, наиболее эффективными и низкочастотными по развитию кровотечений была группа с низкими дозировками ривароксобана [467; с. 1661–1671, 294; с. 1157-1172].

Антикоагулянтная терапия была рекомендована детям с ишемическим инсультом, с наличием мутационных генов, для профилактики тромбоэмболических осложнений [21; с. 85-89]. Применение ривароксобана даже в низких дозах, одобрено для пациентов с венозными тромбоэмболиями [354; с. 727–735, 109; с. 007338, 413; с. 1577–1583]. Преимущества терапии были незначительно нивелированы повышенным риском больших кровотечений в 70,0 раза. Тем не менее, сниженная доза ривароксобана в комбинации с аспирином не увеличивала смертельное или критическое кровотечение из органов, и чистая клиническая польза по-прежнему благоприятствовала комбинированной терапии [219; с. 981–992, 294; с. 1157-1172].

Антикоагулянты являются необходимым компонентом лечения при патологиях сопровождающихся как усилением воспаления, так и коагуляции [309; с. 15648].

Некоторые исследования подтверждают, что пероральные антикоагулянты имеют сопутствующий противовоспалительный эффект [441; с. 580–585, 355; с. 2, 263; с. 1002–1013, 139; с. 237, 266; с. 20–32, 189; с. 15218, 416; с. 129–133], а также антифибротический [418; с. 173838, 324; с. 116522] и улучшают функцию эндотелиальных клеток [100; с. 114063, 462; с. 521–532].

Применение антикоагулянтов улучшало течение острого панкреатита как в отношении снижения воспаления, так и улучшения состояния гемостаза [270; с. 948]. Также высокоэффективность антикоагуляционной терапии в

отношении воспаления подтверждает исследования проведенные у больных с онкологией [415; с. 106335, 414; с. 1888, 235; с. 1-13].

Преимущества пероральных прямых антикоагулянтов(апиксабан, ривароксбан) по сравнению с ингибиторы вит К(варфарин) включают меньшие требования к мониторингу, менее частое последующее наблюдение, более непосредственное начало и компенсационные эффекты лекарственного препарата (что важно для перипроцедурного и острого кровотечения), а также меньшее количество лекарственных и пищевых взаимодействий [257; с. 284–294, 407; с. 2049–2058] в результате их применение стало более частым [400; с. 615–624, 337; с. 411–421, 88; с. 1599–1607, 262; с. 720–728, 281; с. 2204–2215, 152; с. 627–634]. На сегодняшний день данные препараты рекомендуются к применению в профилактике инсультов и тромбоемболий [387; с.2018, 389; с.2018, 386; с. 2018, 388; с.2017, 385; с.2017].

Известно об эффективном применении пероральных антикоагулянтов в лечении тромбофилических состояний у больных ХОБЛ [340; с. 485-494, 377; с. 3429-3436].

Многие исследователи подчеркивают необходимость лечения антикоагулянтами в дополнение к базисной терапии, указывая на высокий риск эмболии и тромбозов как частых последствий обострения ХОБЛ [99; с.544-554, 393; с. 523-524, 180; с.1213-1216, 206;, 478; с. 2604-2616, 383; с. 339-346, 140; с. 1732-1737].

Установлено, что пероральные антикоагулянты имели значение в снижении тромбофилического риска при ХОБЛ и не уступают по эффективности антагонистам Вит К (варфарин) [287; с. 987652]. Гепарин имеет как антикоагуляционные так и дополнительные эффекты [122; с. 1371–1383].

Имеются данные, показавшие, что терапия инъекционными антикоагулянтами гепарина низкой массы вызывает не только снижение риска тромбоемболий [203; с. 1109–1114], но и улучшение показателей функции дыхания. Ряд фенотипов ХОБЛ более склонны к прокоагулянтному

статусу и тромбообразованию. Необходим многоуровневый подход к пациентам с ХОБЛ с точки зрения антитромботической профилактики [377; с. 3429-3436]. Также большое количество исследований указывает на значительное улучшение легочной функции при ингалировании гепарина у больных ХОБЛ [111; с. 13326].

Предпринималось много попыток уменьшить ССР при ХОБЛ путем улучшения контроля над самой ХОБЛ [368; с. 128-134, 193; с.519-527]. Установлено, что мероприятия по снижению гипоксии снижало уровень ГГЦ и маркеров дисфункции эндотелия [71; с. 24-31].

Пришло время разработать просчитанный, систематический подход к предотвращению неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при ХОБЛ, учитывая, что эти события, вероятно, являются более чем случайным явлением [344; с. 290-291].

Резюмируя, исходя из полученных данных, можно акцентировать внимание на необходимости проведения повышения информированности среди пациентов, страдающих ХОБЛ, с целью стимулирования увеличения потребления продуктов растительного происхождения, обладающих высоким содержанием фолиевой кислоты или при более высоком дефиците рекомендовать назначение в форме пищевых добавок. Здоровый образ жизни, при котором снижается количество употребляемого кофе и алкоголя и имеется борьба с вредными привычками, особенно курением, может помочь снизить содержание гомоцистеина в организме. Это, в свою очередь, может сократить вероятность тромбофилии основанной на ГГЦ у людей с ХОБЛ.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

§2.1. Клиническая характеристика и протокол исследования

Работа представляет собой интегративное исследование фенотипических и генотипических детерминант формирования тромбофилических состояний при ХОБЛ, включающее скрининговый анализ 228 респондентов.

Объектом исследования явились 123 пациента с документированным диагнозом ХОБЛ, получавших стационарное лечение в пульмонологическом отделении пациентов РСНПМЦФиП за 2019-2020 гг. Диагноз ХОБЛ был документирован в соответствии с критериями GOLD (2023). Контрольную группу составили 105 практически здоровых респондентов, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу.

Состав больных по количественным и возрастно-половым характеристикам позволил провести репрезентативную оценку результатов специфических исследований с разносторонней перспективой. Характеристика клинико - демографических и анамнестических данных исследуемых пациентов ХОБЛ представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1

**Демографическая, клиническая и анамнестическая характеристика
пациентов хронической обструктивной болезнью легких**

Признак		Контрольная группа, n=105	ХОБЛ, n=123
Возраст, лет		48,6±21,3	64,1±18,7
Пол	муж.	105(100%)	123 (100%)
ИМТ, кг/м ²		24,1±3,2	25,5±5,5
Стаж заболевания, лет		-	20,4±3,44
Фенотип ХОБЛ n,%	А	-	19(15,4±2,1)
	В	-	68 (55,2±3,4)
	Е	-	36(29,3±1,2)
Фактор курения (по анамнезу), n(%)		14(13,3%)	95 (77,2±2,0)
Стаж курения, лет		2,3±0,5	24,7±5,5
Наличие тромбозов в анамнезе		-	40(32,5%)

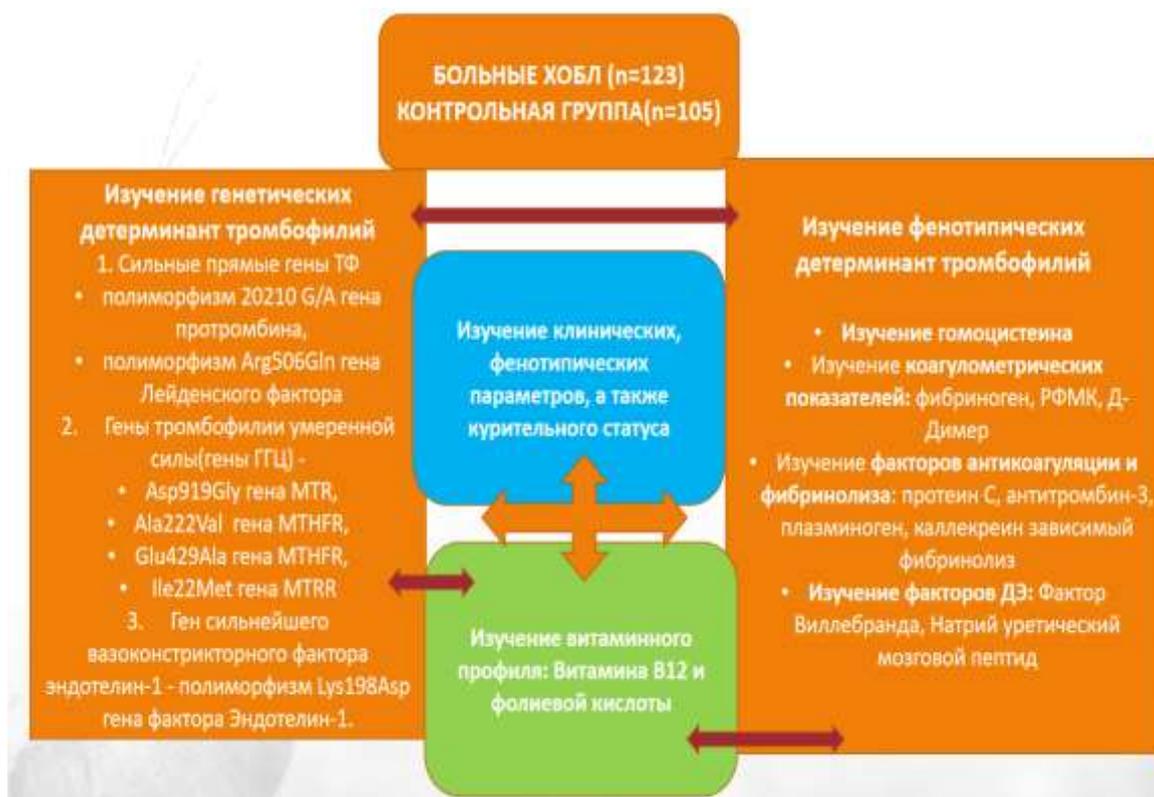


Рис. 1 Дизайн исследования. Этап изучения патогенетических компонентов формирования тромбофилического риска у больных ХОБЛ и контрольной группы

Исследование включило изучение компонентов имеющих высокое влияние в формировании тромбофилического риска у больных ХОБЛ (рис. 1), что включило в себя: изучение клинико-фенотипических параметров больного ХОБЛ, изучение генетических причин формирования тромбофилии, путем изучения мажорных и минорных генов врожденных тромбофилии и гена эндотелин-1 как генетическую детерминанту сосудистого компонента формирования тромбофилии, изучение фенотипических предикторов и маркеров тромбофилии - изучение гомоцистеина, коагулометрических маркеров, изучение маркеров коагуляции и антикоагуляции, а также факторов дисфункции эндотелия. Также в исследование включило изучение витаминов группы В (Витамин В₁₂ и фолиевой кислоты), по причинности роли данных микронутриентов в обмене ГЦ и оценки их роли в формировании тромбофилии при ХОБЛ.



Рис. 2 Дизайн исследования. Этап разработки предикторов и маркеров, а также шкалы и методов коррекции тромботического риска у больных ХОБЛ

На основе изучения данных компонентов у групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходам по тромбозам (рис. 2), были выделены патогенетические маркеры и предикторы высокого риска тромбозов, для дальнейшей разработки мер ранней диагностики и коррекции тромботического риска у больных ХОБЛ.

В целях определения маркеров и предикторов в развитии тромботических катастроф у больных ХОБЛ, все пациенты были рандомизированы по возрасту, факторам риска, уровню системного воспаления, фенотипам ХОБЛ и уровням коморбидности, включая 1-ю группу (n=83) - пациенты с ХОБЛ без тромботического анамнеза и 2-ю группу (n=40) - пациенты с ХОБЛ с тромботическими событиями в анамнезе.

Разделение групп основывалось на подтвержденным отсутствием/наличием тромботических событий в анамнезе, а также степенью риска по шкале балльной оценки ISTH международного общества по тромбозу и гемостазу (Приложение 1).

§2.2. Методы исследования.

Для решения поставленных в исследовании задач было проведено комплексное многомерное исследование больных, включающее клинические,

функциональные, биохимические, иммуноферментные, коагулометрические, молекулярно-генетические и статистические методы. Все исследования соответствовали требованиям Хельсинской декларации (Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях, 2000 г.), а также нормативным документам Министерства здравоохранения РУз.

Критериями для включения в исследование были: верифицированный диагноз ХОБЛ;

обязательное добровольное согласие пациента на участие в исследованиях, способность адекватно оценивать свое состояние.

Критериями исключения из групп исследования явились:

нежелание пациента принимать участие в исследовании;

острые сердечно-сосудистые состояния, тяжёлые заболевания печени и почек, наличие сахарного диабета;

хроническая и острая почечная недостаточность;

употребление кофе в больших количествах (более 3 чашек в день), злоупотребление алкоголем;

прием препаратов, повышающих уровень гомоцистеина (цитостатики, противосудорожные препараты и т.д);

синдром мальабсорбции (путем исключения из исследования пациентов с признаками анемии);

нарушения функции щитовидной железы средней и тяжелой степени (УЗИ щитовидной железы, клинический осмотр);

тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Для оценки фенотипических детерминант в формировании тромбофилических состояний, нами были использованы следующие индексы и характеристики состояний:

Индекс курильщика – показатель ежедневно выкуриваемых сигарет, умноженный на общий стаж курения в годах. Итог следует разделить на 20– по количеству сигарет в пачке (пачка/лет).

Индекс массы тела вычисляется делением веса в килограммах на возведенный в квадрат рост в метрах (ИМТ = m/h²).

MRS - это модифицированный вопросник, который используется в диагностике ХОБЛ и позволяет оценить тяжесть одышки.

CAT тест - состоит из 8 позиций, каждая из которых оценивается по пятибалльной шкале и суммируется. Направлен на оценку одышки; кашля; мокроты; компрессии в груди; ограничения активности в домашних условиях; уверенности, при покидании дома; сна и витальности.

Индекс Чарльстона – указывает на степень отягощенности коморбидного фона, прогнозирует 10-летнюю выживаемость пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями.

Лейкоцитарный индекс воспаления - индекс указывающий на силу воспаления в организме, по отношению лейкоцитов в крови (Рыбдылов Д.Д.2010).

$$ЛИВ = \frac{L \times (\text{палочкоядерные} + \text{юные} + \text{миелоциты})}{(\text{сегментоядерные} + \text{лимфоциты})}$$

где: L – количество лейкоцитов; в норме показатель ЛИВ равняется 1,0 – 1,2 ед.

Фенотип ХОБЛ - фенотипы ХОБЛ определялись согласно классификации предложенной в GOLD2023: фенотип А (MRC < 2 или CAT < 10, менее 2 обострений в год), фенотип В (MRC > 2 или CAT > 10, менее 2 обострений в год), фенотип Е (все пациенты с более 2 обострениями в год, вне зависимости от MRC или CAT).

Опросник KIDMED (опросник качества средиземноморской диеты)- направлен на определение и характер приверженности средиземноморской диете в исследуемой группе населения. Средиземноморская диета признана одной из наиболее сходных по составу макро и микронутриентов к диете

рекомендованной при ХОБЛ(Collins PF, Y.2019). Образец опросника с включенной бальной оценкой качества питания в приложении 3.

Шкала ISHT на наличие риска 1 - стадии ДВС синдрома (стадии гиперкоагуляции). Является валидизированной шкалой, рекомендованной Международным обществом по гемостазу и тромбозу, при помощи которой возможно определить риск развития 1-стадии ДВС синдрома, то есть стадию гиперкоагуляции. Рисковым считается сумма баллов более 2(Приложение 1).

2.2.2. Исследование функции внешнего дыхания

Для верификации нозологии и оценки тяжести патологии применялась спирометрия на устройстве «СМП-21/01-Р-Д» («Монитор», Россия). Дифференциальными критериями ХОБЛ служат отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ и $ОФВ_1 \leq 80\%$ от нормы. При показателе $ОФВ_1 = 80\%$ от нормы устанавливалась I легкая стадия; при $50\% < ОФВ_1 < 80\%$ - II средне-тяжелая стадия; при $30\% < ОФВ_1 < 50\%$ - III тяжелая и при $ОФВ_1 < 30\%$ от нормы устанавливается IV крайне-тяжелая стадия ХОБЛ.

Реализация фармакологического теста на реверсibilidade соответствовала международным директивам, определялась ингаляцией 400-600 мг β_2 -агониста короткого действия и оценивалась положительной при увеличении более 12%.

2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования

Для определения генетических детерминант тромбофилии в исследование были включены (согласно классификации F.R. Rosendaal) [408; с. 24]:

Мажорные гены врожденной тромбофилии - полиморфизм 20210 G/A гена протромбина, полиморфизм Arg506Gln гена Лейденского фактора

Минорные гены врожденной тромбофилии - Asp919Gly гена MTR, Ala222Val гена MTHFR, Glu429Ala гена MTHFR, Ile22Met гена MTRR

а также ген сильнейшего вазоконстрикторного фактора эндотелин-1 - полиморфизм Lys198Asp гена фактора Эндотелин-1.

Подробная информация о локусах, негативных рисках в отношении тромбозов при различных вариантах генотипа исследуемых генов представлено в приложении 2.

Анализ ассоциаций генов в развитии тромбофилического риска был проведен на двух уровнях:

при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль» и «случай-случай». Выборка «случай» формировалась из 123 пациентов с документированным диагнозом ХОБЛ. Выборка «контроль» включала 105 - условно-здоровых доноров, лиц узбекской национальности.

при помощи сравнения двух выборок по типу «случай-контроль» и «случай-случай». Выборка «случай» формировалась из 40 пациентов ХОБЛ с неблагоприятным исходом (тромботическими событиями в анамнезе и высоким тромбофилическим риском). Выборка «контроль» включала 83 пациентов ХОБЛ - с благоприятным исходом (без тромботических событий в анамнезе и низким тромбофилическим риском).

ДНК-диагностику осуществляли в отделении «Молекулярных исследований и клеточных технологий» ГУ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

Из лейкоцитов крови извлекали ДНК с помощью общепринятого фенол-хлороформного способа (Маниатис Т.,1984). Для получения нужного участка гена Эндотелина-1 применяли два праймера (Frank A.,2003): 5'-ATGATCCCAAGCTGAAAGGCTA-3'; 5'-CAGGGCTCTCCGTGGAGGCTAT-3'.

Для обнаружения мутационных вариантов использовали ДНК, изолированную из периферической крови общепринятыми способами. Применяемые методы ДНК-диагностики основывались на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Первоначальный анализ мутации Leiden проводили

по методике R.M.Vertina и соавторов (1994) и рестриктазой Mnl 1. Мутацию G20210A в гене протромбина определяли с помощью рестриктазы Taq 1 после добавления в продукт ПЦР искусственного сайта рестрикции. Аллельный (гомозиготный или гетерозиготный) статус обнаруженной мутации подтверждали с помощью аллель-специфических праймеров. Кровь в объеме 5 мл брали методом венопункции в одноразовую стерильную пробирку с антикоагулянтом. В качестве антикоагулянта применяли 0,5 М раствор EDTA в пропорции антикоагулянт: кровь 1:10. Кровь хранили при -20°-80°С до извлечения ДНК. ДНК извлекали из лимфоцитов периферической крови с помощью комплектов реактивов Ribo Prep 200, основанных на применении гуанидинтиоционата и Nucleus-сорбента (Isogene Lab.Ltd, Россия) в соответствии с инструкцией, разработанной компанией-изготовителем.

Подбор нуклеотидной последовательности детекции полиморфизмов осуществляется с применением специальной программы «Oligo v.6.31» (США). Праймеры для ПЦР синтезируются по предварительному заказу в специализированном предприятии ООО НПФ «Литех» (г. Москва).

Система праймеров адаптирована с применением анализаторов – ПЦР (Rotor-Gene 6000 (Corbett производство Австралия), “Applied Biosystems 2720” (производство США). С целью проведения процессов амплификации применялась смесь (25 мкл), которая имела в своем составе содержание 1 ОхТaq-буфера (2.5 мкл; 67 мМтрис-НСl (рН 8.8); 1 ед. ДНК-полимеразы Termus aquaticus («Силекс», Россия), ДНК геномную (0.1 мкг); 0.01% Tween-20 (2.5мМ MgCl₂, 16.6 мМ (NH₄)₂S₀4), dNTP смесь (по 200 мкМ dGTP, dTTP, dATP, dCTP), праймеры олигонуклеотидные локуссспецифические (5-10 пМ). При этом, с учетом пар олигопраймеров производилось изменение параметров времени и температуры.

Используя набор реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА», был проведен АС-ПЦР в режиме реального времени для детекции полиморфизма Arg506Gln в гене фактора V Лейдена на геномной ДНК,

изолированной из лейкоцитарной фракции полнокрови человека. Этот полиморфизм является маркером Лейденской мутации, ассоциированной с тромбофилией. Для амплификации использовался олигопраймер АТАGСАСТGGGAGСАТТGАAGC -3' r_5'- ТСТАGAAACAGТТGССТGGC -3'.

В ходе исследования применен набор реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА» для реализации АС-ПЦР в режиме реального времени на геномной ДНК, полученной из лейкоцитов полнокрови человека, с целью определения полиморфизма 20210G/A в гене протромбина. Этот полиморфизм связан с повышенным риском тромбообразования. Для амплификации использовался специфический олигопраймер 5'-САТGAGAGАСАТСGССТСТG-3' r_5'- АССТААСАТGТТСТАGССАGАAG -3'.

С помощью набора реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА» был проведен АС-ПЦР в режиме реального времени на геномной ДНК, изолированной из лейкоцитарной фракции полнокрови человека, для детекции полиморфизма Glu429Ala в гене MTHFR. Этот полиморфизм влияет на активность фермента MTHFR, который участвует в метаболизме фолиевой кислоты и гомоцистеина.

Был использован набор реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА» для реализации АС-ПЦР в режиме реального времени на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови человека, для выявления полиморфизма Asp919Gly в гене MTR. Этот полиморфизм ассоциирован с нарушением метаболизма гомоцистеина и фолатов.

Комплект реагентов для АС-ПЦР выявления полиморфизма Lys198Asn в гене EDN1 «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА» предназначен для выявления полиморфизма Lys198Asn в гене EDN1 в геномной ДНК человека, изолированная из лейкоцитов цельной крови, при помощи метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в режиме реального времени (рис. 3).

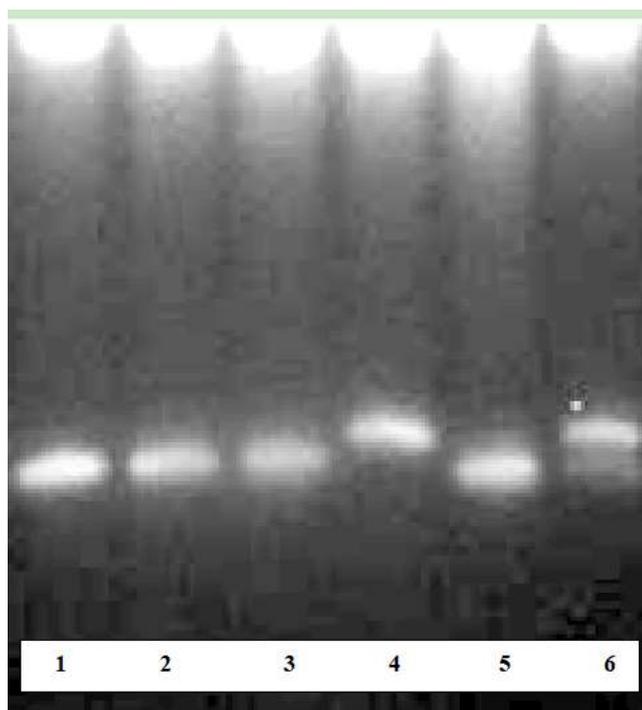


Рис.3. Lys198Asn гена END-1. Lys/Lys - гомозигота(2,3,4,6), Lys/Asn - гетерозигота(1), Asn/Asn - мутация (5).

2.2.4. Коагулометрические методы исследования и исследование витаминного профиля

Уровень гомоцистеина был определен методом ИФА, при помощи набора Axis Homocysteine Enzyme Immunoassay (Axis Shield, Шотландия) предназначенный для количественного определения L-гомоцистеина в сыворотке крови. Уровень витамина В₁₂, фолиевой кислоты и NTproBN также были определены методом ИФА.

Для оценки общей активности фактора Виллебранда применялся метод ристоцетин-кофакторной активности на агрегометре Биола [Olson, 1975], который позволяет определять степень эндотелиальной дисфункции [Denis, 2012; Sabayan, 2014]. Показатели контрольной группы по ГЦ, маркерам дисфункции эндотелия и показатели витаминов группы В приведены в табл.2.2.

Таблица 2.2

Показатели гомоцистеина, дисфункции эндотелия и витаминного профиля, М±m

Показатель	Здоровые, n=105	ДИ
Гомоцистеин, мкмоль/л	3,01±0,18	2,66÷3,36
Витамин В ₁₂ , нг/мл	4,25±0,21	3,84÷4,66
Фолиевая кислота, пг/мл	50,65±5,95	38,9÷62,4
Фактор Виллебранда, %	88,05±2,7	82,6÷93,4
NTproBN, пг/мл	27,8±9,3	18,5÷37,1

Оценка тромбофилических параметров крови включало определение маркеров коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза и скрининговых показателей гемостаза. У больных в первые 3 суток, нахождения в клинике, определяли целевые параметры коагуляции, антикоагуляции и системы фибринолиза.

Фибриноген в сыворотке крови определяли по Клауссу [Clauss, 1957] с применением набора реагентов «Фибриноген-тест» (РЕНАМ, Россия). РФМК определяли 0-фенатролиновым методом по Момот А.П. и соавт. (1996) с использованием наборов «РФМК-тест» (Технология стандарт, Россия). Д-димер определяли латексной агглютинацией с набором реагентов TechnoLEIA D-dimer Latex Kit (Биохиммак, Россия).

Антитромбин 3 определяли с помощью набора реагентов Реахром АТ-III для определения активности АТ-III оптическим методом. Для определения количества протеина С использован тест-набор реагентов для определения протеина «С» плазмы крови («Протеин С. скрининг тест. ПФА-3») (РЕНАМ, Россия). Для установления показателя активности плазминогена методом оптического определения использовали тест набор реагентов «Реахром – плазминоген ФА-2 набор». Каллекреин зависимый фибринолиз был измерен способом определения в плазме крови показателя с использованием набора «ХIIa зависимы фибринолиз» от РЕНАМ (Россия).

Уровни показателей факторов коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза в группе здоровых представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Показатели факторов гемостаза, М±m

Показатель	Здоровые, n=105	ДИ
Фибриноген, г/л	3,01±0,18	2,66÷3,36
РФМК, мг/100мл	4,25±0,21	3,84÷4,66
Д-Димер, нг/мл	50,65±5,95	38,9÷62,4
Фактор Виллебранда, %	88,05±2,7	82,6÷93,4
Антитромбин 3, %	93,8±3,0	87,9÷99,7
Протеин С, мг/мл	96,9±2,1	92,8÷101,0
Каллекреин зависимый фибринолиз, мин	92,3±3,3	85,8÷98,8
Плазминоген, %	89,2±3,8	81,8÷96,6

2.2.5. Исследование факторов воспаления

Для оценки системного воспалительного процесса измеряли уровни С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов 1, 6 и 8 и альфа-фактора некроза опухоли (α ФНО). СРБ детектировали с помощью латексного теста, используя реактивы CRP Latex (Cypress diagnostics, Belgium). Концентрации интерлейкинов 1, 6 и 8 в сыворотке крови определяли согласно методике твердофазного сэндвич-иммуноферментного анализа [Т. R. Mosman, 1998], применяя наборы реагентов Интерлейкин-1,6,8-ИФА-БЕСТ (Россия). Уровень α ФНО в сыворотке крови измеряли методом твердофазного сэндвич-иммуноферментного анализа, используя наборы реагентов альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ (Россия). Уровни показателей факторов системного воспаления в группе здоровых представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Факторы системного воспаления, М±m

Показатель	Здоровые, n=105	ДИ
αФНО, пг/мл	1,83±0,36	1,12÷2,54
ИЛ-1, пг/мл	0,47±0,09	0,29÷0,65
ИЛ-6, пг/мл	1,54±0,54	0,48÷2,6
ИЛ-8, пг/мл	3,23±0,49	2,27÷4,19

§2.3. Методы коррекции и методологические подходы к патогенетически обоснованной терапии у больных ХОБЛ

Применение патогенетически обусловленной терапии и ее подбор основывались на подтвержденных эффектах, соответствующих фармакологическим рекомендациям по применению лекарственных средств, для исправления выявленных нарушений, способствующих возникновению тромбофилии.

Фолиевая кислота - витамин группы В. В организме фолиевая кислота восстанавливается до тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся коферментом, участвует в синтезе аминокислоты метионина. Назначалась в дозировке 500 мкг/сут, в течении 28-48 дней, в зависимости от степени риска.

Витамин В₁₂ - являясь кофактором фермента метилтрансферазы, катализирует переход гомоцистеина в метионин, тем самым снижая его уровень. Назначалась в дозировке 250 мкг/сут в течении 28-48 дней, в зависимости от степени риска.

Аргинин (Тивортин)-является донатором молекулы оксида азота, важнейшего вазодилатирующего фактора эндотелия сосудов; обладает эффектом уменьшения активации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосудов, уменьшая эффект дисфункции эндотелия. L-Аргинин применяли в дозе 500 мг, по 2 капсулы 2 раза в день, в течение 20-28 дней, в зависимости от степени риска.

Клопидогрель (Клопидогрель 75) - является специфическим и активным ингибитором агрегации тромбоцитов; подавляет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Избирательно уменьшает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов гликопротеина IIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя агрегацию тромбоцитов. Обладает подавляющим действием на агрегацию тромбоцитов, предотвращает развитие атеротромбоза при любых локализациях, обладает противовоспалительным эффектом. Препарат применялся в дозировке по 75 мг в сутки в течение от 14 дней до 6 месяцев.

Апиксабан - антикоагулянт прямого действия, селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха, имеющий противовоспалительную активность [244; с. 1365–1367, 355; с. 2, 507; 340–346]. Согласно инструкции апиксабан применялся в профилактической дозе 10 мг/сут в течении 14 дней и низкой терапевтической дозе 15 мг/сут в течении 28 дней.

В исследование были включены 55 больных ХОБЛ III-IV стадии заболевания для оценки эффективности использования патогенетически обоснованной терапии в зависимости от степени риска тромбофилии.

Оценка эффективности терапии проводилась через 14 дней на момент выписки и через 4 месяцев. По уровню гомоцистеина и при помощи суммы баллов по шкале ISHT риска развития 1-стадии ДВС (гиперкоагуляционной стадии).

Оценка эффективности терапии проводилась также по эпизодам тромбогенных и претромбогенных состояний, требующих госпитализаций.

§2.4. Статистическая обработка полученного материала

Для учета и обработки материала исследования все данные введены в формате Excel. Для анализа соответствия распределений генотипов исследуемых полиморфизмов ДНК теоретическому распределению Харди-Вайнберга (РХВ) использовали компьютерную программу “GenePop” (“GeneticsofPopulation”) для обработки генетических данных. Для выявления

статистически значимых различий между сравниваемыми группами или подгруппами по частотам генотипов и аллелей изучаемых генов применяли критерий хи-квадрат (2) по общепринятой формуле. Если между контрольной и исследуемой группой обнаруживались статистически значимые отличия, рассчитывали коэффициент соотношения шансов (КСШ или odds ratio – OR). Значение OR показывает, во сколько раз больше вероятность иметь данный генотип у пациентов, чем у контрольной группы, или же, во сколько раз повышается риск заболевания при наличии определенного генотипа.

Значение OR определяли по формуле [146]:

$$\mathbf{OR = a/b*d/c, \text{ где -}}$$

a – число индивидуумов с наличием данного маркера в исследуемой группе;

b – число индивидуумов с отсутствием данного маркера в исследуемой группе;

c – число индивидуумов с наличием данного маркера в контрольной группе;

d – число индивидуумов с отсутствием данного маркера в контрольной группе.

Соотношение шансов указано с 95% интервалом. Границы доверительного интервала (ДИ или coincidence interval - CI) вычисляли по формулам:

$$\mathbf{OR_{мин} = OR(1-1.96/2) \text{ и } OR_{макс} = OR(1+1.96/2)}$$

Разница в процентах между двумя показателями была рассчитана по формуле: Разница в процентах между числами = $100 * (b - a) / a$, где a - первое число; b - второе число.

Для статистического анализа результатов использовали статистический пакет “Microsoft Excel 2019”. Определяли следующие статистические характеристики: среднее арифметическое, стандартную ошибку среднего,

уровень значимости различий (p) с применением t -критерия Стьюдента.
Результаты статистического анализа признавались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РИСКИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОСНОВЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ХОБЛ

§3.1 Оценка и характер изменений уровня ГЦ у больных ХОБЛ в зависимости от фенотипических особенностей, факторов риска и генетических детерминант гомоцистеинемии

Исследование уровня гомоцистеина(ГЦ) у больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой, где он составляет $8,8 \pm 2,1$ мкмоль/л, указывает на его значимое повышение $31,64 \pm 1,81$ мкмоль/л (в 3,6 раз, $p < 0,001$), то есть более чем 3-х кратное по отношению к условной норме(3N).

Таблица 3.1
Уровень гомоцистеина в группах пациентов с ХОБЛ и группой контроля

№	Группы	Гомоцистеин, M±m, мкмоль/л	ДИ мкмоль/л	p
1	Группа контроля, n=105	$8,8 \pm 2,1$	$4,7 \div 12,9$	$p_{1-2} < 0,001$
2	Пациенты с ХОБЛ, n=123	$31,64 \pm 1,81$	$28,02 \div 35,26$	

При определении сравнительных уровней повышения ГЦ в группе ХОБЛ и контрольной группе (табл 2.1), было установлено, что в когорте пациентов ХОБЛ, преобладают лица с уровнем повышения ГЦ более 3N($34,8 \pm 0,65$ мкмоль/л), что составляет удельный вес 49,6%, тогда как в группе контроля лица с повышением уровня ГЦ более 3N составили 6,7%.

Необходимо отметить, что в когорте здоровых лиц отсутствуют лица с уровнем ГЦ более 5N, тогда как среди больных ХОБЛ доля данных пациентов составила 18,6%, с максимальным уровнем ГЦ $91,5 \pm 1,97$ мкмоль/л в группе пациентов более 7N.

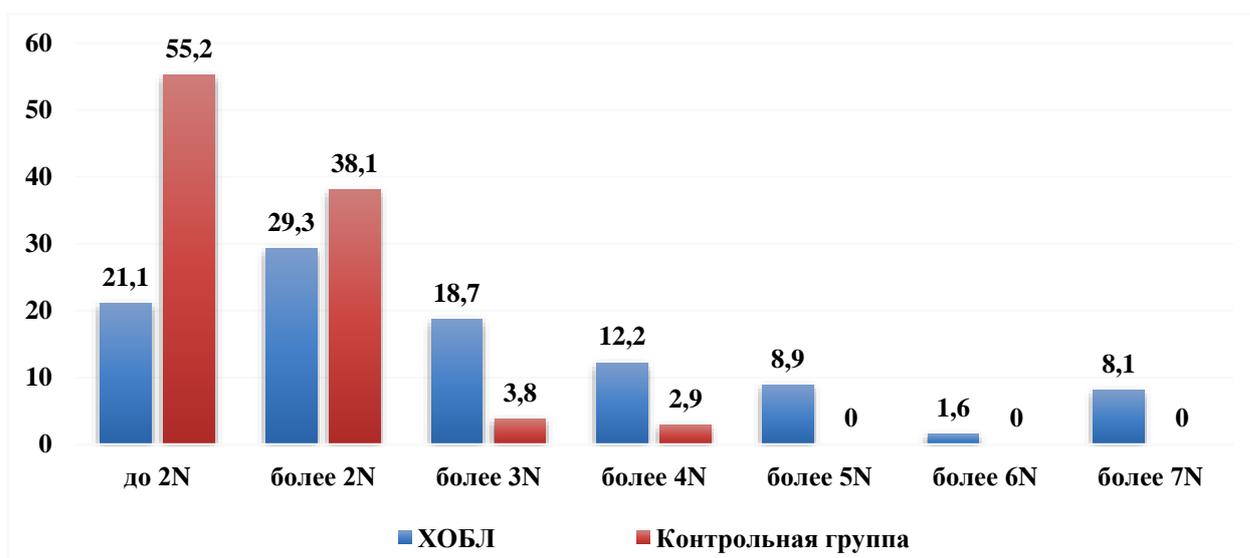


Рисунок 4. Удельный вес уровней повышения гомоцистеина в группе больных ХОБЛ и контрольной группе

Таблица 3.2

Сравнительный анализ частоты уровней повышения и средних значений гомоцистеина в группах больных ХОБЛ и контрольной группе

Уровни повышения ГЦ (N-кратно по отношению к условной норме)	ХОБЛ, n=123		Контрольная группа, n=105		p
	n,%	M±m, мкмоль/л	n,%	M±m, мкмоль/л	
до 2N	26 (21,1%)	13,3±0,42	58 (55,2%)	7,0±0,38	p ≤ 0,001
более 2N	36 (29,3%)	21,9±0,49	40 (38,1%)	18,2±0,34	p ≤ 0,001
более 3N	23 (18,7%)	34,8±0,65	4 (3,8%)	27,4±1,13	p ≤ 0,001
более 4N	15 (12,2%)	45,2±0,67	3 (2,9%)	31,0±2,0	p ≤ 0,001
более 5N	11 (8,9%)	54,0±1,44	0	0	-
более 6N	2 (1,6%)	64,3±1,40	0	0	-
более 7N	10 (8,1%)	91,5±1,97	0	0	-

Было установлено что, уровень ГЦ у больных ХОБЛ коррелирует с тяжестью обструкции дыхательных путей, частотой обострений, степенью коморбидности и интенсивностью воспаления. При детальном анализе уровня ГЦ от клинических параметров больного ХОБЛ (табл. 2.2), было установлена связь со степенью обструкции, так у больных с ОФВ1<50%

удельный вес которых составил 88,6%, уровень ГЦ в 1,17 раз превысил уровень маркера в группе с более легкими обструктивными изменениями.

Фенотип ХОБЛ Е, установленный у 29,3% больных, лидировал в повышении уровня ГЦ ($44,0 \pm 14,77$ мкмоль/л), в сравнении с группой с менее частыми обострениями: с фенотипом В у 55,3% больных ХОБЛ с уровнем ГЦ $32,0 \pm 2,23$ мкмоль/л и с фенотипом А у 15,4% с ГЦ $29,4 \pm 2,95$ мкмоль/л. Индекс Чарльстона (ИЧ), свидетельствующий о коморбидном отягощении больного ХОБЛ, предопределял повышенные показатели ГЦ в группе с $ИЧ \geq 5$, удельный вес которой составил 47,2% равной $37,1 \pm 2,83$ мкмоль/л, в отличии от групп с $ИЧ=3-4$ (44,7%) где ГЦ составил $27,7 \pm 2,50$ мкмоль/л, и группу с минимальной коморбидностью (у 8,1%) с уровнем ГЦ $21,3 \pm 1,05$ мкмоль/л.

Лейкоцитарный индекс воспаления (ЛИВ) указывающий на напряженность системного воспалительного ответа, обеспечивал высокие уровни ГЦ при показателях $>1,2$ ед, то есть при высокой активности воспаления $35,5 \pm 2,12$ мкмоль/л, тогда как при отсутствии воспалительной активности ($>1,2$ ед) был 1,2 раза ниже ($p \leq 0,01$).

Высокая степень обструкции дыхательных путей, фенотип Е, высокие показатели по индексу Чарльстона и лейкоцитарному индексу воспаления у больных ХОБЛ ассоциируются с повышением уровня ГЦ.

Согласно таблице 2.3, прогностическая значимость клинических параметров в формировании гипегомоцистеинемии (ГГЦ) подтверждается также компаративным анализом степеней элевации ГЦ в зависимости от объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), где уровни элевации ГЦ свыше 3N доминировали в группе пациентов с $ОФВ1 < 50\%$ (70,4% против 35,7%), с индексом MRC более 2 (51,6% против 36,8%), с фенотипом Е (69,4% против 39,7% при фенотипе В и 36,8% при фенотипе А), с лейкоцитарным индексом воспаления (ЛИВ) более 1,2 ед. (47,6% против 30,8%), а также при индексе Чарльстона (ИЧ) более 5 (67,2% против 38,2% при $ИЧ=3-4$ и при ИЧ не более 2 не выявлено уровней сверх 3N).

Таблица 3.3

**Зависимость уровней гомоцистеина от клинических особенностей
больных ХОБЛ**

Факторы		п	Гомоцистеин, мкмоль/л	р
ОФВ1	<50%	n= 109	34,1±2,19	p ₁₋₂ <0,05
	>50%	n=14	28,3±3,11	
Фенотип ХОБЛ (GOLD.2023)	A	n=19	29,4±2,95	p ₁₋₂ н.д. p ₁₋₃ <0,01
	B	n=68	32,0±2,23	p ₂₋₁ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
	E	n=36	44,0±14,77	p ₃₋₁ <0,01 p ₃₋₂ <0,05
MRC	≤2	n=19	26,7±3,53	p ₁₋₂₃ <0,05
	>2	n=104	32,0±1,89	
Индекс Чарльстона	≤2	n=10	21,3±1,05	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001
	3-4	n=55	27,7±2,50	p ₂₋₁ <0,05 p ₂₋₃ <0,01
	≥5	n=58	37,1±2,83	p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,01
Лейкоцитарный индекс воспаления	≤1,2 ед	n=39	30,9±3,44	p ₁₋₂ <0,05
	>1,2 ед	n=84	35,5±2,12	

32,5% из исследуемых больных ХОБЛ имели в анамнезе тромботические события, при сравнительном анализе уровня ГЦ в данной когорте больных, установлено превышение уровня маркера на 46,33% в сравнении с группой без тромбозов ($p<0,001$), что указывает на роль ГЦ в неблагоприятных тромбофилических событиях у данной категории больных (табл. 2.4). Подтверждением данной закономерности, является прямая корреляционная связь между уровнем ГЦ и частотой тромботических событий в анамнезе равная $r=0,6$.

Таблица 3.4

Зависимость уровней повышения гомоцистеина от клинических особенностей больных ХОБЛ

Клинические параметры больного ХОБЛ			до 2N	более 2N	более 3N	более 4N	более 5N	более 6N	более 7N
Фенотипы (GOLD,2023)	A	n=19	5 (26.3±10.1%)	7 (36.8±11.1%)	3 (15.8±8.4%)	0	2 (10.5±7.0%)	0	2 (10.5±7.0%)
	B	n=68	16 (23.5±5.1%)	25 (36.8±5.8%)	11 (16.2±4.5%)	7 (10.3±3.7%)	4 (5.9±2.9%)	1 (1.5±1.5%)	4 (5.9±2.9%)
	E	n=36	5 (13.9±5.8%)	5 (13.9±5.8%)	9 (25.0±7.2%)	7 (19.4±6.6%)	5 (13.9±5.8%)	0	4 (11.1±5.2%)
p			p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,01		p<0,05
ОФВ1	<50	n= 109	4 (3.7±2.3%)	28 (25.7±3.9%)	31 (28.4±2.2%)	19 (17.4±1.7%)	14 (12.8±3.2%)	3 (2.6±2.1%)	10 (9.2±3.0%)
	≥50	n=14	3 (21.4±2.2%)	6 (42.8±3.1%)	4 (28.6±2.6%)	1 (7.1±1.3%)	0	0	0
p			p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,01			
MRC	≤2	n=19	5 (26.3±10.1%)	7 (36.8±11.1%)	3 (15.8±8.4%)	0	2 (10.5±7.0%)	0	2 (10.5±7.0%)
	>2	n=104	21 (20.2±3.9%)	30 (28.8±4.4%)	20 (19.2±3.9%)	15 (14.4±3.4%)	9 (8.7±2.8%)	1 (1.0±1.0%)	8 (7.7±2.6%)
p			p<0,05	p<0,05	p<0,05		p<0,05		p<0,05
Лейкоцитарный индекс воспаления	≤1,2 ед	n=39	7 (17.9±6.1%)	12 (30.8±7.4%)	8 (20.5±6.5%)	5 (12.8±5.4%)	3 (7.7±4.3%)	0	3 (7.7±4.3%)
	>1,2 ед	n=84	19 (22.6±4.6%)	25 (29.8±5.0%)	15 (17.9±4.2%)	9 (10.7±3.4%)	8 (9.5±3.2%)	1 (1.2±1.2%)	7 (8.3±3.0%)
p			p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05		p>0,05
Индекс Чарльстона	≤2	n=10	1 (10.0±9.5%)	8 (80.0±12.6%)	0	0	0	0	0
	3-4	n=55	14 (25.5±5.9%)	20 (36.4±6.5%)	11 (20.0±5.4%)	4 (7.3±3.5%)	2 (3.6±2.5%)	0	4 (7.3±3.5%)
	≥5	n=58	11 (19.0±5.1%)	8 (13.8±4.5%)	12 (20.7±5.3%)	11 (19.0±5.1%)	9 (15.5±4.8%)	1 (1.7±1.7%)	6 (10.3±4.0%)
p			p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,001		p<0,05

Таблица 3.5

Уровень гомоцистеина в группах пациентов с ХОБЛ и группой контроля

№	Группы	Гомоцистеин, M±m, мкмоль/л	ДИ мкмоль/л	p
1	Пациенты с ХОБЛ без тромбозов в анамнезе, n=83	24,7±1,7	21,3÷28,1	p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ н.д.
2	Пациенты с ХОБЛ с тромбозами в анамнезе, n=40	46,02±3,4	39,22÷52,82	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,001

При анализе уровней ГЦ в зависимости от наличия эпизодов тромбозов в анамнезе (табл.2.5) в группе пациентов ХОБЛ было установлено, что повышенные уровни ГЦ более 3N преобладали в группе пациентов с тромбозами 90,0% (32,5±0,78мкмоль/л), против 33,8% в группе без тромбозов (29,0±0,59мкмоль/л). Установлено, что в когорте больных ХОБЛ с эпизодами тромбозов в анамнезе (табл. 2.6), лиц с уровнем ГЦ более 4N составило основной удельный вес - 25% (39,0±1,01мкмоль/л), то есть в 2 раза превысило группу без тромбозов (13,2%). Уровень максимального повышения ГЦ более 7N встречался в группе ХОБЛ с тромбозами в анамнезе в 8,4 раза чаще, в сравнении с группой без тромбозов (20% против 2,4%).

Исходя из полученных данных, можно обозначить что уровень ГЦ более 24,1 мкмоль/л может рассматриваться предикторным при развитии тромбофилии.

Таблица 3.6

Сравнительный анализ частоты уровней повышения и средних значений гомоцистеина в группах больных ХОБЛ без/с тромбозами

Уровни повышения ГЦ (N-кратно по отношению к условной норме)	ХОБЛ без тромбозов, n=83		ХОБЛ с тромбозами в анамнезе, n=40		P _{M1-M2}
	n, %	M±m, мкмоль/л	n, %	M±m, мкмоль/л	
до 2N	25 (30,1%)	13,4±0,81	1(2,5%)	11,2±0,0	p<0,05
более 2N	33 (39,7%)	21,1±0,41	3 (7,5%)	24,1±1,39	p<0,05
более 3N	14 (16,9%)	29,0±0,59	9 (22,5%)	32,5±0,78	p<0,01
более 4N	5 (6,0%)	39,5±0,80	10 (25%)	39,0±1,01	p>0,05
более 5N	3 (3,6%)	46,3±0,29	8 (20%)	47,5±0,84	p>0,05
более 6N	1 (1,2%)	56,8±0,1	1 (2,5%)	53,02±0,3	p<0,05
более 7N	2 (2,4%)	97,7±0,45	8 (20%)	83,2±4,38	p<0,01

По результатам оценки фенотипических проявлений и факторов риска, отобранных по литературным данным, весомых в повышении уровня ГЦ представлен в таблице 2.7, из которой прослеживается тенденция в изменениях уровня исследуемого маркера в зависимости градации факторных значений.

Таблица 3.7

Показатели уровня гомоцистеина в зависимости от поведенческих и фенотипических факторов в группе больных ХОБЛ

Факторы		Контрольная группа, мкмоль/л	Группа ХОБЛ, мкмоль/л
Возраст	<40 лет	10,9±2,41*	29,3±2,0*
	40-59 лет	11,8±1,12	31,3±3,0
	60-75 лет	12,1±1,4	42,3±3,9
	>75 лет	13,2±2,2*	37,6±6,2*
p1-4		≅ 0, 01	≅ 0, 001
ИМТ	<18,5 кг/м ²	9,6±1,12*	33,8±4,69*
	18,5 до 29,9 кг/м ²	10,2±1,1	29,27±1,85
	≥30 кг/м ²	14,6±2,41*	38,1±5,07*
p1-3		≅ 0, 001	≅ 0, 01
Гиподинамия	нет	9,16±0,8	27,4±1,5
	есть	13,6±1,5	41,5±4,52
p1-2		≅ 0, 001	≅ 0, 001
Курение	курящие	15,6±1,4	33,1±2,0
	некурящие	8,7±0,8	26,7±4,13
p1-2		≅ 0, 001	≅ 0, 001

По данным исследования среди больных ХОБЛ, отмечена зависимость повышения уровня ГЦ от возраста, которая преимущественно отмечена в группе пациентов от 60 и выше (42,3±3,9 мкмоль/л). Результатами исследования отмечено, что ГЦ имеет преимущественное повышение среди курящих лиц как в контрольной группе (15,6±1,4 мкмоль/л против 8,7±0,8 мкмоль/л), так и в группе ХОБЛ (33,1±2,0 мкмоль/л против 26,7±4,13 мкмоль/л). ИМТ ассоциировался с линейным повышением ГЦ в группе контроля, с максимальным значением среди респондентов с ИМТ более

30кг/м² (14,6±2,41мкмоль/л), тогда как в группе ХОБЛ, высокие значения ГЦ имели пациенты с дефицитом массы тела (33,8±4,69мкмоль/л) или с ожирением (38,1±5,07мкмоль/л). Интересным является тот факт, что наличие гиподинамии, вызывало повышение ГЦ, как в группе контроля на 29,4%, так и в группе больных ХОБЛ, на 19,3%.

Для подтверждения зависимостей между фенотипическими факторами больного ХОБЛ и уровнем ГЦ, также были определены корреляционные связи (табл. 2.8), между ГЦ и исследуемыми факторами, значимыми из которых явились: взаимосвязь с интенсивностью курения ($r=0,62$), со стажем курения ($r=0,47$), с индексом курильщика ($r=0,44$), а также ИМТ ($r=0,3$), а также отрицательная корреляционная связь средней силы с ОФВ₁ ($r=-0,46$).

Таблица 3.8

Корреляционные взаимосвязи гомоцистеина с фенотипическими особенностями больного ХОБЛ

№	Фактор	Коэффициент корреляции
1	Возраст	0,1
2	ИМТ	0,3
3	Интенсивность курения	0,62
4	Стаж курения	0,47
5	Индекс курильщика	0,44
6	ОФВ 1	-0,46
7	Индекс коморбидности по Чарльстону	0,5

При детальном анализе уровня ГЦ от статуса курения, с оценкой параметров длительности ($p<0,01$), интенсивности и статуса курения ($p<0,001$) (табл.2.9) было установлено, что среди пациентов ХОБЛ наиболее предиктивным в повышении ГЦ явился индекс курильщика, с увеличением которого установили повышение ГЦ с $27,7 \pm 3,27$ мкмоль/л до $37,1 \pm 3,9$ мкмоль/л, затем интенсификация курения от $26,5 \pm 3,9236,6 \pm 3,23$ мкмоль/л до $36,6 \pm 3,23$ мкмоль/л, также повышение ГЦ с возрастанием стажа курения повлекшее повышение ГЦ с $26,7 \pm 4,06$ мкмоль/л до $34,7 \pm 2,53$ мкмоль/л.

Наибольший уровень ГЦ наблюдается у курильщиков с индексом более 50 пачка/лет, стажем курения более 25 лет и потреблением более 20 сигарет в день. Эти группы имеют статистически значимые различия с группой 0-14 пачка/лет, которая является контрольной. Наименьший уровень ГЦ наблюдается у курильщиков с индексом 0-14 пачка/лет, стажем курения менее 10 лет и потреблением до 10 сигарет в день.

Таблица 3.9

Показатели уровня гомоцистеина в зависимости от особенностей курительного статуса больного ХОБЛ

Факторы		п	Гомоцистеин, мкмоль/л	р
Индекс курильщика	0-14 пачка/лет	n=36	27,7±3,27*	р <0,001*
	15-24 пачка/лет	n=11	26,0±2,21	
	25-49 пачка/лет	n=48	32,8±3,09	
	>50 пачка/лет	n=28	37,1±3,90*	
Стаж курения	<10 лет	n=28	26,7±4,06*	р <0,01*
	10-25 лет	n=23	28,0±1,90	
	≥25 лет	n=72	34,7±2,53*	
Выкуриваемые сигареты в день	До 10	n=29	26,5±3,92*	р <0,001*
	10-20	n=52	30,5±2,48	
	Более 20	n=42	36,6±3,23*	

Для более глубокой детализации зависимости уровня ГЦ от параметров курения у больных ХОБЛ, были соотнесены уровни повышения ГЦ с параметрами курительного статуса (табл 2.10). В результате подтверждено предиктивное действие следующих параметров в повышении удельного веса уровней повышения ГЦ более 3N: индекса курильщика более 50 пачка/лет (67,9% при ИК≥50 пачка/лет против 50% при ИК=25-49 пачка/лет, и 36,4% и 36,1% при более низких показателях параметра), длительность курения ≥25 лет (58,3% против 39,1% при показатели 10-25 лет и 32,1% при менее 10 летней длительности курения), и интенсивность курения более 20 сигарет в день (66,7% против 44,2% при показатели 10-20 сиг/день и 31,1% при минимальной интенсивности курения).

Таблица 3.10

Зависимость уровней повышения гомоцистеина от курительного статуса больных ХОБЛ

Параметры курительного статуса			до 2N	более 2N	более 3N	более 4N	более 5N	более 6N	более 7N
Индекс курильщика	0-14 пачка/лет	n=36	8 (22.2±6.9%)	15 (41.7±8.2%)	5 (13.9±5.8%)	3 (8.3±6.4.6%)	3 (8.3.2±4.6.%)	0	2 (5.6±3.8%)
	15-24 пачка/лет	n=11	1 (9.1±8.7%)	6 (54.5±15.0%)	3 (27.3±13.4%)	1 (9.1±8.7%)	0	0	0
	25-49 пачка/лет	n=48	12 (25.0±6.3%)	12 (25.0±6.3%)	9 (18.8±5.6%)	7 (14.6±5.1%)	3 (6.3±3.5%)	0	5 (10.4±4.4%)
	≥50 пачка/лет	n=28	5 (17.9±7.2%)	4 (14.3±6.6%)	6 (21.4±7.8%)	4 (14.3±6.6%)	5 (17.9±7.2%)	1 (3.6±3.5%)	3 (10.7±5.8%)
p			p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01		p<0,05
Стаж курения	<10 лет	n=28	8 (28.6±8.5%)	11 (39.3±9.2%)	4 (14.3±6.6%)	2 (7.1±4.9%)	1 (3.6±3.5%)	0	2 (7.1±4.9%)
	10-25 лет	n=23	1 (4.3±4.3%)	12 (52.2±10.4%)	4 (17.4±7.9%)	2 (8.7±5.9%)	3 (13.0±7.0%)	0	0
	≥25 лет	n=72	17 (23.6±5.0%)	13 (18.1±4.5%)	15 (20.8±4.8%)	11 (15.3±4.2%)	7 (9.7±3.5%)	1 (1.4±1.4%)	8 (11.1±3.7%)
p			p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01		p<0,05
Выкуриваемые сигареты в день	До 10	n=29	8 (28.6±8.5%)	12 (42.9±9.4%)	4 (14.3±6.6%)	2 (7.1±4.9%)	1 (3.6±3.5%)	0	2 (7.1±4.9%)
	10-20	n=52	12 (42.9±9.4%)	17 (60.7±9.2%)	9 (32.1±8.8%)	6 (21.4±7.8%)	5 (17.9±7.2%)	0	3 (10.7±5.8%)
	Более 20	n=42	6 (21.4±7.8%)	8 (28.6±8.5%)	10 (35.7±9.1%)	7 (25.0±8.2%)	5 (17.9±7.2%)	1 (3.6±3.5%)	5 (17.9±7.2%)
p			p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,01		p<0,05

Резюмируя, ГГЦ более характерна для пациентов ХОБЛ в возрасте от 60-75 лет, ИМТ более 30 кг/м², склонных к гиподинамическому образу жизни и имеющих отягощенный статус по курению (с ИК более 50 пачка/лет, со стажем курения более 25 лет и выкуривающие в день более 20 сигарет).

Значимыми клиническими параметрами больного ХОБЛ в предикции ГГЦ явились: ОФВ1 ниже 50%, MRC>2, фенотип E, ЛИБ>1,2 ед. И ИЧ \geq 5 баллов. Уровень гомоцистеина в крови зависит от индекса курильщика (более 50 пачка/лет), стажа курения(более 25 лет) и количества выкуриваемых сигарет в день(более 20 сиг/день). С увеличением этих факторов уровень ГЦ в крови повышается, что может способствовать нарастанию риска тромбофилической напряженности у больных ХОБЛ.

§3.2 ГЦ как мультифункциональный маркер тромбофилии, дисфункции эндотелия и системного воспаления при ХОБЛ

В целях оценки уровня ГЦ на состояние тромбофилической напряженности, нами исследована взаимосвязь параметров коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза с различными уровнями повышения показателя (табл 2.11).

Таблица 3.11

Соотношение уровней повышения гомоцистеина на средних уровнях факторов коагуляции

Уровни повышения гомоцистеина	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/100мл	Д-Димер, нг/мл
до 2N	4,6 \pm 0,24*	8,7 \pm 0,41*	104,3 \pm 5,13*
более 2N	5,0 \pm 0,22	9,1 \pm 0,44	108,4 \pm 6,38
более 3N	5,3 \pm 0,26	9,9 \pm 0,6	126,6 \pm 9,34
более 4N	6,0 \pm 0,48	11,1 \pm 0,65	129,3 \pm 10,87
более 5N	7,4 \pm 0,52	14,0 \pm 2,31	130,8 \pm 31,07
более 6N	6,6 \pm 0,05	16,5 \pm 1,5	162,7 \pm 20,5
более 7N	6,6 \pm 0,74*	15,0 \pm 1,1*	182,0 \pm 22,8*
P _{2N-7N}	p \leq 0,01	p \leq 0,001	p \leq 0,001

Уровень фибриногена значительно резко повышался в группах пациентов имеющих ГГЦ более 4N, где медиана фибриногена в 1,3 раза превысила медиану в группе 2-4N ($p < 0,01$). Для РФМК наиболее чувствительным уровнем повышения ГЦ явился уровень более 2N, где средний уровень РФМК превышал в 1,2 раза уровень группы имеющих ГЦ до 2N. Уровень Д-Димера был наиболее чувствителен в повышении к уровню ГГЦ более 4N, где средний уровень маркера превышал группу 2-4N в 1,3 раза.

На основании определения уровней маркеров тромбофилической напряженности в группах пациентов ХОБЛ с различной степенью элевации ГЦ, можно констатировать вывод о его протромботическом эффекте, то есть индукцию ГЦ фенотипической тромбофилии при ХОБЛ, причем наибольшую роль в генезе тромбофилии играет уровень ГГЦ свыше 3N.

Таблица 3.12

Соотношение уровней повышения гомоцистеина на средних уровнях факторов антикоагуляции и фибринолиза

Уровни повышения гомоцистеина	Антитромбин 3 M±m,% акт	Протейн С M±m,мг/мл	Плазминоген M±m,%	Каллекреин зависимый фибринолиз M±m,мин
до 2N	95,6±1,08	1,1±0,07	96,2±2,04	9,2±0,36
более 2N	96,1±0,94	1,1±0,04	97,7±1,93	9,7±0,40
более 3N	97,5±1,57	1,1±0,1	100,1±2,1	10,7±0,54
более 4N	95,7±1,9	1,1±0,09	99,8±2,78	10,7±0,67
более 5N	94,3±6,06	1,0±0,09	94,3±3,84	8,3±0,83
более 6N	93,0±3,00	1,0±0,1	94,0±0,02	8,4±1,17
более 7N	96,4±2,1	0,8±0,08	92,1±4,16	6,5±1,5
P_{2N-7N}	p>0,05	p>0,05	p≤0,05	p≤0,01

Факторы антикоагуляции и фибринолиза в группах пациентов с различными уровнями ГГЦ (табл. 2.12) не имели закономерности в изменении, например средний уровень антитромбина 3 значительно не

отличался в группах больных ХОБЛ в зависимости от ГГЦ, протеин С имел наиболее высокий средний уровень в группе больных с ГГЦ 2-4N.

Фибринолитическая активность крови в отношении изменения плазминогена наибольшие уровни показателя имел в группе с ГГЦ 4-5N, тогда как 12-каллекреин зависимый фибринолиз начиная с уровня ГГЦ 4N и более резко снижался, показывая на 1,2 раза низкую активность в сравнении с группой 2-4N.

Таблица 3.13

Корреляционные взаимосвязи гомоцистеина с факторами коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза у больных ХОБЛ

№	Фактор	Коэффициент корреляции
1	фибриноген	0,4
2	РФМК	0,6
3	Д-Димер	0,3
4	Антитромбин 3	-0,2
5	Протеин С	-0,4
6	Плазминоген	-0,3
7	Каллекреин зависимый фибринолиз	-0,3

Еще одним аргументом, в подтверждении роли ГЦ как маркера тромбофилических состояний при ХОБЛ, являются показатели коэффициентов корреляции (табл 2.13), указывающие на сильную корреляционную связь ГЦ с показателями РФМК($r=0,6$), прямую связь средней силы с фибриногеном и слабую с Д-Димером, также были установлены обратные корреляционные связи с факторами антикоагуляции(с протеином С $r= - 0,4$; с антитромбином $r= - 0,2$) и фибринолиза($r= - 0,3$).

В отношении факторов дисфункции эндотелия более сильная прямая корреляционная связь была установлена между ГЦ и фактором Виллебранда ($r=0,56$), между ГЦ и NTproBN была установлена прямая связь средней силы($r=0,38$).

Таблица 3.14

**Соотношение уровней повышения гомоцистеина с факторами
дисфункции эндотелия**

Уровни повышения гомоцистеина	ФВ M±m,%	NTproBN M±m,пг/мл
до 2N	113,6±3,11	331,0±101,2
более 2N	133,9±8,14	428,8±128,6
более 3N	134,2±9,16	864,0±237,2
более 4N	172,0±19,8	869,8±72,3
более 5N	182,0±23,52	950,9±269,6
более 6N	231,5±15,5	950,3±149
более 7N	241,8±9,91	1087,2±19,91
P_{2N-7N}	$p<0,001$	$p<0,001$

Для оценки роли ГЦ как маркера ДЭ при ХОБЛ, в исследовании сопоставлены маркеры напряженности ДЭ у больных ХОБЛ с уровнем повышения ГЦ. В таблице 2.14 представлены результаты сравнительного анализа уровней ФВ и NTproBNP в зависимости от степени повышения ГЦ у пациентов с ХОБЛ. Для оценки уровней повышения ГЦ использовались кратные условной норме (N) значения. Было установлено, что с увеличением уровня повышения ГЦ наблюдается прогрессивное увеличение уровней ФВ и NTproBNP, что свидетельствует о нарастании тромбофилического и сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ, на фоне повышения глубины поражения эндотелиального аппарата.

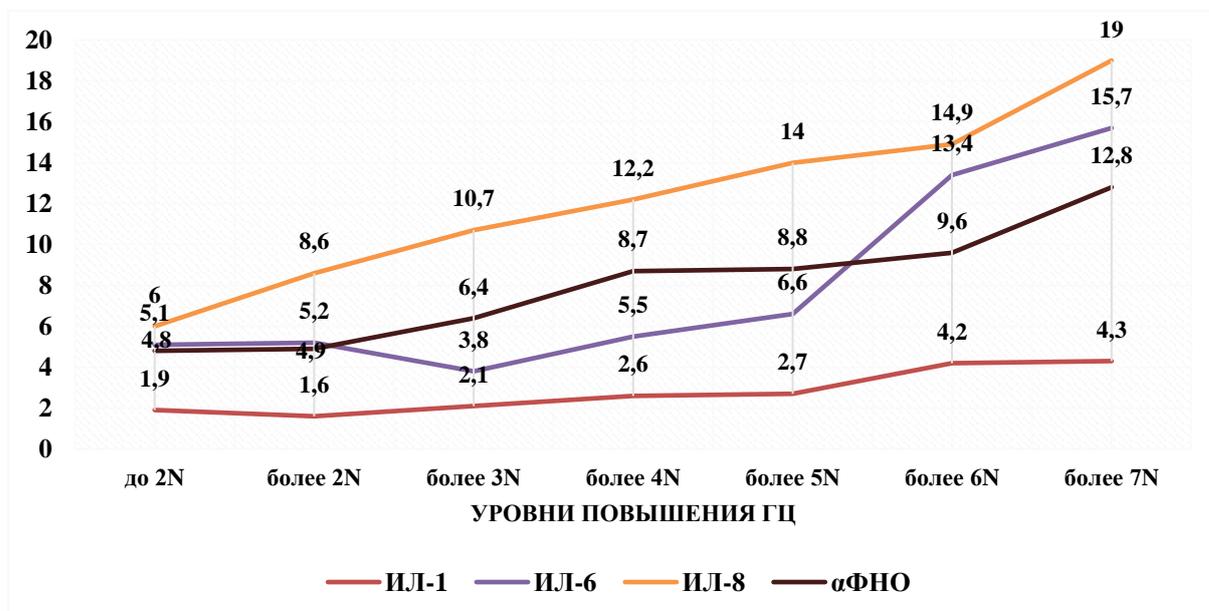


Рисунок 5. Соотношение уровней повышения гомоцистеина на средних уровнях факторов системного воспаления

Для определения роли ГЦ как маркера системного воспаления, были соотнесены уровни маркеров системного воспаления к степеням повышения ГЦ (рис.3.15). Установлено, что с повышением уровня ГЦ в крови, идет нарастание системного воспалительного ответа, выражающееся в нарастании ИЛ-1 с 1,9 пг/мл до 4,3 пг/мл, ИЛ-6 с 5,1 пг/мл до 15,7 пг/мл, ИЛ-8 с 6,0 пг/мл до 19,0 пг/мл, а также αФНО с 4,8 пг/мл до 12,8 пг/мл с увеличением уровня повышения ХОБЛ с 2N до 7N, что свидетельствует о предикторной роли ГЦ в стимулировании напряжения провоспалительных маркеров.

Таблица 2.15 представляет собой результаты корреляционного анализа взаимосвязи между уровнями некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, αФНО) и показателем ГЦ у больных ХОБЛ. Оценка взаимосвязи ГЦ с факторами системного воспаления показала наличие прямой связи между ГЦ и ИЛ-1 ($r=0,43$), ИЛ-8 ($r=0,35$), ИЛ-6 ($r=0,31$) и αФНО ($r=0,21$). Самая слабая связь наблюдается между уровнем αФНО и ГЦ ($r=0,21$). Таким образом, таблица демонстрирует, что уровни цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, αФНО коррелируют с уровнем ГЦ у пациентов ХОБЛ, причем наибольшую роль играют ИЛ-1 и ИЛ-8.

Таблица 3.15**Корреляционные взаимосвязи гомоцистеина с факторами дисфункции эндотелия и факторами воспаления у больных ХОБЛ**

№	Фактор	Коэффициент корреляции
3	ИЛ-1	0,43
4	ИЛ-6	0,31
5	ИЛ-8	0,35
6	α ФНО	0,21

В качестве итогового вывода можно констатировать наличие выраженных корреляционных связей между ГЦ и показателями тромбофилии (фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, Д-Димер), дисфункции эндотелия (фактор Виллебранда, NTproBN) и воспалительной активности (ИЛ-1,6,8 и α ФНО). Эти ассоциации подкрепляются как статистическими коэффициентами корреляции, так и динамикой концентраций соответствующих маркеров в зависимости от степени повышения ГЦ. Из сказанного следует, что ГЦ при ХОБЛ является мультифакториальным индикатором тромбофилического состояния, нарушения функции эндотелия и интенсивности системного воспаления.

Также, установленная нами высокая частота встречаемости повышенных уровней провоспалительных маркеров в группах пациентов с ГГЦ указывает на возможное стимулирующее действие тромбофилии на активацию воспаления, что возможно вызвано механизмом активации катепсинов на фоне ГГЦ и усиления протеазного воспаления у больных ХОБЛ.

§3.3 Генетическая опосредованность гипергомоцистеинемии у больных ХОБЛ

Для определения зависимости повышения уровней ГЦ от наличия генетических предикторов у больных ХОБЛ, были определены его уровни в группах с различной комплаентностью к развитию ГГЦ: гомозиготными

нормальными генотипами, а также с предрасполагающими к ГЦ гетерозиготными и мутационными генотипами.

Полиморфизм Asp919Gly гена MTR (rs1805087), кодирует аминокислотную последовательность фермента метионинсинтазы. Изменения данного полиморфизма может приводить к формированию ГЦ, так как вызывает глубокие нарушения в обмене метионина, промежуточным продуктом которого является ГЦ. В рис.3.1 прослеживается, что уровень ГЦ у больных ХОБЛ выше в группе с гетерозиготным генотипом Asp/Gly по данному полиморфизму ($35,69 \pm 2,6$ мкмоль/л), в сравнении с группой с нормальным генотипом Asp/Asp ($29,05 \pm 3,1$ мкмоль/л) по полиморфизму Asp919Gly гена MTR. По данному полиморфизму пациентов с мутационным генотипом установлено не было.

Было установлено, что уровень ГЦ в группе с неблагоприятным вариантом полиморфизма Asp919Gly гена MTR в 1,2 раза превышал группу с нормальным гомозиготным генотипом по данному полиморфному маркеру.

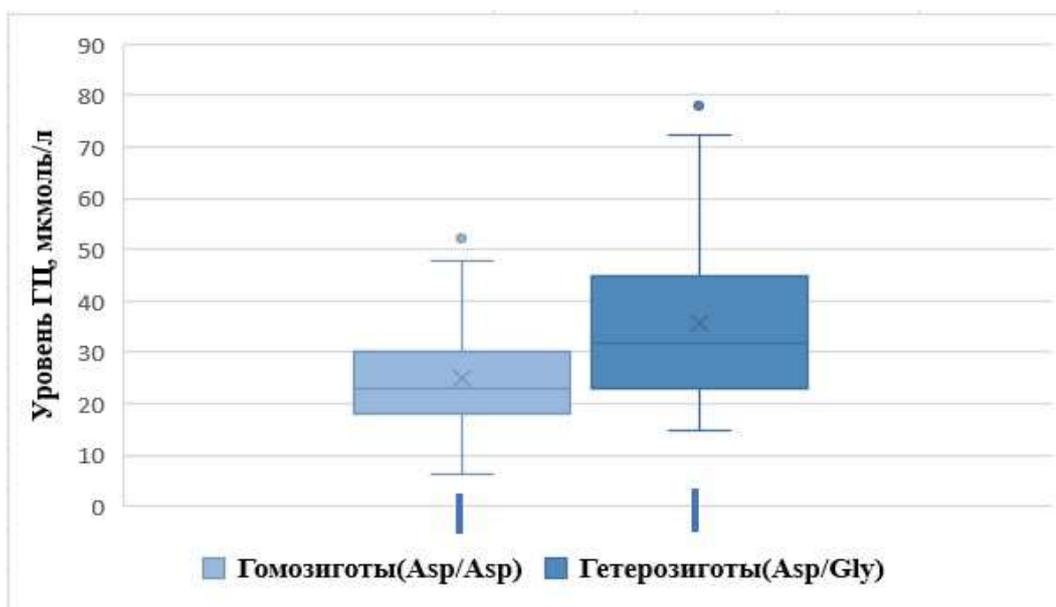


Рисунок 6. Уровень ГЦ в группах пациентов ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму Asp919Gly гена MTR

Полиморфизм Ile22Met гена MTRR (rs1801394) кодирующий фермент, вовлеченный в поддержание активности метионин-синтазы, с помощью восстановительного метилирования. При изменениях данного полиморфизма

возникает дисбаланс в работе фермента и процессы реметилирования ГЦ затрудняются, что приводит к формированию ГГЦ.

Согласно полученным данным (рис.6), полиморфизм $Ce22Met$ гена $MTRR$ предиктировал развитие ГГЦ, так как максимальный уровень ГЦ был определен в группе с мутационным генотипом $Met/Met(66,62 \pm 4,6$ мкмоль/л) в сравнении с гетерозиготным генотипом $Ce/Met(36,2 \pm 5,2$ мкмоль/л), минимальный уровень ГЦ был в группе с нормальным гомозиготным генотипом $Ce/Ce(22,99 \pm 4,2$ мкмоль/л) по данному полиморфизму.

В результате установлено, что уровень ГЦ в группе с наиболее неблагоприятным генотипом полиморфизма $Ce22Met$ гена $MTRR$ в 2,9 раз превышал показатель маркера в группе с нормальным гомозиготным генотипом по данному полиморфному маркеру, что позволяет судить о значимости данного варианта полиморфизма в развитии ГГЦ в группе ХОБЛ.

Анализируя результаты уровня ГЦ в группах с дефектом в гене $MTHFR$ уровни ГЦ были исследованы по двум исследуемым полиморфизмам $Ala222Val$ и $Glu429Ala$ $1298 A > C$.

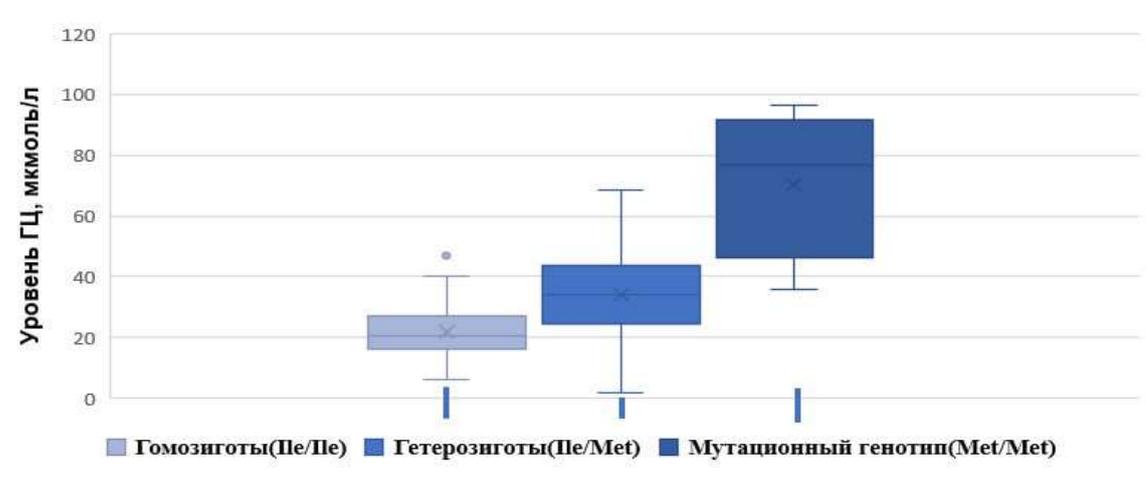


Рисунок 7. Уровень ГЦ в группах пациентов ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму $Ce22Met$ гена $MTRR$

Полиморфизм $Ala222Val$ ($677C > T$) гена $MTHFR$ при мутации или гетерозиготности приводит к слабости активности метилентетрагидрофолатредуктазы, что приводит к формированию ГГЦ, на фоне затруднения процессов превращения ГЦ в метионин.

Уровни ГЦ в отношении изменений полиморфизма Ala222Val гена MTHFR (рис.7), показали что в группе с мутационным генотипом Val/Val он составил наибольшее значение $40,62 \pm 4,5$ мкмоль/л, в группе с гетерозиготным генотипом Ala/Val ГЦ был равен $33,35 \pm 2,7$ мкмоль/л и наименьшее значение в группе с нормальным гомозиготным Ala/Ala генотипом составило $22,6 \pm 2,4$ мкмоль/л. Определено что наиболее высокие уровни ГЦ определили в группах с мутационным генотипом Ala/Ala по полиморфизму Glu429Ala 1298 A>C (на 1,54 раз больше в сравнении с нормальным гомозиготным генотипом), а также в группе с неблагоприятным вариантом полиморфизма Ala222Val по гетерозиготному генотипу (на 1,8 раз больше в сравнении с нормальным гомозиготным генотипом).

В группах пациентов с ХОБЛ была проведена оценка концентрации ГЦ в плазме в зависимости от полиморфизма Glu429Ala (1298 A>C) гена MTHFR. Данный полиморфизм при дисфункции также приводит к снижению активности фермента метионинтетрагидрофолатредуктазы, что способствует формированию ГЦ, на фоне нарушения обмена метионина.

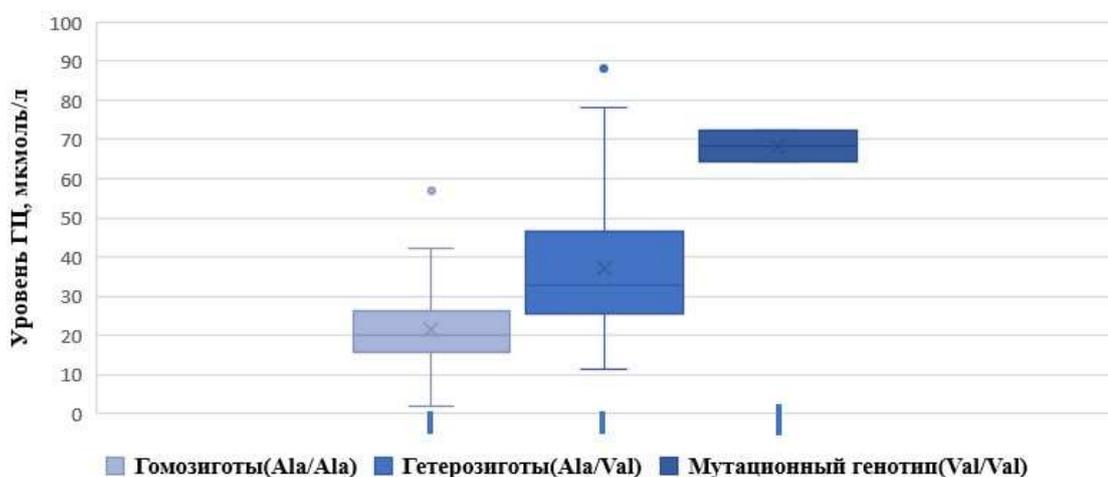


Рисунок 8. Уровень ГЦ в группах пациентов ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму Ala222Val гена MTHFR

По результатам анализа (рис. 8) выявлена обратная связь между уровнем ГЦ и генотипом по полиморфизму Glu429Ala: наибольшая концентрация ГЦ ($38,97 \pm 2,1$ мкмоль/л) наблюдалась у пациентов с мутантным генотипом Ala/Ala, средняя ($34,57 \pm 1,7$ мкмоль/л) - у пациентов с

гетерозиготным генотипом Glu/Ala и наименьшая ($25,2 \pm 3,2$ мкмоль/л) - у пациентов с нормальным генотипом Ala/Ala.

Установлено, что наибольшее значение в формировании ГЦ имел неблагоприятный вариант генотипа Ala/Ala по полиморфизму Glu429Ala гена MTHFR, где уровень ГЦ в 1,5 раз превышал уровень в группе с нормальным гомозиготным генотипом.

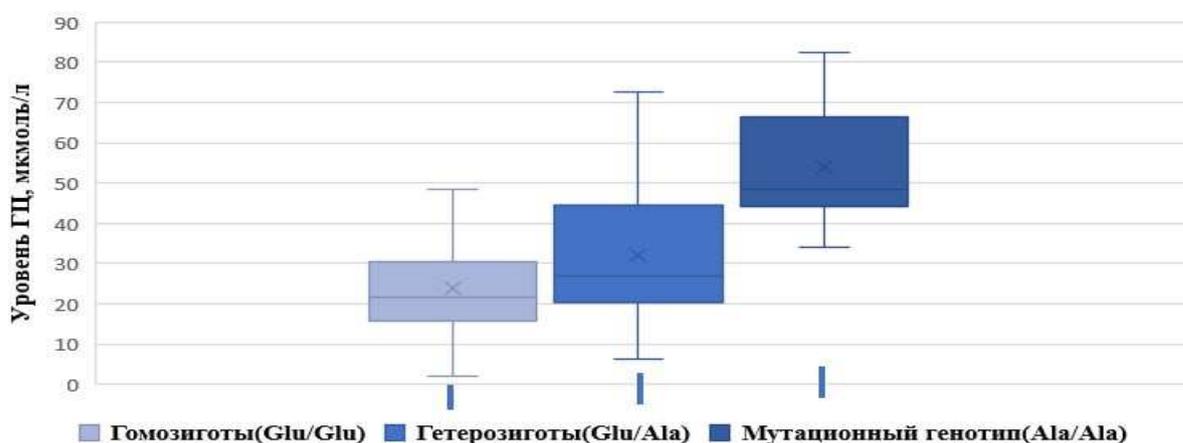


Рисунок 9. Уровень ГЦ в группах пациентов ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR

Также, для определения генетической детерминированности уровней повышения ГЦ, нами были соотнесены различные генотипы по исследуемым генам ГЦ с удельным весом рискованного уровня повышения ГЦ при развитии тромбофилического риска - более $3N$ (табл 9). Установлено, что в группе больных с неблагоприятным генотипом по полиморфизму Asp919Gly гена MTR, уровни повышения ГЦ более $3N$ встречались в 1,7 раз чаще, в сравнении с группой с нормальным генотипом. Вклад полиморфизма Ile22Met гена MTRR в повышении удельного веса рискованных уровней повышения ГЦ показал увеличение в 2,9 раз уровней более $3N$ в группе с гетерозиготным генотипом Ile/Met, и в 3,6 раз в группе с мутационным генотипом в сравнении с показателями группы с нормальным генотипом Met/Met.

В отношении полиморфизма Ala222Val гена MTHFR установлено, что 100% пациентов ХОБЛ имеющих мутационный генотип Val/Val по данному полиморфизму имели уровни повышения ГЦ более $3N$, пациенты с

гетерозиготным генотипом Ala/Val показали долю рискованного уровня ГЦ в 71,7%, тогда как в группе с нормальным гомозиготным генотипом Ala/Ala этот показатель составил лишь 24,6%.

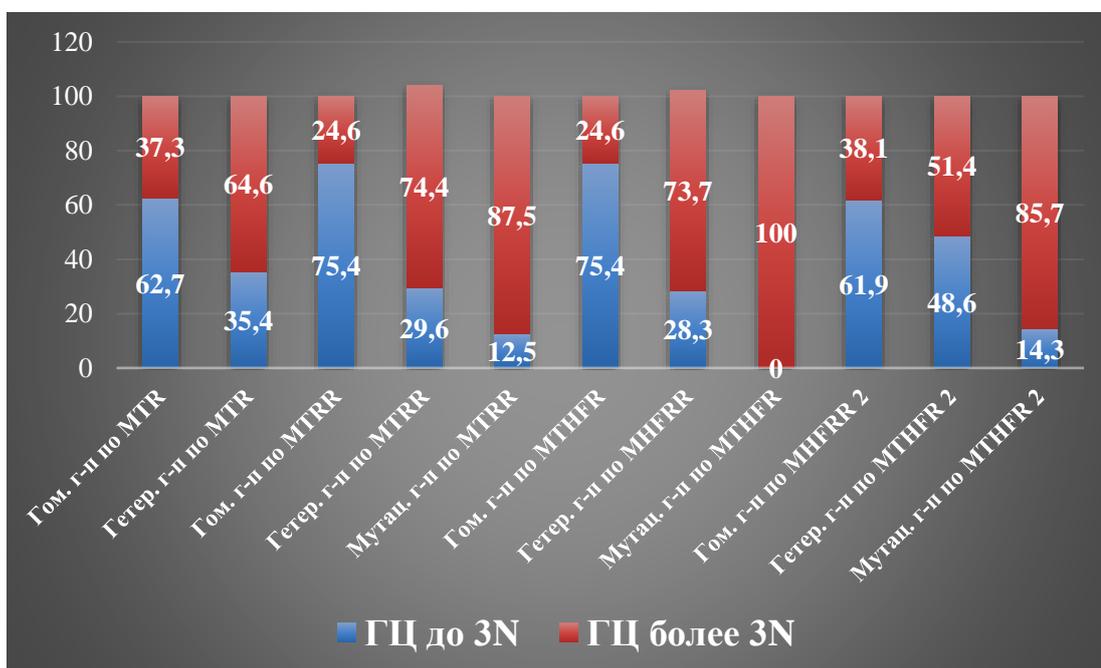


Рисунок 10. Уровни повышения гомоцистеина в группах с различными изменениями в полиморфизмах генов ГГЦ

В отношении полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR, было определено, что у пациентов имеющих мутационный генотип Ala/Ala рискованый уровень повышения ГЦ более 3N в 2,3 раза превышал группу с нормальным генотипом Glu/Glu, тогда как гетерозиготная группа в 1,3 раза превысила группу без дефектов по содержанию изучаемого уровня маркера.

Для определения комплексного воздействия изучаемых полиморфизмов генов ГГЦ в зависимости от количества сочетаемых неблагоприятных вариантов полиморфизмов по данным полиморфным маркерам была проанализирована зависимость уровня ГЦ от наличия одной или нескольких дефектов в изучаемых генах ГГЦ (рис.10), что показало суммацию эффектов при сочетании полиморфизмов генов ГГЦ, проявляющуюся в пиковом уровне ГЦ в группе больных ХОБЛ с сочетанием 3 и более дефектов тромбофилий по ГГЦ ($43,1 \pm 2,8$ мкмоль/л), тогда как в группах с 1-2 дефектами уровень ГЦ был в 1,5 раз ниже, а в группе ХОБЛ без наличия предрасполагающих полиморфизмов 2,6 раза ниже.

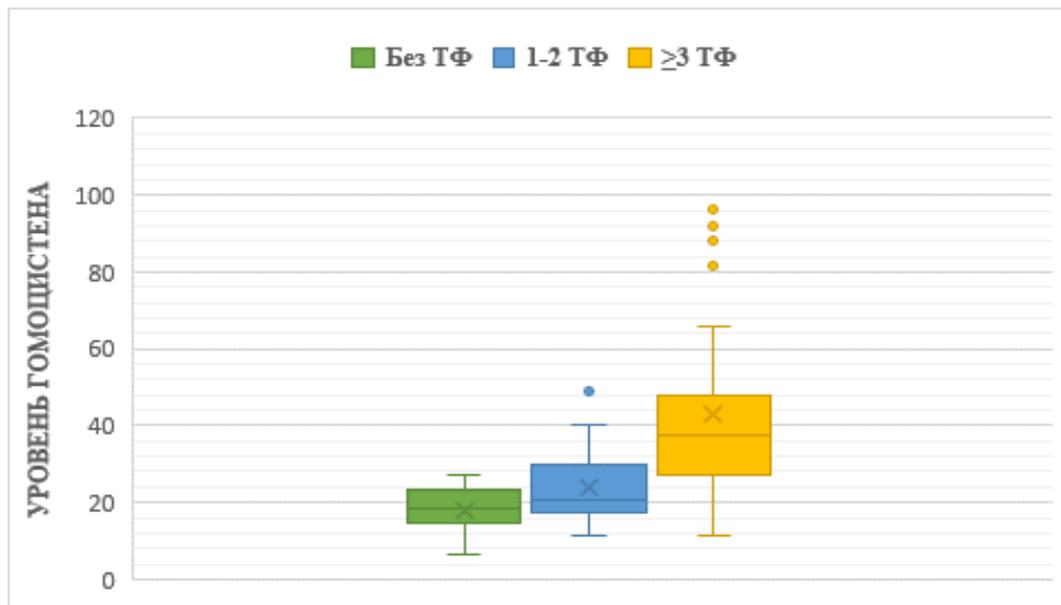


Рисунок 11. Уровни ГГЦ в группах с различным количеством неблагоприятных вариантов полиморфизмов по минорным генам тромбофилии или генам ГГЦ

В свою очередь, при исследовании возможных сочетаний полиморфизмов мажорных генов ТФ (ген Лейденской мутации и протромбина), с полиморфизмами минорных генов ТФ (гены ГГЦ: MTR, MTRR, MTHFR) и полиморфизмами гена ДЭ эндотелина-1, и воздействия этих сочетаний на формирование ГГЦ у пациентов с ХОБЛ, среди пациентов выделили на имеющих следующие комбинации по исследуемым группам генов и их полиморфизмов: 1-я группа (n=11) - без ВТФ (пациенты не имеющие предрасполагающие полиморфизмы, то есть с нормальным гомозиготным генотипом); 2-я группа (n=54) - пациенты имеющие комбинацию предрасполагающих полиморфизмов по генам минорных ВТФ + по гену ДЭ (ДМинВТ+ ДГДЭ); 3-я группа (n=17) - пациенты имеющие 1 предрасполагающий полиморфизм по мажорным генам ВТФ в сочетании с несколькими измененными полиморфизмами по генам минорных ТФ(1 ДМажВТ+2и↑ДМинВТ); 4-я группа (n=7) - включила в себя пациентов с 1 предрасполагающий полиморфизм по мажорным генам ВТФ в сочетании с 1 измененным полиморфизмом по гену минорных ВТФ (1 ДМажВТ+1 ДМинВТ).

Гены ГГЦ при наличии в них предрасполагающих полиморфизмов, могут приводить к многократному увеличению уровня ГЦ в сыворотке.

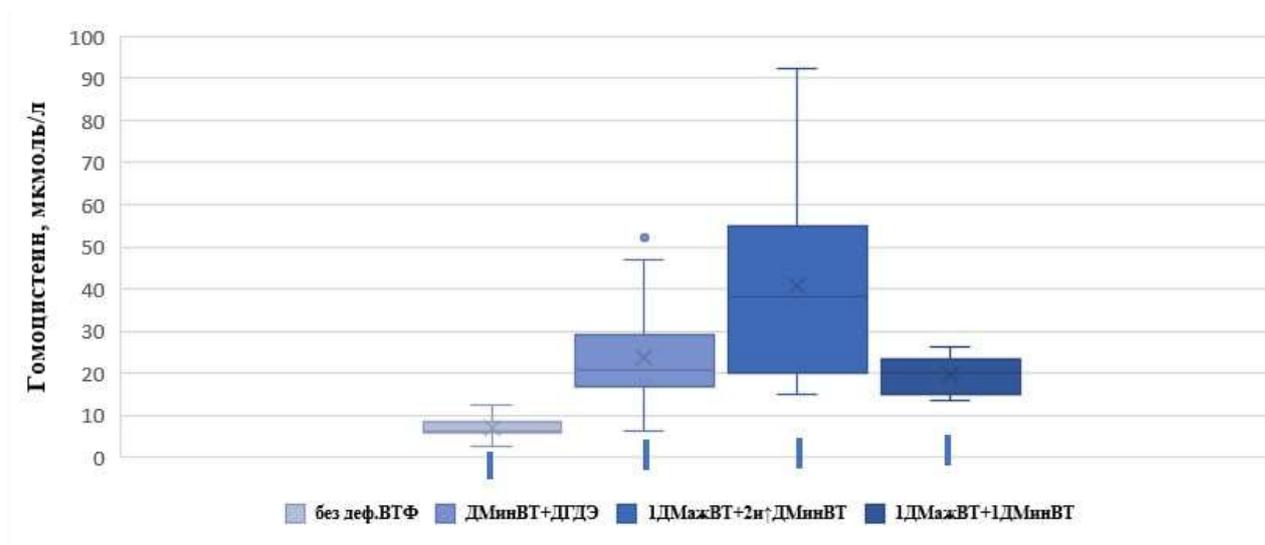


Рисунок 12. Уровни гомоцистеина в группах пациентов с различным сочетанием генетических детерминант

В результате сравнительного анализа уровней ГЦ в группах с различной комбинацией предрасполагающих полиморфизмов по изучаемым генам показало, что предиктивным сочетанием генов в пиковом повышении уровня ГЦ является 3-я группа, следующей в повышении уровней ГЦ следует 2-я группа и 4-я группа, самые низкие показатели ГЦ имели пациенты с нормальными гомозиготными генотипами по исследуемым генам, то есть пациенты без негативных генотипических вариантов полиморфизмов врожденных тромбофилий.

Резюме к главе

Установлены особенности клинического течения ХОБЛ сопровождающиеся повышением уровня ГЦ по параметрам: $ОФВ_1 < 50\%$, фенотип E, $MRC < 2$, $ИЧ \geq 5$ и лейкоцитарный индекс воспаления более 1,2 ед.

ГЦ может быть основным претендентом на роль многофункционального маркера, предиктивно отражающего у больных ХОБЛ как тромбофилический риск и системное воспаление, так и состояние дисфункции эндотелия. Согласно полученным данным подтверждена

предикторная роль гомоцистеина в тромбофилическом риске, подтверждаемая его значимым превышением уровня (на 46,33%) у пациентов с тромботическими событиями, а также определении у данной группы пациентов в 95% случаев уровней его повышения от 3N до 5N. Также аргументирована его маркерная роль в отражении дисфункции эндотелия, путем определения корреляционных взаимосвязей между показателями ($r=0,7$) ГЦ и одного из основных маркеров дисфункции эндотелия - ФВ, синхронным «стимулирующим» нарастанием уровней обоих маркеров в зависимости от фенотипических особенностей ХОБЛ при характерном повышении уровней ФВ более 3N доля случаев повышения гомоцистеина от 3N до 5N составила 68,1%, при уровне фактора Виллебранта 4N - доля повышенных уровней гомоцистеина от 4N до 5N – 76,5%, а при уровне 5N и более - доля повышенных уровней гомоцистеина в градации 4-5N составляет 86,2%.

Согласно полученным данным, наиболее неблагоприятными вариантами полиморфизмов минорных генов тромбофилии в форме генов ГГЦ в формировании высокого напряжения по ГЦ у больных ХОБЛ в узбекской популяции явились: неблагоприятные генотип Asp/Gly полиморфного маркера MTR (Asp919Gly), генотип Met/Met полиморфного маркера MTRR (Ile22Met), генотип Val/Val полиморфного маркера MTHFR (Ala222Val), а также неблагоприятный генотип Ala/Ala полиморфного маркера MTHFR (Glu429Ala).

Также, в ходе полученных нами данных доказано что в формировании ГГЦ большую роль играют наличие 2 и более неблагоприятных полиморфизмов минорных генов тромбофилии или ГГЦ, что обеспечивает максимальные уровни повышения маркера.

При выделении различных вариантов комбинаций мажорных и минорных генов тромбофилии в рамках формирования ГГЦ, было установлено, что наибольшую роль в формировании напряженности по ГЦ играли комбинация неблагоприятного полиморфизма одного из мажорных

генов тромбофилии в сочетании с 2 и более минорными генами тромбофилии.

В заключении можно сделать вывод о том, что гены ГГЦ или минорные гены тромбофилии имеют значимость в формировании ГГЦ, и их эффект синергируется при носительстве у пациента двух и более неблагоприятных вариантов полиморфизмов генов ГГЦ или же при сочетании данной множественной тромбофилии по минорным генам с одним неблагоприятным вариантом исследуемых мажорных генов тромбофилии.

ГЛАВА IV. ЗНАЧИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОФИЛИЙ И ИХ ГЕН- ГЕННЫЕ СВЯЗИ В РИСКЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНОГО ХОБЛ

§4.1. Генетические предикторы тромбофилических состояний у больных ХОБЛ

Для выявления предикторов генетической детерминации тромбофилических нарушений при ХОБЛ были исследованы сильные и умеренные гены тромбофилий (в соответствии с классификацией F.R. Rosendaal) у 123 пациентов с ХОБЛ. Сильные гены представляли собой полиморфизм 20210 G/A гена протромбина, полиморфизм Arg506Gln гена Лейденского фактора, а умеренные гены состояли из Asp919Gly гена MTR, Ala222Val гена MTHFR, Glu429Ala гена MTHFR, Ile22Met гена MTRR и полиморфизма Lys198Asp гена фактора Эндотелин-1. Компаративный анализ осуществлялся с аналогичным спектром здоровых респондентов (n=105) из узбекской популяции.

Таблица 3.1 представляет данные об аллелях и генотипах, их частоте, а также оценке отношения шансов (OR) в контрольной группе и группе ХОБЛ по 20210 G/A гена протромбина, кодирующий предшественник тромбина - белка, формирующего образование тромба, в основной группе больных ХОБЛ и контрольной группе. Исследование показало что у пациентов в основной группе отмечается достоверное увеличение доли носителей неблагоприятного аллеля А (16,3% против 0,9% в группе контроля: $\chi^2=31.7$; $P<0.001$; OR=20,2; 95% CI 4.80-84.6), что достоверно отличается от аналогичного показателя в контрольной группе здоровых лиц (0,9%). Данное, также характерно для неблагоприятного генотипа G/A (32,5% против 1,9% в группе контроля: $\chi^2=35.3$; $P<0.001$; OR=24,82; 95%CI 5,83-105,73). Учитывая что данный мажорный ген достоверно повышает риск тромбозов, можно

сделать заключение о более высоком тромбофилическом риске среди когорты больных ХОБЛ.

Таблица 4.1

Частота аллелей и генотипов полиморфизма 20210 G/A гена протромбина в когортных группах

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов				OR		χ^2	p
	Контрольная группа, n=105		Основная группа, n=123		значение	95%CI		
Аллель G	208	99,0±0,97%	206	83,7±3,33%	0,05	0,01-0,21	31,7	<0,001
Аллель A	2	0,9±0,92%	40	16,3±3,33%	20,2	4,8-84,6	31,7	<0,001
Генотип G/G	103	98,1±1,33%	83	67,5±4,57%	0,04	0,01-0,17	35,3	<0,001
Генотип G/A	2	1,9±1,33%	40	32,5±4,57%	24,82	5,83-105,73	35,3	<0,001
Генотип A/A	0	0	0	0	0	0	0	0

В таблице 3.2 представлена частота аллелей и генотипов по полиморфизму Arg506Gln (1691 G>A) гена Лейденского фактора - проакцелерина (фактор V свертывания крови, Лейденский фактор) в группе ХОБЛ и контрольной группе. Сравнительный анализ встречаемости полиморфизма Arg506Gln (1691 G>A) гена Лейденского фактора показал достоверное превалирование в группе ХОБЛ неблагоприятного аллеля Gln в сравнении с группой контроля (8,1% против 0,5% соответственно: $\chi^2=15.11$; P=0.001; OR=18.49; 95%CI 2.46-139.0). Проявление гетерозиготного генотипа, также высока среди больных ХОБЛ (16,3% против 0,9% соответственно: $\chi^2=15.87$; P=0.001; OR=20.19; 95% CI 2.66-153.3). Достоверное снижение доли носителей генотипа Arg/Arg в основной группе пациентов ($\chi^2=15.87$; P=0.001; OR=0.05; 95% CI 0.01-0.38), косвенно указывает на протективную роль гомозиготного генотипа Arg/Arg в патогенезе развития тромбофилий при ХОБЛ.

Таблица 4.2

**Частота аллелей и генотипов полиморфизма Arg506Gln(1691 G>A) гена
Лейденского фактора в когортных группах**

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов				OR		χ^2	p
	Контрольная группа, n=105		Основная группа, n=123		значение	95%CI		
Аллель Arg	209	99,5±0,69%	226	91,9±2,46%	0,05	0,01-0,41		
Аллель Gln	1	0,5±0,69%	20	8,1±2,46%	18,49	2,46-139,0	15,11	<0,001
Генотип Arg/Arg	104	99,0±0,97%	103	83,7±3,60%	0,05	0,01-0,38	15,87	<0,001
Генотип Arg/Gln	1	0,9±0,92%	20	16,3±3,60%	20,19	2,66-153,3	15,87	<0,001
Генотип Gln/Gln	0	0	0	0	0	0	0	0

В таблице 3.3 представлена частота аллелей и генотипов по гену MTR : - MTR (B12-зависимая метионин-синтаза) - это ген, отвечающий за синтез белка метионинсинтазы, который играет важную роль в метаболизме метионина. Этот белок участвует в реакции реметилирования, в которой гомоцистеин превращается обратно в метионин с использованием метилированной формы витамина B₁₂. Нарушения в активности этого белка могут приводить к накоплению гомоцистеина и гомоцистеинурии. Исследование показало, что у пациентов в группе ХОБЛ отмечается недостоверное увеличение доли носителей неблагоприятного аллеля Gly (табл 3.3) в сравнении с контрольной группой (19% против 14,3% соответственно; $\chi^2=1.78$; P>0,05; OR=1.40; 95%CI 0.85-2.29). Выявленные факты свидетельствует о значимой ассоциации Gly аллеля с высоким риском развития тромбофилий при ХОБЛ(OR=1,4; $\chi^2=1,78$; 95% CI 0,85-2,29).

В основной группе пациентов, в сравнении с контрольной, наблюдается существенное изменение распределения генотипов по аллелю Gly. Это проявляется в уменьшении частоты гомозиготного генотипа Asp/Asp и увеличении частоты гетерозиготного генотипа Asp/Gly в обеих

подгруппах основной группы. Однако, в обеих группах отсутствуют носители редкого генотипа Gly/Gly.

Таблица 4.3

Частота аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly гена MTR в когортных группах

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов				OR		χ^2	p
	Контрольная группа, n=105		Основная группа, n=123		значение	95% CI		
Аллель Asp	179	85,2±3,64%	198	80,9±3,54%	0,71	0,44-1,17		
Аллель Gly	31	14,3±3,64%	48	19±3,54%	1,40	0,85-2,29	1,78	>0,05
Генотип Asp/Asp	74	70,5±4,45%	75	60±4,78%	0,66	0,38-1,14	2,26	>0,05
Генотип Asp/Gly	31	29,5±4,26%	48	39±4,76%	1,52	0,88-2,66	2,26	>0,05
Генотип Gly/Gly	0	0	0	0	0	0	0	0

Снижение доли носителей генотипа Asp/Asp в основной группе пациентов ($\chi^2=2.26$; $P>0,05$; $OR=0.66$; $95\% CI 0.38-1.14$), а также у пациентов подгруппы ХОБЛ с тромбозами в анамнезе косвенно указывает на протективную роль гомозиготного Asp/Asp генотипа в патогенезе тромбофилической напряженности.

Таблица 4.4

Частота аллелей и генотипов полиморфизма Ile22Met гена MTRR в когортных группах

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов				OR		χ^2	p
	Контрольная группа, n=105		Основная группа, n=123		значение	ДИ		
Аллель Ile	135	64,3±4,6%	176	71,5±3,8%	1,39	0,94-2,07	2,75	>0,05
Аллель Met	75	35,7±3,2%	70	28,5±2,5%	0,72	0,48-1,06	2,75	>0,05
Генотип Ile/Ile	38	36,2±3,7%	61	49,5±3,7%	1,74	1,02-2,95	4,14	>0,05
Генотип Ile/Met	59	56,2±4,9%	54	43,9±2,8%	0,61	0,36-1,03	3,4	>0,05
Генотип Met/Met	8	7,6±1,4%	8	6,5±1,3%	0,84	0,31-2,33	0,11	>0,05

В таблице 5.4 представлена частота аллелей и частота генотипов по гену MTRR, ферменту поддерживающему активность метионин-синтазы при помощи восстановительного метилирования. При наличии мутации в данном гене снижается функциональная активность фермента и наблюдается рост уровня ГЦ в крови. Неблагоприятный аллель Met встречался в группе контроля здоровых респондентов недостоверно чаще, в сравнении с группой ХОБЛ - 35,7% против 28,5% соответственно ($\chi^2=2.75$; $P>0,05$; $OR=0.72$; 95% CI 0.48-1.06).

Но, при анализе данного аллеля в группах пациентов без/с тромбозами (табл 3.5) в анамнезе, было обнаружено достоверное повышение встречаемости неблагоприятного аллеля Met в группе с тромбозами - 48% против 18%($OR=2.61$; 95% CI 1.77-3.85), что свидетельствует о значимой ассоциации аллеля Met с риском развития тромбофилий у больных ХОБЛ.

Сравнительный анализ распространённости полиморфизма Ile22Met гена MTRR в группе контроля и больных ХОБЛ не показал ассоциации встречаемости гетерозиготного и мутантного генотипа, а также мутантного аллеля с группой ХОБЛ.

Таблица 4.5

Частота аллелей и генотипов полиморфизма Ala222Val(677 C>T) гена MTHFR (rs1801133) в когортных группах

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов				OR		χ^2	p
	Контрольная группа, n=105		Основная группа, n=123		значение	ДИ		
Аллель Ala	169	80,5±5,7%	182	73,9±4,5%	0,69	0,44-1,08	2,69	>0,05
Аллель Val	41	19,5±1,6%	64	26±2,1%	0,69	0,44-1,08	2,69	>0,05
Генотип Ala/Ala	66	62,9±4,5%	61	49,5±2,9%	0,58	0,34-0,99	0,45	>0,05
Генотип Ala/Val	37	35,2±2,7%	60	48,7±3,5%	1,75	1,02-2,98	4,2	>0,05
Генотип Val/Val	2	1,9±0,4%	2	1,6±0,3%	0,85	0,12-6,15	0,03	>0,05

В таблице 3.5 представлена частота встречаемости полиморфизма Ala222Val гена MTHFR, кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, который восстанавливает 5,10-

метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, при нарушении которого возникает гипергомоцистеинемия. Известно, что Ala/Val гетерозиготный генотип обеспечивает снижение функциональной активности фермента до 65%, тогда как мутационный гомозиготный генотип Val/Val обеспечивает снижение функциональной активности фермента до 35%, что в свою очередь приводит к 3-х кратному повышению риска ССК.

При сравнительном анализе в группе ХОБЛ мутационный аллель Val встречался чаще (26% против 19,5%). Значимая разность была установлена в группе ХОБЛ также в отношении гетерозиготного генотипа Ala/Val, который преобладал по частоте встречаемости группу здоровых респондентов (48,7% против 35,2%).

Таблица 4.6

Частота аллелей и генотипов полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR (rs1801131) в когортных группах

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов				OR		χ^2	p
	Контрольная группа, n=105		Основная группа, n=123		значение	ДИ		
Аллель Glu	151	71,9±3,8%	158	64,2±4,5%	0,70	0,47-1,05	3,05	>0,05
Аллель Ala	59	28,1±2,2%	88	35,7±3,2%	1,4	0,95-2,12	3,05	>0,05
Генотип Glu/Glu	53	50,5±4,2%	42	34,1±3,1%	0,73	0,56-0,95	6,21	>0,05
Генотип Glu/Ala	45	42,9±2,6%	74	60,1±5,1%	1,38	1,08-1,78	6,79	>0,05
Генотип Ala/Ala	7	6,7±1,1%	7	5,6±0,7%	0,92	0,54-1,58	0,09	>0,05

Полиморфизм Glu429Ala (1298 A>C) гена MTHFR (табл.5.6) также приводит при дефектах к снижению активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. Гетерозиготный или мутационный генотип при данном полиморфизме обеспечивают не только повышение гомоцистеина в крови, но и уменьшение в крови доли фолатов, что приводит к стойкой гипергомоцистеинемии.

Определение частоты полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR показало преобладание в группе ХОБЛ мутационного аллеля Ala по сравнению с

контрольной группой (35,7% против 28,1%), также достоверно чаще был зафиксирован гетерозиготный генотип Glu/Ala (60,1% против 42,9%).

В таблице 3.7 представлены данные по полиморфизму Lys198Asp гена Эндотелин -1, который рассматривается как возможный генетический маркер эндотелиальной дисфункции (ЭД), одного из основных пусковых механизмов запуска гиперкоагуляции. Эндотелин-1 также является самым мощным вазоконстриктором в организме. Многими исследованиями подтверждено повышение уровня ЭТ-1 в крови при гетерозиготном и мутационном генотипах полиморфизма Lys198Asp гена Эндотелин -1.

Таблица 4.7

**Частота аллелей и генотипов полиморфизма
Lys198Asp гена Эндотелин-1**

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов				OR		χ^2	p
	Контрольная группа, n=105		Основная группа, n=123		значение	ДИ		
Аллель Lys	161	76,7±5,4%	180	73,2±3,7%	0,83	0,54-1,27	0,76	p>0,05
Аллель Asp	49	23,3±2,4%	66	26,8±4,6%	1,21	0,79-1,85	0,73	p>0,05
Генотип Lys/Lys	62	59,0±5,1%	71	57,7±3,9%	0,95	0,56-1,61	0,04	p>0,05
Генотип Lys/Asp	37	35,2±3,2%	38	30,9±3,6%	0,82	0,47-1,43	0,48	p>0,05
Генотип Asp/Asp	6	5,7±1,2%	14	11,4±2,4%	2,12	0,78-5,73	2,27	p>0,05

При сравнительном анализе установлено преобладание мутационного генотипа Asp/Asp в группе ХОБЛ (11,4% против 5,7%), но значимой разницы в встречаемости мутационного аллеля Asp между группами установлено не было.

При сравнительном анализе всех исследуемых генов по гетерозиготному генотипу (рис. 15) наибольшая разность также была по полиморфизмам 1691 G>A гена Лейденского фактора (в 18,1 раз), 20210 G/A гена протромбина (в 17,1 раз), Glu429Ala гена MTHFR (в 1,4 раз), а также Ala222Val гена MTHFR (в 1,38 раз).

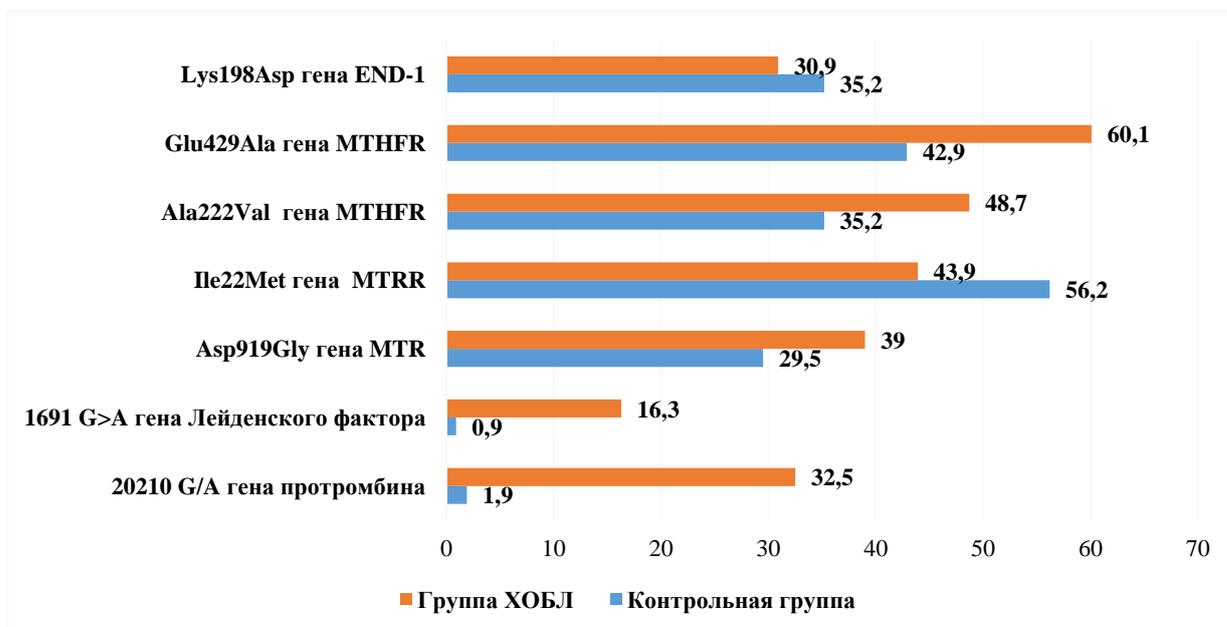


Рисунок 15. Распределение гетерозиготных генотипов исследуемых генов в группе ХОБЛ и контрольной группе

При сравнительном анализе встречаемости *мутационного аллеля* (рис.16) по всем исследуемым генам тромбофилий среди группы ХОБЛ и контрольной группы, было установлено, что наибольшая разность была установлена в отношении полиморфизмов 20210 G/A гена протромбина (в 18,1 раз), 1691 G>A гена Лейденского фактора (в 16,2 раза), Ala222Val гена MTHFR (в 1,33 раз) и Asp919Gly гена MTR (в 1,32 раз).

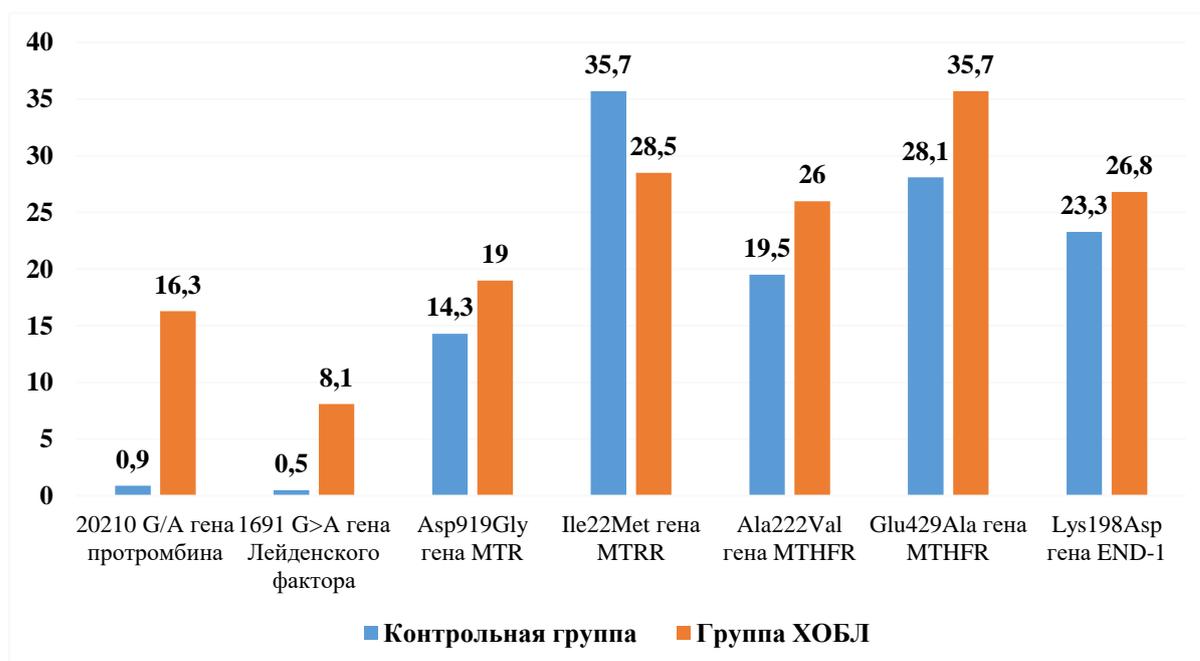


Рисунок 16. Распределение мутационных аллелей исследуемых генов в группе ХОБЛ и контрольной группе

4.2§ Генетические маркеры врожденных тромбофилий в зависимости от фенотипических проявлений тромбофилий у больных ХОБЛ

Для разработки генотипических детерминант для дальнейшей разработки возможности прогнозирования риска развития тромбофилических состояний у больных ХОБЛ, был применен способ основанный на молекулярно-генетическом изучении особенностей распределения частоты аллелей и генотипов изучаемых сильных и умеренной силы наследственных генов тромбофилий в группе больных ХОБЛ с неотягощенным и отягощенным анамнезом по тромботическим событиям.

Для установления роли полиморфизма изучаемых генов в формировании тромбофилического риска, был проведен сравнительный анализ их частот в группах больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе.

При сравнительном анализе полиморфизма 20210 G/A гена протромбина в группах ХОБЛ с и без тромбозами (табл.5.8) в анамнезе было установлено преобладание неблагоприятного аллеля А в группе ХОБЛ с тромбозами (31,3% против 9,1%), гетерозиготного генотипа G/A (62,5% против 18,1%), что свидетельствует о значимой ассоциации А аллеля с высоким риском развития тромбофилий у больных ХОБЛ.

Таблица 4.8

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма 20210 G/A гена протромбина в группах пациентов с/без тромбозов в анамнезе

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	T «-», n=83	T «+», n=40			значение	95%CI
Аллель G	151	55	19,6	<0,001	0,22	0,11-0,45
Аллель A	15	25	19,6	<0,001	16,8	7,3-38,5
Генотип G/G	68	15	24,3	<0,001	0,13	0,06-0,31
Генотип G/A	15	25	24,3	<0,001	7,56	3,2-17,6
Генотип A/A	0	0	0	0	0	0

Мутация протромбина в отношении полиморфизма 20210 G>A наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому наличие мутационного аллеля достаточно для развития тромбофилических состояний. Наряду с этим, установлено что в основной и контрольной группах не выявлялось носительство редкого генотипа A/A.

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, носительство неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A увеличивало риск развития тромбофилий у больных ХОБЛ в 7,56 раз ($\chi^2=24,3$; 95% CI 3,2-17,6; $P<0,001$) и явилось предиктивным генотипом в развитии данных осложнений. Тогда как генотип G/G, учитывая его низкую встречаемость в основной группе пациентов и в подгруппе ХОБЛ с тромбозами в анамнезе косвенно имеет протективную роль в патогенезе развития тромбофилий у больных ХОБЛ.

Таблица 4.9

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Arg506Gln гена Лейденского фактора в группах пациентов с/без тромбозов в анамнезе

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	T «-» n=83	T «+» n=40			значение	95%CI
Аллель Arg	160	66	13,9	<0,001	0,17	0,07-0,48
Аллель Gln	6	14	13,9	<0,001	5,6	2,08-15,4
Генотип Arg/Arg	77	26	15,3	<0,001	0,15	0,05-0,42
Генотип Arg/Gln	6	14	15,3	<0,001	6,91	2,40-19,8
Генотип Gln/Gln	0	0	0	0	0	0

На фоне достоверного снижения носительства протективного гомозиготного генотипа Arg/Arg ($P<0,001$) у пациентов в основной группе наблюдается достоверное увеличение доли носителей гетерозиготного Arg/Gln генотипа с 7 до 35% (табл 5.9), что очевидно указывает на наличие

значимой ассоциации между гетерозиготным Arg/Gln генотипом полиморфизма Arg506Gln гена Лейденского фактора с развитием тромбофилий у больных ХОБЛ. Носительство функционально-неблагоприятного гетерозиготного генотипа Arg/Gln согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, в 6,91 раз ($\chi^2=15,3$; 95%CI 2.40-19.8; $P<0,001$) статистически значимо увеличивает риск развития тромбофилий и является предиктивным генотипом в данном направлении.

Таблица 4.10

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly гена MTR в группах пациентов с/без тромбозов в анамнезе

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	T «-», n=83	T «+», n=40			значение	95% CI
Аллель Asp	139	59	3,43	0,007	0,55	0,29-1,04
Аллель Gly	27	21	3,43	0,007	1,83	0,96-3,49
Генотип Asp/Asp	56	19	4,52	0,034	0,44	0,20-0,95
Генотип Asp/Gly	27	21	4,52	0,034	2,29	1,06-4,96
Генотип Gly/Gly	0	0	0	0	0	0

При сравнительном анализе полиморфизма Asp919Gly гена MTR в группах больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе(табл 3.10), установили что на фоне достоверного снижения носительства протективного гомозиготного генотипа Asp/Asp ($p=0,034$) у пациентов в основной группе наблюдается достоверно увеличение доли носителей гетерозиготного Asp/Gly генотипа 32 до 52% с основной группы ХОБЛ, за счет пациентов подгруппы с тромбозами в анамнезе, что очевидно указывает на наличие значимой ассоциации между гетерозиготным Asp/Gly генотипом полиморфизма Asp919Gly гена MTR с развитием тромбофилий у больных ХОБЛ. Носительство функционально-неблагоприятного гомозиготного генотипа Asp/Gly (OR=2.29; $\chi^2=4,52$ 95%CI 1,06-4,96) согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, в 1.6 раза статистически

незначимо увеличивает риск развития тромбофилий у больных ХОБЛ, и может считаться предиктивным в развитии комплаентности к тромбозам.

Таблица 4.11

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Ile22Met гена MTRR в группах пациентов с/без тромбозов в анамнезе

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	T «-», n=83	T «+», n=40			значение	ДИ
Аллель Ile	135	41	23,9	<0,001	0,29	0,13-0,43
Аллель Met	31	39	23,9	<0,001	4,14	2,30-7,45
Генотип Ile/Ile	52	9	11,1	<0,001	0,23	0,09-0,57
Генотип Ile/Met	31	23	11,1	<0,001	4,29	1,76-10,43
Генотип Met/Met	0	8	0	0	0	0

При анализе полиморфизма Ile22Met гена MTRR в группах больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе (табл 3.11), установили что на фоне достоверного снижения носительства протективного гомозиготного генотипа Ile/Ile ($p < 0,001$) у пациентов в основной группе наблюдается достоверно увеличение доли носителей гетерозиготного Ile/Met генотипа 37,3 до 57,5% с основной группы ХОБЛ, за счет пациентов подгруппы с тромбозами в анамнезе, что очевидно указывает на наличие значимой ассоциации между гетерозиготным Ile/Met генотипом полиморфизма Ile22Met гена MTRR с развитием тромбофилий у больных ХОБЛ. Носительство функционально-неблагоприятного гомозиготного генотипа Ile/Met (OR=4.29; $\chi^2=11,1$; 95%CI 1,76-10,43) согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, в 4.29 раза статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивает риск развития тромбофилий у больных ХОБЛ, и может считаться предиктивным. Мутационный аллель Met/Met определен только в группе больных ХОБЛ с тромбозами, и составил 20% всей когорты больных.

При сравнительном анализе полиморфизма Ala222Val гена MTHFR в группах ХОБЛ с и без тромбозами (табл 3.12) в анамнезе было установлено

преобладание неблагоприятного аллеля Val в группе ХОБЛ с тромбозами (OR=4.03; $\chi^2=22,2$; 95%CI 2,26-7,34; $p<0,001$), гетерозиготного генотипа Ala/Val (OR=10.5; $\chi^2=26,6$; 95%CI 3,92-28,0; $P<0,001$), что свидетельствует о значимой ассоциации Val аллеля и гетерозиготного генотипа Ala/Val с высоким риском развития тромбофилий у больных ХОБЛ.

Таблица 4.12

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Ala222Val гена MTHFR в группах пациентов с/без тромбозов в анамнезе

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	T «-», n=83	T «+», n=40			значение	ДИ
Аллель Ala	138	44	22,2	<0,001	0,25	0,14-0,45
Аллель Val	28	36	22,2	<0,001	4,03	2,26-7,34
Генотип Ala/Ala	55	6	26,6	<0,001	0,09	0,04-0,26
Генотип Ala/Val	28	32	26,6	<0,001	10,5	3,92-28,0
Генотип Val/Val	0	2	0	0	0	0

Наряду с этим, установлено что в группе с тромбозами в анамнезе выявлено носительство редкого генотипа Val/Val, составившие 5% исследуемой группы.

Таблица 4.13

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR в группах пациентов с/без тромбозов в анамнезе

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	T «-», n=83	T «+», n=40			значение	ДИ
Аллель Glu	113	45	3,28	0,07	0,60	0,35-1,04
Аллель Ala	53	35	3,28	0,07	1,66	0,96-2,87
Генотип Glu/Glu	31	11	0,31	0,58	0,79	0,34-1,83
Генотип Glu/Ala	51	23	0,31	0,58	1,27	0,55-2,96
Генотип Ala/Ala	1	6	9,38	0,003	13,3	1,55-116,9

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, носительство неблагоприятного гетерозиготного генотипа Glu/Ala полиморфизма Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR (табл 3.13) увеличивало риск развития тромбофилий у больных ХОБЛ в 1,27 раз ($\chi^2=0,31$; 95%CI 0,55-2,96; P=0,58) и явилось предиктивным генотипом в развитии данных осложнений. В тоже время мутационный генотип Ala/Ala увеличивал риск развития тромбозов 13,3 раз ($\chi^2=9,38$; 95%CI 1,55-116,9; P=0,003) и может быть предиктивным в развитии тромбофилии у больных ХОБЛ. Тогда как генотип Glu/Glu, учитывая его низкую встречаемость в основной группе пациентов и в подгруппе ХОБЛ с тромбозами в анамнезе косвенно имеет протективную роль в патогенезе развития тромбофилий у больных ХОБЛ.

Таблица 4.14

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Lys198Asp гена Эндотелин -1 в группах пациентов с/без тромбозов в анамнезе

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	Т «-», n=83	Т «+», n=40			значение	ДИ
Аллель Lys	129	51	5,36	0,021	0,16	0,09-0,3
Аллель Asp	37	29	5,36	0,021	6,13	3,4-10,9
Генотип Lys/Lys	55	16	1,09	0,297	0,3	0,12-0,68
Генотип Lys/Asp	19	19	8,56	0,004	3,4	1,4-8,01
Генотип Asp/Asp	9	5	1,09	0,297	1,9	0,5-6,5

В таблице 3.14 было проанализировано встречаемость полиморфизма Lys198Asp гена Эндотелин -1 в группах больных ХОБЛ с неблагоприятным и благоприятным исходом по тромбозам. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, носительство неблагоприятного гетерозиготного генотипа Lys/Asp полиморфизма Lys198Asp гена Эндотелин -1 (табл 3.14) увеличивало риск развития тромбофилий у больных ХОБЛ в 3,4 раз ($\chi^2=8,56$; 95%CI 1,4-8,01; P=0,004), тогда как мутационный генотип Asp/Asp увеличивал риск развития тромбозов 1,9 раз ($\chi^2=1,09$; 95%CI 0,5-6,5; P=0,297) и может быть предиктивным в развитии тромбофилии у больных ХОБЛ. Тогда как генотип Lys/Lys, учитывая его низкую встречаемость в

основной группе пациентов и в подгруппе ХОБЛ с тромбозами в анамнезе косвенно имеет протективную роль в патогенезе развития тромбофилий у больных ХОБЛ.

При сравнительном анализе полиморфизмов минорных генов врожденной ТФ (гены ГГЦ) группе пациентов ХОБЛ с/без тромбозов в анамнезе по мутационным аллелям установлено(рис.3.3), что в группе пациентов с тромбозами превалировала встречаемость мутационных аллелей 48% против 18% для Ile22Met гена MTRR, 45% против 16% Ala222Val гена MTHFR, 43,8% против 31% для Glu429Ala гена MTHFR, 26% против 16% для Asp919Gly гена MTR. Такая же закономерность сохранилась в отношении гетерозиготных генотипов данных генов.

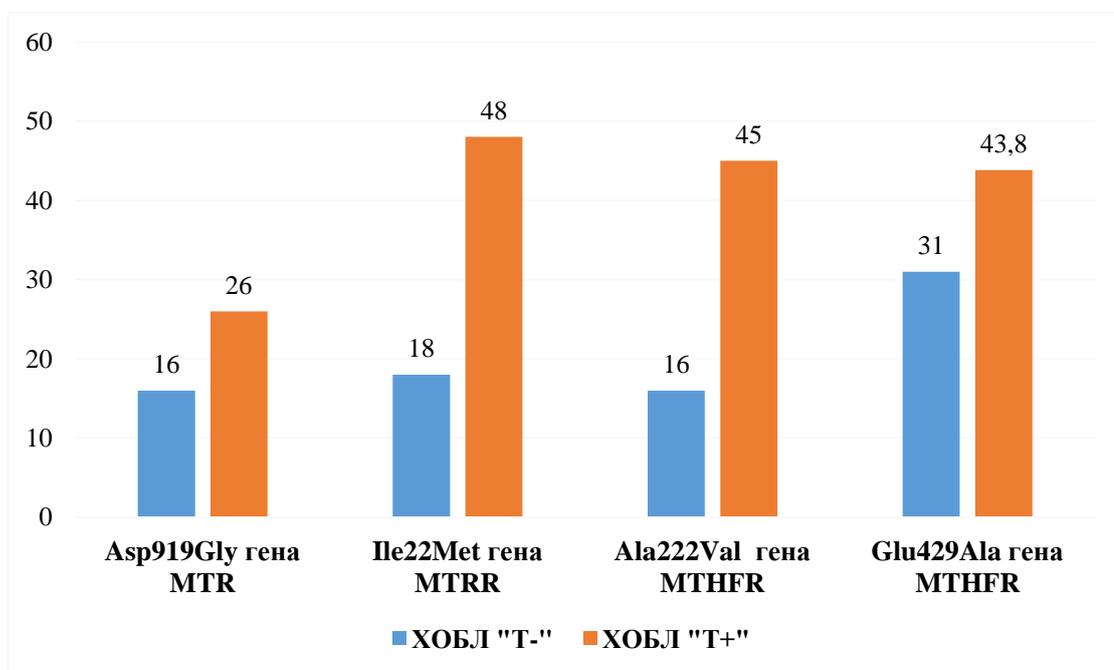


Рисунок 17. Частота мутационных аллелей полиморфизмов генов гипергомоцистеинемии у пациентов ХОБЛ в зависимости от наличия тромбозов в анамнезе

Полиморфизм изучаемых генов обусловил их повышенную частоту встречаемости в когорте пациентов с ХОБЛ с тромботическими эпизодами в анамнезе по гетерозиготным генотипам (рис. 18): Asp/Gly гена MTR в 1,6 раза, G/A гена протромбина - в 3,46 раза, Ala/Val гена MTHFR – в 2,4 раза, Arg/Gln гена Лейденского фактора – в 4,8 раза, Ile/Met гена MTRR – в 1,54 раза,

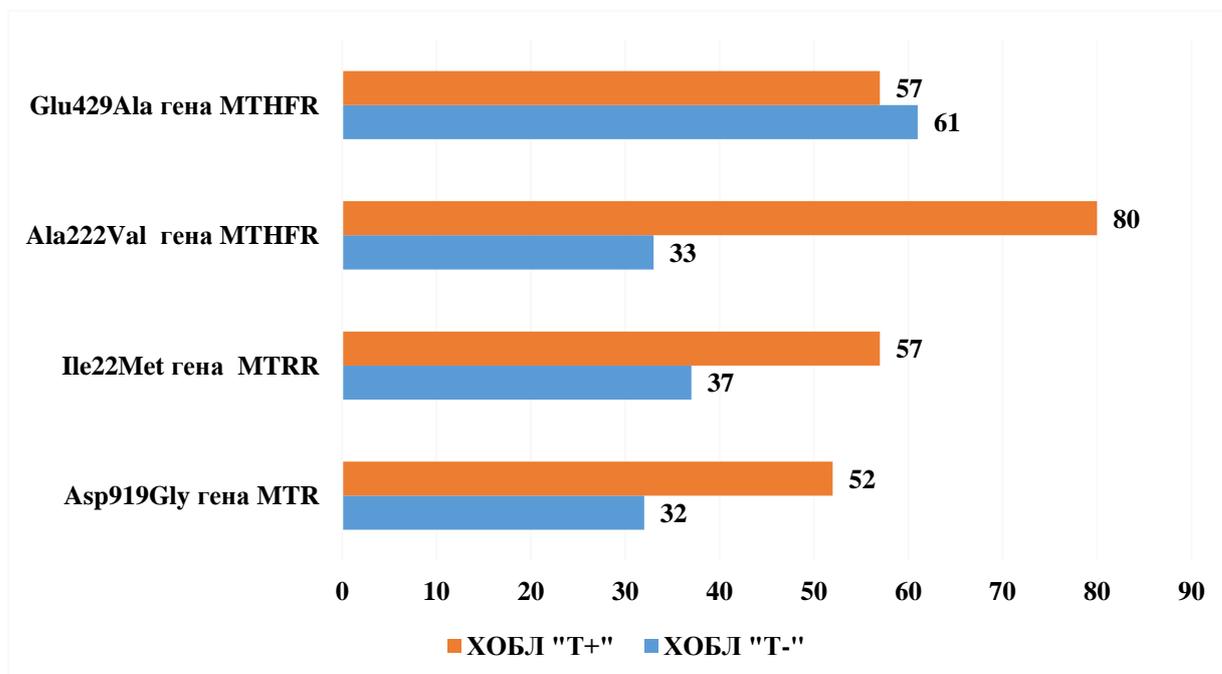


Рисунок 18. Частота гетерозиготного генотипа полиморфизмов генов гипергомоцистеинемии у пациентов ХОБЛ в зависимости от наличия тромбозов в анамнезе

а также по гомозиготным генотипам Ala/Ala гена MTHFR – в 12,5 раза, аллели Val гена MTHFR – в 2,67 раза по гомозиготному генотипу Val/Val у 5% больных ХОБЛ с тромботическими эпизодами и аллели Met гена MTRR – в 2,61 раза по гомозиготному генотипу Met/Met у 20,6% больных ХОБЛ с тромботическими эпизодами.

Как видно из таблицы 3.15 доля пациентов с мутационными генотипами составила в группе без тромбозов 12%, тогда как в группе с тромбозами 52,5%. Из таблицы видно, что в обеих группах часто встречаются дефекты гена Энд-1, составляющий сосудистый компонент формирования тромбофилии, с преобладанием в группе без тромбозов дефектов данного гена (90% против 23,8%). В группе с тромбозами определялось преобладание дефектов генов гипергомоцистеинемии: 76,1% всех пациентов имели мутационный генотип по данным генам, тогда как в группе без тромбозов лишь 1%.

Таблица 4.15

Распределение мутационных генотипов в группах больных ХОБЛ с/без тромбозами в анамнезе

	Количество мутационных генотипов	Arg506Gln гена Лейденского фактора	20210 G/A гена протромбин	Asp919Gly гена MTR	Pro22Met гена MTRR	Ala222Val гена MTHFR	Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR	Lys198Asp гена Энд - 1
ХОБЛ без тромбозов, n=83 177 вариаций	10 (5,6%)	0	0	0	0	0	1(1%)	9 (90%)
ХОБЛ с тромбозами, n=40 157 вариаций	21 (13,4%)	0	0	0	8 (38,1%)	2 (9,5%)	6 (28,5)	5 (23,8%)

Из таблицы 3.16 видно, что гетерозиготные генотипы чаще встречались в группе пациентов с тромбозами - 56,1% против 30,5%. При анализе преобладающих компонентов в группе без тромбозов, в данной группе основную долю составили дефекты по гетерозиготному типу в генах отвечающих за гипергомоцистеинемию, соответственно 28,8% полиморфизма Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR, 17,5% Pro22Met гена MTRR, 15,8% Ala222Val гена MTHFR. В группе с тромбозами лидирующими по частоте гетерозиготных генотипов явились в 20,4% Ala222Val гена MTHFR, 15,9% 20210 G/A гена протромбина, и одинаково в 14,6% полиморфизмы Pro22Met гена MTRR и Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR, что указывает на дефектные нарушения по типу гетерозиготных генотипов в группе с тромбозами не только в генах гипергомоцистеинемии, но и в генах врожденных тромбофилий.

Таблица 4.16

Распределение гетерозиготных генотипов в исследуемых группах по каждому исследуемому гену в группах пациентов с/без тромбозов

	Количество гетерозиготных генотипов	Arg506Gln гена Лейденского фактора	20210 G/A гена протромбина	Asp919Gly гена MTR	Ile22Met гена MTRR	Ala222Val гена MTHFR	Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR	Lys198Asp гена Энд-1
ХОБЛ без тромбозов, n=83	177 (30,5%)	6 (3,4%)	15 (8,5%)	27 (15,3%)	31 (17,5%)	28 (15,8%)	51 (28,8%)	19 (10,7%)
ХОБЛ с тромбозами, n=40	157 (56,1%)	14 (8,9%)	25 (15,9%)	21 (13,4%)	23 (14,6%)	32 (20,4%)	23 (14,6%)	19 (12,1%)

§4.3. Ген-генные взаимодействия в усилении тромбофилического напряжения у больных ХОБЛ с носительством генотипических детерминант тромбофилий

При исследовании возможных сочетаний полиморфизмов мажорных генов ТФ (ген Лейденской мутации и протромбина), с полиморфизмами минорных генов ТФ (гены ГГЦ: MTR, MTRR, MTHFR) и полиморфизмами гена ДЭ эндотелина-1, и воздействия этих сочетаний на формирование тромбофилических состояний у пациентов с ХОБЛ, пациентов разделили на имеющих следующие комбинации по исследуемым группам генов и их полиморфизмов: 1-я группа (n=11) - без ВТФ (пациенты не имеющие предрасполагающие полиморфизмы, то есть с нормальным гомозиготным генотипом); 2-я группа (n=54) - пациенты имеющие комбинацию предрасполагающих полиморфизмов по генам минорных ВТФ + по гену ДЭ (ДМинВТ+ ДГДЭ); 3-я группа (n=17) - пациенты имеющие 1 предрасполагающий полиморфизм по мажорным генам ВТФ в сочетании с несколькими измененными полиморфизмами по генам минорных ТФ(1 ДМажВТ+2и↑ДМинВТ); 4-я группа (n=7) - включила в себя пациентов с 1

предрасполагающий полиморфизм по мажорным генам ВТФ в сочетании с 1 измененным полиморфизмом по гену минорных ВТФ (1 ДМажВТ+1 ДМинВТ).

При исследовании уровня первого фактора коагуляции - фибриногена в группах с различными комбинациями предрасполагающих полиморфизмов по исследуемым генам (рис 19), установлено что максимальный уровень фибриногена имела 3-я группа ($5,8 \pm 1,35$ г/л), второе место по повышению уровня маркера было в 2-ой группе ($4,9 \pm 0,7$ г/л) и 3-ей группах ($4,9 \pm 0,58$ г/л), и наиболее низкий уровень ГЦ был установлен в группе без предрасполагающих полиморфизмов, то есть без врожденных ТФ ($3,8 \pm 0,36$ г/л).

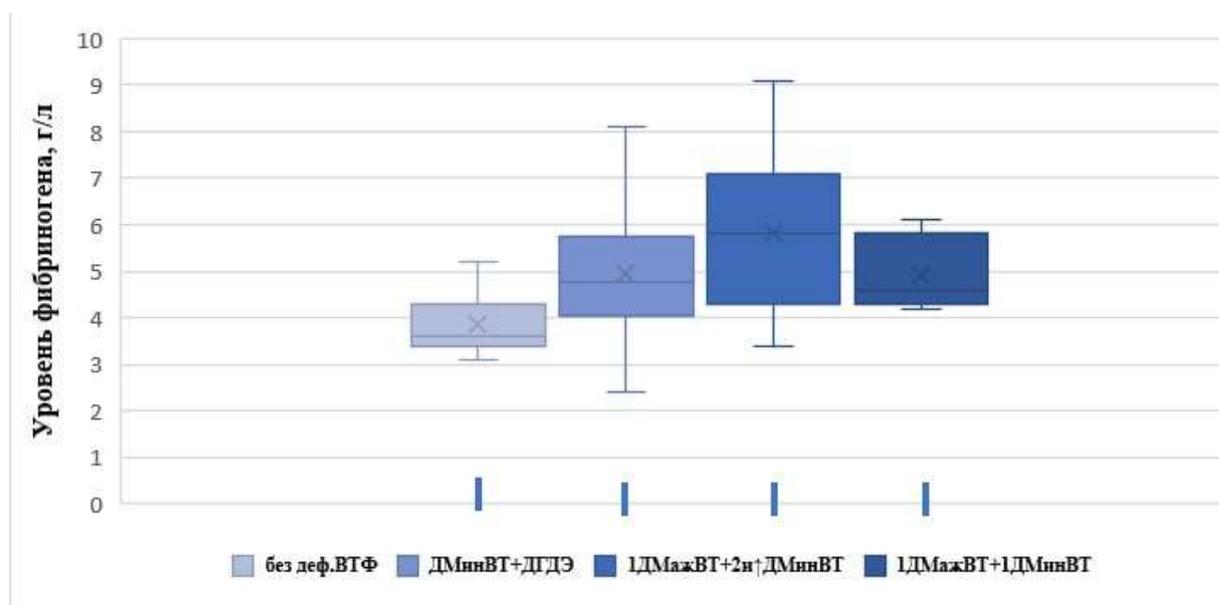


Рисунок 19. Уровни фибриногена в группах пациентов с различным сочетанием генетических детерминант

Полученные данные свидетельствуют, что уровень фибриногена в группе с сочетанием мажорного гена врожденных ТФ в комбинации с множественными изменениями в минорных генах на 52,6% превышал группу с нормальным генетическим профилем по исследуемым генам, тогда как в группах с сочетанием дефекта в одном из минорных генов с изменениями в генах ДЭ или с единичным дефектом в мажорных генах врожденной ТФ уровень маркера на 28,9% превышал группу без генетических детерминант тромбофилии.

Сравнительный анализ уровней растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в выделенных группах с различными комбинациями предрасполагающих полиморфизмов по исследуемым генам (рис 19) показало предельное повышение маркера определено в 3-ей группе ($11,2 \pm 1,7$ мг/100мл), во 2-ой группе уровень маркера составил $8,7 \pm 2,1$ мг/100мл, в 3-ей группе РФМК ($8,5 \pm 0,8$ мг/100мл) не отличался от 2-ой статистически значимо ($p > 0,05$), самый низкий показатель определяли в группе без генетических детерминант по тромбофилиям ($6,8 \pm 1,5$ мг/100 мл).

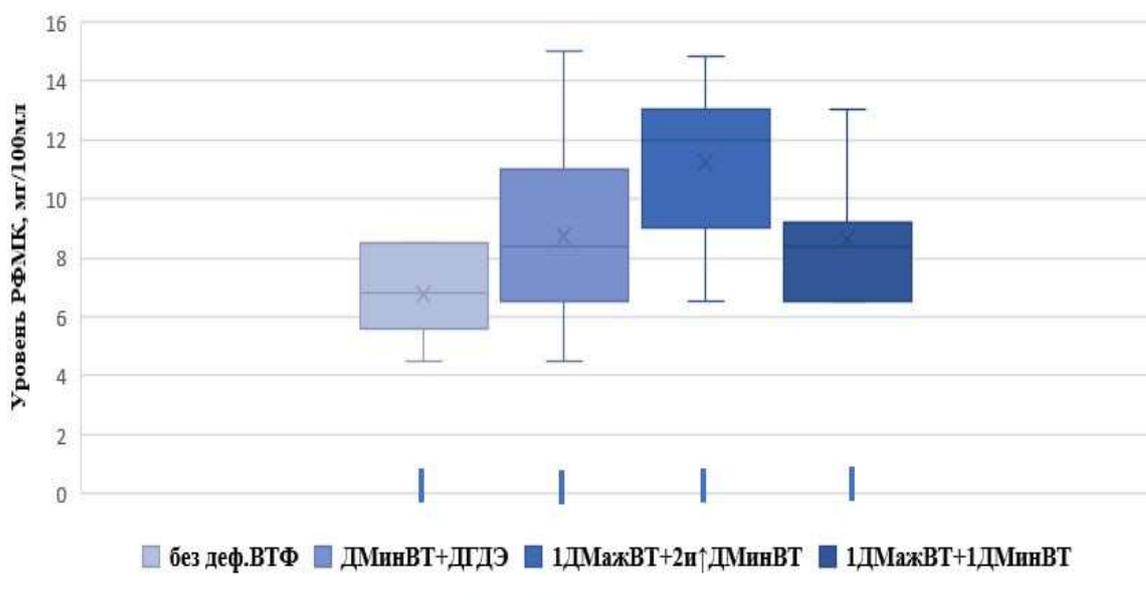


Рисунок 20. Уровень РФМК в группах пациентов с различным сочетанием генетических детерминант

Исходя из полученных данных, сочетание предрасполагающих изменений в сильных генах в сочетании с множественными изменениями генов средней силы имеют уровень РФМК в 1,6 раз или на 64,7% больше в сравнении с пациентами не имеющими генетических отклонений в исследуемых генах.

При анализе уровня Д-Димера в группах с различными комбинациями, определили что в 3-ей группе показатель маркера составил ($128,5 \pm 27,1$ нг/мл), во 2-ой и 3-ей группах уровень Д-Димера статистически значимо не отличалась, а самый низкий показатель установлен в группе без генетических детерминант врожденной ТФ ($86,2 \pm 8,7$ нг/мл).

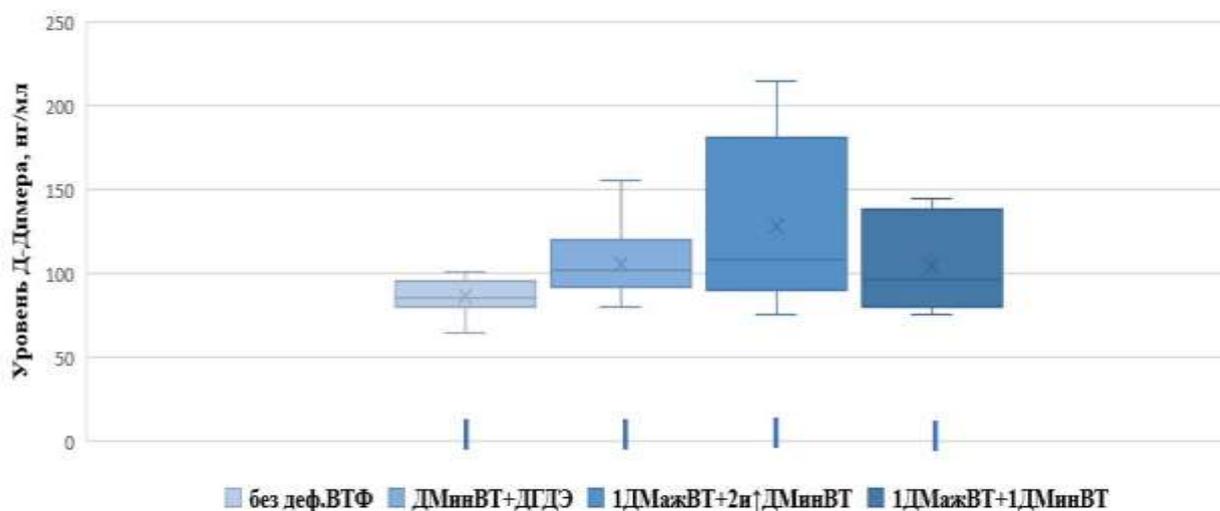


Рисунок 21. Уровень Д-Димера в группах пациентов с различным сочетанием генетических детерминант

Полученные данные свидетельствуют, что сочетание предрасполагающих изменений в сильных генах в сочетании с множественными изменениями генов средней силы сыграло роль в повышении маркера на 21,9% по сравнению с группой с благоприятным генетическим профилем по исследуемым генам.

Резюме к главе

Полученные данные свидетельствуют об ассоциации между встречаемостью генов сильной тромбофилии и наличием ХОБЛ, основывающейся на высоком относительном риске предрасполагающих генотипов: аллеля А (OR=20,2) и генотипа G/A (OR=24,82) полиморфизма 20210 G/A гена протромбина; аллеля Gln (OR=18,5) и генотипа Arg/Gln (OR=20,2) Arg506Gln(1691 G>A) гена Лейденского фактора. Из исследованных генов врожденной тромбофилии средней силы по установленному риску была установлена значимость - незначимо аллель Gly (OR=1,4) и генотипа Asp/Gly(OR=1,52) по полиморфизму Asp919Gly гена MTR; незначимо аллель Ile (OR=1,4) и генотипа Ile/Ile(OR=1,74) по полиморфизму Asp919Gly гена MTRR; незначимо генотипа Ala/Val (OR=1,75) полиморфизма Ala222Val(677 C>T) гена MTHFR; незначимо аллель Ala (OR=1,4) и генотипа Glu/Ala (OR=1,38) полиморфизма Glu429Ala

гена MTHFR, а также по гену дисфункции эндотелия аллель Asp (OR=1,21) и генотипа Asp/Asp (OR=2,12) полиморфизма Lys198Asp гена Эндотелин-1.

В ходе полученных данных установлено, что предиктивную роль в развитии тромбофилических нарушений у больных ХОБЛ, основанной на достоверно значимом относительном риске могут играть следующие сильные гены по своим полиморфизмам - аллеля А (OR=16,8) и генотипа G/A (OR=7,56) полиморфизма 20210 G/A гена протромбина; аллеля Gln (OR=5,6) и генотипа Arg/Gln (OR=6,91) Arg506Gln(1691 G>A) гена Лейденского фактора. Из исследованных генов врожденной тромбофилии средней силы по установленному риску была установлена достоверная значимость - аллеля Gly (OR=1,83) и генотипа Asp/Gly (OR=2,29) по полиморфизму Asp919Gly гена MTR; аллеля Met (OR=4,14) и генотипа Ile/Met (OR=4,29) по полиморфизму Asp919Gly гена MTRR; аллеля Val (OR=4,03) и генотипа Ala/Val (OR=10,5) полиморфизма Ala222Val(677 C>T) гена MTHFR; аллель Ala (OR=1,66) и генотипа Ala/Ala (OR=13,3) полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR, а также по гену дисфункции эндотелия аллель Asp (OR=6,13) и генотипа Lys/Asp (OR=3,4) полиморфизма Lys198Asp гена Эндотелин-1.

Наиболее неблагоприятным сочетанием ген-генных взаимодействий в развитии тромбофилических состояний исследуемых полиморфизмов генов врожденной тромбофилии явились, пациенты имеющие 1 предрасполагающий полиморфизм по сильным генам ТФ в сочетании с множественными измененными полиморфизмами по генам средней силы ТФ, основанная на предиктивность в повышении маркеров тромбофилии - фибриногена в 52,6%, РФМК в 64,7% и Д-Димера на 21,9%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что на индивидуальную предрасположенность к тромбофилическим состояниям у больных ХОБЛ, влияет не только фенотипические факторы, но и детерминанты генов протромбина, Лейденского фактора, MTR, MTRR, MTHFR, MTHFR и эндотелина-1. Способность регулярно выявлять наследственную генетическую предрасположенность к тромбофилиям у

больных ХОБЛ может позволить распознать категорию больных, подверженных риску кардиоваскулярных осложнений и проводить среди них профилактические меры, а также скрининг на предмет развития претромботических состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие этиологических факторов способствует формированию тромботических состояний на фоне различных заболеваний. В числе независимых предикторов риска тромбозов выделяются врожденные и приобретенные тромбофилические состояния. Врожденные тромбофилии, влияющие на свертываемость крови, являются одним из основных факторов риска тромбообразования. Для изучения процесса гиперкоагуляционного затруднения кровотока необходим комплексный анализ факторов, способствующих активации гемостаза у пациентов с ХОБЛ. Процесс исследования динамики тромбообразования у субъектов, страдающих ХОБЛ и наличием тромбофилических нарушений или риска, является ключевым для понимания патогенетических механизмов тромбогенеза. Данное предоставит возможность создания целенаправленных профилактических стратегий, направленных на повышение качества жизни данных пациентов, а также на более точную аппроксимацию прогностических моделей заболевания.

На сегодняшний день комитетом Глобальной стратегии по ХОБЛ (GOLD,2023) подчеркивается недостаточная диагностика и лечение ХОБЛ в странах Азии [92; с.2300616], ХОБЛ продолжает приносить огромный урон мировой экономике [490; с. 615–625, 458; с. 2353-2361, 150; с. 2625–2632, 515; с. 1353–1364], увеличивая показатели инвалидности и смертности трудоспособного населения. Данные закономерности наблюдаются и в нашей стране [482; с. 230- 234., 67; с. 50].

Высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых катастроф тромбофилического генеза продолжают быть основной причиной фатальных случаев [409; с. 2982–3021], риск данных состояний среди больных ХОБЛ

повышен свыше 5 раз [159; с. 59–68, 452; с. 293] и встречается от 36 до 50% как причина смерти данного контингента больных [344; с. 290-291, 249; с. 1277–1285, 512; с. 2711-2722]. Поиск причин формирования высокого тромбофилического риска среди больных ХОБЛ и меры по ранней диагностике и адекватной коррекции данных состояний являются актуальнейшей проблемой современного здравоохранения. Существует острая необходимость в разработке эффективных профилактических мер, направленных на улучшение качества жизни данной категории пациентов, а также более точно определения прогноза течения заболевания, в рамках риска развития тромбофилических состояний.

В рамках данного приоритетного направления выполнено научное исследование, целью которого являлось - снижение бремени рисков «фатальных» тромбофилических нарушений у больных ХОБЛ посредством разработки патогенетически обоснованных подходов коррекции тромбофилических нарушений. Нами с 2017 по 2019 гг. было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 123 больных, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированного научно-практического медицинского центре фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.Алимова МЗ РУз. Были проведены клинические, функциональные, коагулометрические, биохимические, иммуно-ферментные и молекулярно-генетические исследования у 123 больных, имеющих узбекскую национальность, которые составили основную группу. В ходе нашего исследования пациенты основной группы было разделены на 2 подгруппы и для рассмотрения их отдельно во взаимосвязи с имеющимися неблагоприятными исходами по тромбофилии, в рамках изучения роли изучаемых вариантов полиморфизмов изучаемых генов, уровнем гомоцистеина, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, а также показателями тромбофилической напряженности, дисфункции эндотелия и системного воспаления в крови.

Сформированные подгруппы, отобранные в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование включили в себя: 1 подгруппа – 83 больных с ХОБЛ имеющих тромбозы в анамнезе; 2 подгруппа – 40 больных с ХОБЛ без тромбозов в анамнезе. Контрольную группу составили 105 «условно здоровых» лиц без клинических проявлений выше указанных патологий в момент обследования и в анамнезе, которые были представлены сотрудниками стационара, а также волонтерами, сопоставимых по полу и возрасту с больными основной группы. Все пациенты были мужского пола.

Основные результаты проведенного нами научного исследования показали мультифакториальность формирования тромбофилических состояний у больных ХОБЛ, обуславливаемая как генотипическими так и фенотипическими детерминантами, что также подтверждается совокупными результатами многочисленных исследований [284; с. 198, 325; с. 83, 377; с. 3429-3436, 252; с. 2572–2582, 30; с. 47].

В ходе нашего исследования доказано, что ГГЦ является частым коморбидным состоянием при ХОБЛ. 49,5% больных ХОБЛ имеют ГГЦ более 3N, ассоциированную с фенотипическими предикторами: возраст старше 60 лет, ИМТ \geq 30 кг/м², наличие гиподинамии и характером курения интенсивности курения более 20 сигарет, стаж курения более 25 лет и индекс курильщика более 50 пачка/лет, интенсивностью воспаления, фенотипом ХОБЛ по E типу и индексом коморбидности Чарльстона \geq 5.

В рамках обсуждения представленных результатов исследования, следует отметить, что выявленные значимые клинические параметры, такие как ОФВ₁ ниже 50%, MRC более 2, фенотип E, ЛИВ более 1,2 ед. и ИЧ равный или превышающий 5 баллов, имеют важное прогностическое значение для предикции ГГЦ у пациентов с ХОБЛ. Эти параметры коррелируют с повышенным риском тромбообразования, что согласуется с данными предыдущих исследований, указывающих на связь между низкими

значениями ОФВ1 и увеличением частоты тромботических осложнений [514; с. 727418].

Кроме того, обнаруженная зависимость уровня ГЦ от индекса курильщика, стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в день подчеркивает влияние табачного дыма как модифицируемого фактора риска, способствующего усилению тромбофилической напряженности. Это находит отражение в результатах исследований, демонстрирующих прямую корреляцию между курением и уровнем гомоцистеина [43; с. 149-157], что в свою очередь, усиливает протромботический потенциал у данной категории пациентов.

Таким образом, текущее исследование не только подтверждает выводы предшествующих работ, но и расширяет понимание механизмов, лежащих в основе ГЦ у больных ХОБЛ, что может способствовать разработке более целенаправленных терапевтических и профилактических стратегий, направленных на снижение тромботического риска в данной популяции.

В отношении выявления факторов влияющих на уровень ГЦ, также было посвящено исследование [439; с. 17401], где среди здоровых лиц в ассоциации с гендерными признаками, были установлены предикторы изменения уровня ГЦ связано у мужчин: статусом курения ($\beta = 0,112$), скоростью клубочковой фильтрации ($\beta = -0,192$), уровнем азота мочевины ($\beta = -0,14$), диастолическим давлением ($\beta = -0,113$), уровнем свободного трийодтиронина ($\beta = -0,091$), уровнем калия в сыворотке ($\beta = -0,107$) и цистатина С ($\beta = 0,173$), тогда как у женщин, преобладало воздействие цистатина С ($\beta = 0,319$), альбумина ($\beta = 0,227$), свободного тироксина ($\beta = 0,179$), возраста ($\beta = 0,148$), свободного трийодтиронина ($\beta = -0,217$) и уровнем сывороточного калия ($\beta = -0,153$). (Хи R, 2020), тогда как в исследовании Zhou F. (2021), уровень гомоцистеина был наиболее зависим от ОФВ1 и ФЖЕЛ, а также типа нарушения дыхания, при исследовании 174 курящих мужчин [514; с. 727418].

ГЦ согласно полученным нами результатам, может быть основным претендентом на роль многофункционального маркера, предиктивно отражающего у больных ХОБЛ как тромбофилический риск и системное воспаление, так и состояние дисфункции эндотелия. Согласно полученным данным подтверждена предикторная роль гомоцистеина в тромбофилическом риске, подтверждаемая его значимым превышением уровня (на 46,33%) у пациентов с тромботическими событиями, а также определении у данной группы пациентов в 95% случаев уровней его повышения от 3N до 5N.

В контексте обсуждения результатов нашего исследования, ГЦ проявляет себя как потенциальный мультифакториальный биомаркер и тяжести системного воспаления, отражающегося в линейном увеличении показателей провоспалительных цитокинов с увеличением уровней повышения ГЦ, но и аномалии в функционировании эндотелия у пациентов с ХОБЛ. Эти данные коррелируют с предыдущими исследованиями, подчеркивающими роль ГЦ как индикатора эндотелиальной дисфункции и тромботической предрасположенности [510; с. 5736506, 499; с.7629673, 187; с. 867].

Наблюдаемое значительное увеличение уровня гомоцистеина на 46,33% у пациентов, перенесших тромботические события, и выявление повышенных уровней этого метаболита от 3N до 5N в 95% случаев у данной категории больных, подтверждает его прогностическую значимость. Это согласуется с литературными данными, указывающими на ассоциацию высоких уровней гомоцистеина с повышенным риском атеросклероза [175; с. 2600–2607, 512; с. 2695–2699].

Таким образом, наши результаты подкрепляют гипотезу о том, что гомоцистеин может служить комплексным показателем, отражающим несколько патогенетических процессов у больных ХОБЛ, и предоставляют основу для дальнейшего изучения его роли в качестве целевого маркера для терапевтических вмешательств.

Результатами нашего исследования было определено, что генетическими предикторами в развитии ГГЦ у больных ХОБЛ являются гетерозиготный генотип Asp/Gly гена MTR (повышение уровней ГЦ ↑3N на 27,3%), мутационный генотип Met/Met гена MTRR (повышение уровней ГЦ ↑3N на 62,9%), гетерозиготный генотип по полиморфизму Ala222Val (повышение уровней ГЦ ↑3N на 75,4%) и мутационный генотип Ala/Ala по полиморфизму Glu429Ala 1298 A>C в гене MTHFR (повышение уровней ГЦ ↑3N на 47,6%).

Анализируя полученные нами данные, можно констатировать, что в узбекской популяции пациентов с ХОБЛ, наиболее неблагоприятные варианты полиморфизмов в генах, ассоциированных с ГГЦ, способствуют повышению тромбофилического напряжения. Особое внимание заслуживают неблагоприятные полиморфные маркеры минорных генов тромбофилии, являющихся генами ГГЦ: MTR, MTRR, MTHFR. Эти результаты коррелируют с международными исследованиями, которые подчеркивают значимость полиморфизмов в генах MTR, MTRR и MTHFR в развитии тромбофилических состояний [320; с. 25-38, 162; с. 6652231].

Таким образом, выявление этих генотипов может служить важным инструментом для оценки риска тромбообразования у пациентов с ХОБЛ, что открывает новые перспективы для профилактики и лечения тромботических осложнений в данной популяции. В дальнейшем, эти данные могут быть использованы для разработки персонализированных терапевтических подходов, основанных на генетическом профилировании пациентов.

Также, в ходе полученных нами данных доказано что в формировании ГГЦ большую роль играют наличие 2 и более неблагоприятных полиморфизмов минорных генов тромбофилии или ГГЦ, что обеспечивает максимальные уровни повышения маркера.

При выделении различных вариантов комбинаций мажорных и минорных генов тромбофилии в рамках формирования ГГЦ, было

установлено, что наибольшую роль в формировании напряженности по ГЦ играли комбинация неблагоприятного полиморфизма одного из мажорных генов тромбофилии в сочетании с 2 и более минорными генами тромбофилии.

Наши данные указывают на значительную корреляцию между полиморфизмами в минорных генах тромбофилии и ГЦ. Особенно примечательно, что присутствие двух или более минорных неблагоприятных полиморфизмов в генах тромбофилии значительно усиливается риск развития ГЦ, возможно основывающийся на синергетическом эффекте от нарушения нескольких механизмов формирования ГЦ. Это подчеркивает важность полигенного взаимодействия в патогенезе тромбофилических состояний.

Комбинирование неблагоприятного полиморфизма в одном из мажорных генов тромбофилии с двумя или более минорными генами тромбофилии приводит к значительному увеличению напряженности гемостатической системы. Это открытие может иметь важные клинические последствия для стратификации риска и разработки персонализированных терапевтических стратегий для пациентов с высоким риском тромбоза. Полученные результаты могут также способствовать более глубокому пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе тромбофилических расстройств, и идентификации новых мишеней для терапевтического вмешательства.

В результате нашего исследования было установлено, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенные уровни ГЦ в размере от 3N и до 9N, этот результат откликается с исследованиями указывающими на высокие показатели ГЦ у пациентов с высоким риском венозных и артериальных тромбозов [71; С.24-31, 38; С.137, 519; Р.751-758].

Установлено наличие дефицитного состояния по витамину В₁₂ и фолиевой кислоте у больных ХОБЛ, которое опосредовано комплексным воздействием предикторов: низким качеством питания (в 93,3% по витамину

V_{12} и 86,6% фолиевой кислоте), клиническими параметрами, фенотипическими параметрами пациента ХОБЛ и особенностями курительного статуса.

Предыдущие исследования также подтверждали связь между дефицитом определенных витаминов и ХОБЛ, однако акцент делался преимущественно на влияние курения и воздействие окружающей среды.

Новизна текущего исследования заключается в том, что оно выделяет важность качества питания и его влияние на уровень витаминов у пациентов с ХОБЛ. Особенно важным является выявление высокого процента дефицита витамина V_{12} (93,3%) и фолиевой кислоты (86,6%), что указывает на необходимость дальнейшего изучения питательных привычек этой группы пациентов.

Таким образом, текущее исследование дополняет существующую базу данных о ХОБЛ, подчеркивая значимость комплексного подхода к лечению и профилактике, который включает не только отказ от курения и контроль за окружающей средой, но и коррекцию питания. Это открытие может послужить основой для разработки новых стратегий лечения и профилактики ХОБЛ, ориентированных на улучшение питания и витаминного статуса пациентов.

Значимыми клиническими параметрами больного ХОБЛ в изменении витаминного профиля, включившего исследование витамина V_{12} и фолиевой кислоты, выражающегося в глубоком дефицитном состоянии явились: глубокие обструктивные изменения, выражающиеся в параметре $ОФВ1 < 50\%$, отягощенный по обострениям фенотип E, более высокая степень одышки по шкале $MRC > 2$, максимальный уровень по коморбидности ($ИЧ \geq 5$), а также уровень $ЛИВ > 1,2$.ед. Данные взаимосвязи были подтверждены высокими корреляционными связями между витамином V_{12} и $ОФВ1$ ($r=0,44$), отрицательными корреляционными связями между фолиевой кислотой и $ИЧ$ ($r=-0,36$), а также между витамином V_{12} и степенью одышки по шкале MRC ($r=-0,34$). Корреляционный анализ показал значимые связи между уровнем

витамина В₁₂ и ОФВ1 ($r=0,44$), что указывает на возможное влияние витаминного статуса на функцию легких, данное направление может иметь огромный потенциал для будущих исследований, учитывая возможность улучшения респираторных нарушений доступными немедикаментозными методами коррекции. Отрицательная корреляция между уровнем фолиевой кислоты и ИЧ ($r=-0,36$) может свидетельствовать о роли фолиевой кислоты в уменьшении системного воспаления, связанного с коморбидными состояниями. Аналогично, отрицательная корреляция между витамином В₁₂ и степенью одышки по шкале MRC ($r=-0,34$) подчеркивает потенциальное терапевтическое значение коррекции уровня витамина В₁₂ для улучшения дыхательной функции у пациентов с ХОБЛ.

Также установлена зависимость глубины дефицита витаминов от фенотипических факторов больного ХОБЛ, таких как возраст старше 60 лет, наличие факта курения, а также гиподинамический образ жизни и отклонение ИМТ от нормы, как в сторону ожирения так и дефицита массы тела. Выявленная зависимость указывает на то, что пациенты старше 60 лет, курящие, ведущие малоподвижный образ жизни, а также имеющие отклонения ИМТ от нормы, склонны к более глубокому дефициту витаминов. Это открытие может способствовать разработке целевых интервенций для коррекции витаминного статуса, что, в свою очередь, может улучшить общее состояние и качество жизни этой категории пациентов.

Такие данные подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к лечению ХОБЛ, при котором учитываются как клинические, так и фенотипические особенности каждого пациента. Кроме того, результаты исследования могут стимулировать дальнейшее изучение механизмов, через которые эти факторы влияют на метаболизм витаминов и развитие дефицитных состояний, что может привести к новым открытиям в области профилактики и лечения ХОБЛ.

Установлена обратная связь уровня исследуемых витаминов от показателей курительного статуса, наиболее выражена данная взаимосвязь в

отношении витамина В₁₂ и менее в отношении фолиевой кислоты. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что курение оказывает негативное воздействие на уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ, что может способствовать формированию ГГЦ и других нарушений обмена веществ.

Эти данные могут быть основой для разработки новых подходов к лечению и профилактике ХОБЛ, включая коррекцию витаминного статуса как часть комплексной терапии. Также они подчеркивают необходимость дальнейших исследований для определения механизмов взаимодействия витаминов с патогенезом ХОБЛ и их влияния на клинические исходы заболевания.

Доказана сильная обратная корреляционная зависимость дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в формировании ГГЦ ($r=-0.7$ для витамина В₁₂ и $r=-0.7$ для фолиевой кислоты), тромбофилических рисков по витамину В₁₂ ($r(\text{фибриноген})=-0,4$, $r(\text{РФМК})=-0,4$, $r(\text{Д-димер})=-0,6$), так и по фолиевой кислоте ($r(\text{фибриноген})=-0,3$, $r(\text{РФМК})=-0,3$, $r(\text{Д-димер})=-0,4$), а также с маркерами ДЭ (по витамину В₁₂ $r(\text{ФВ})=-0,6$, $r(\text{NTproBN})=-0,5$; по фолиевой кислоте $r(\text{ФВ})=-0,7$, $r(\text{NTproBN})=-0,4$) и с маркерами системного воспаления (по витамину В₁₂ $r(\text{ФВ})=-0,6$, $r(\text{NTproBN})=-0,5$; по фолиевой кислоте $r(\text{ФВ})=-0,7$, $r(\text{NTproBN})=-0,4$);

В рамках проведенного нами исследования была выявлена значительная обратная корреляция между дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и развитием ГГЦ, что подчеркивает важность этих микронутриентов в патогенезе данного состояния. Корреляционные коэффициенты как для витамина В₁₂ так и для фолиевой кислоты составили (-0.7), указывая на сильную обратную связь между ГЦ и данными микронутриентами.

Также были исследованы связи дефицита этих витаминов с тромбофилическими рисками и маркерами ДЭ и системного воспаления, которые указывают на корреляционные коэффициенты с

тромбофилическими маркерами по витамину В₁₂, свидетельствующие о том, что более низкий уровень витаминов ассоциируется с повышенным риском тромбообразования. Данная гипотеза является новой в направлении исследований причин тромбофилий у больных ХОБЛ, и открывает новые возможности для профилактической коррекции данных состояний, в рамках снижения сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ.

Корреляция с маркерами ДЭ и системного воспаления также показала значимые обратные связи. Для витамина В₁₂: $r(\text{ФВ}) = -0.6$), $(r(\text{NTproBN}) = -0.5)$; и для фолиевой кислоты: $r(\text{ФВ}) = -0.7$), $(r(\text{NTproBN}) = -0.4$). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может способствовать развитию диастолической дисфункции и системного воспаления, что, в свою очередь, усугубляет прогрессирование ГГЦ.

Исследование подчеркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты на тромбофилические состояния и сердечно-сосудистую систему, а также потенциальное применение этих знаний в клинической практике для профилактики и лечения ГГЦ и связанных с ним состояний.

Пациенты с ХОБЛ и тромбозами в анамнезе имеют значительно более низкий уровень фолиевой кислоты и витамина В₁₂, чем пациенты с ХОБЛ без тромбозов в анамнезе. Этот результат может указывать на метаболическую взаимосвязь, при которой дефицит этих витаминов способствует гиперкоагуляционному состоянию, увеличивая тем самым вероятность тромбообразования.

Такая информация может быть критически важной для разработки профилактических и терапевтических стратегий, направленных на коррекцию уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у данной группы пациентов. Кроме того, это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для определения точных механизмов, через которые дефицит этих витаминов может способствовать развитию тромботических событий у

пациентов с ХОБЛ. Возможно, данное исследование показывает необходимость новых исследований в понимании патофизиологии ХОБЛ и тромбоза, а также к разработке более эффективных методов лечения и профилактики.

При изучении мажорных, опосредованных минорных и сосудистых генетических детерминант у больных ХОБЛ в узбекской популяции, было установлено, что предиктивными в развитии тромбофилии полиморфизмами генов являются генотип G/A полиморфизма 20210 G/A гена протромбина(OR=3,46; $p \leq 0,001$); генотип Arg/Gln полиморфизма Arg506Gln гена Лейденского фактора(OR=4,8; $p \leq 0,001$); генотип Asp/Gly полиморфизма Asp919Gly гена MTR(OR=1,6; $p \leq 0,01$); генотип Ile/Met полиморфизма Ile22Met гена MTRR(OR=1,54; $p \leq 0,01$); генотип Ala/Val полиморфизма Ala222Val гена MTHFR(OR=2,4; $p \leq 0,001$); генотип Ala/Ala полиморфизма Glu429Ala 1298 A>C гена MTHFR (OR=12,5; $p \leq 0,05$).

Результаты исследования находят отклик с исследованием Солдатенковой О.(2020) выявившее 266 маркеров сильной или умеренной тромбофилии у больных с фенотипической тромбофилией. Наиболее часто встречались гипергомоцистеинемия (27,07%), мутация FV Leiden (23,3%) и гиперактивность FVIII (23,3%). Комбинированные тромбофилии обнаружены у 46,95% пациентов. Наиболее распространенной комбинированной тромбофилией была комбинация гипергомоцистеинемии и мутации FV Leiden (22,1%) [65; с.88-89].

В результате масштабного рандомизированного контролируемого исследования MONICA, проведенного в 10 странах, была установлена статистически значимая корреляция между уровнем фактора Виллебранда и частотой коронарных событий у лиц мужского и женского пола, а также между уровнем Д-димера и частотой коронарных событий у женщин.

В ходе нашего исследования установили, что пациенты ХОБЛ имеют выраженную эндотелиальную дисфункцию, характеризующуюся резким повышением ФВ более 5 раз, NTproBN в 6 раз, определяющееся как

фенотипическими детерминантами больного ХОБЛ (фенотип E, активный курительный статус) и генотипическими детерминантами ДЭ генотипу Asp/Asp по полиморфизму Lys198Asp гена Эндотелин -1, обеспечивающая частоту повышенных показателей ФВ в 4,7 раз, а NTproBN в 3,9 раз.

Проведенное нами исследование демонстрирует значительное ухудшение эндотелиальной функции у пациентов с ХОБЛ, что выражается в повышении уровней ФВ и NTproBNP. Эти изменения коррелируют с фенотипом E и активным курением, а также с генотипом Asp/Asp по полиморфизму Lys198Asp гена эндотелина-1.

Сравнивая наши результаты с другими исследованиями, можно отметить, что повышение уровней ФВ и NTproBNP также связывают с системным воспалением и артериальной ригидностью [46; с. 12-19]. В других работах подчеркивается роль цитокинов, молекул межклеточной адгезии и оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции [37; с. 24-28]. Это согласуется с вашими выводами о значении фенотипических и генотипических детерминантов в усилении эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, наше исследование вносит вклад в понимание механизмов эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ и подчеркивает важность учета как генетических, так и внешних факторов риска. Это может способствовать разработке более целенаправленных терапевтических стратегий для пациентов с ХОБЛ, особенно учитывая значительное влияние курения и определенных генетических маркеров на состояние эндотелия.

Доказано что, у больных ХОБЛ на фоне высокой активности формирования воспалительно-гиперкоагуляционного континуума, состояние тромбофилической напряженности как фенотипической так и генотипической, имеет отягощающее действие на воспалительные изменения, и как следствие, можно сделать заключение о том, что активная противовоспалительная терапия не может быть полноценной без коррекции состояния тромбофилии;

Доказана медико-социальная значимость предложенного дифференцированного подхода на генетический скрининг тромбофилических нарушений, при котором по результатам применения скрининговой шкалы у больных ХОБЛ оправдан, так как позволяет экономить на диагностических расходах в среднем до 71,4%.

Доказана значимость патогенетически обоснованной терапии, назначаемой соответственно шкале рисков тромбофилических состояний, обеспечивающая снижение фатальных тромбофилических осложнений на 46%.

В ходе нашего исследования было определено, что средний показатель NTproBN в группе ХОБЛ (Т+) на 3,8 раз больше по сравнению с группой ХОБЛ (Т-), что указывает на предикторную роль данного маркера в развитии тромбозов у больных ХОБЛ, схожие результаты получены были исследователями Li H. и соавт.(2020) в ходе изучения предикторной роли NTproBN как маркера высокой госпитальной и годовой смертности у больных ХОБЛ, при изучении 429 пациентов, из которых только 65,5% имели СН [298; с.247-248]

Уровень ГЦ положительно коррелирует с тяжестью течения ХОБЛ, что имеет прогностическое значение для возникновения ХОБЛ и ее острого прогрессирования [418; с. 237]. Основные результаты нашего исследования показывают, что гомоцистеин может выполнять при ХОБЛ роль мультифункционального маркера, свидетельствующего как о тромбофилическом риске, так и о дисфункции эндотелия, а также системного воспаления, ряд работ также подтверждает роль гомоцистеина как фактора дисфункции эндотелия.

Полученные данные создают основание для признания гомоцистеина мультифакториальным фактором, имеющим маркерную роль как для развития тромбофилии, так и ДЭ и системного воспаления у больных ХОБЛ. Данное заключение нашло свое подтверждение в отдельных работах

подтверждающих роль ГЦ как маркера хронического внутрисосудистого воспаления [251; с. 277-289], как маркера дисфункции эндотелия.

В ходе полученных нами результатов было установлено, что гетерозиготные генотипы G/A полиморфизма 20210 G/A гена протромбина играет предиктивную роль в патогенезе развития тромбофилий у больных ХОБЛ, наши данные созвучны с данными некоторых исследований установивших значимую роль данного генотипа в развитии тромбозов, как артериальной так и венозной формы [442; с. 2780- 2785, 56; с. 104].

Также в нашей работе, была установлена предикторная роль в в патогенезе развития тромбофилий у больных ХОБЛ для гетерозиготного генотипа Arg/Gln полиморфизма Arg506Gln гена Лейденского фактора, что также согласуется с результатами ряда исследований у больных с тромбозами [Zhang, S., 2018: 55; с. 104].

Было установлено, что сочетание гетерозиготного генотипа мажорных генов тромбофилии в сочетании с мутациями в генах гипергомоцистеинемии или так называемых минорных генов тромбофилии достоверно повышало риск развития тромбофилических состояний у больных ХОБЛ, что также было установлено в ходе исследований у больных с венозными тромбозами [378; P.71–80].

Результатами нашего исследования было установлено, что полиморфизм Lys198Asp имеет прогностическое значение в развитии тромботических событий при ХОБЛ, что основано на выявлении в группе пациентов с тромбофилическими состояниями мутационных вариантов полиморфизма.

Шкалы по определению риска, учитывающие фенотипические особенности пациента с ХОБЛ эффективны в прогнозе рисков связанных с коморбидными состояниями (Di Raimondo D, 2023), предложенная нами шкала тромбофилических рисков по своим большим и малым критериям перекликается с валидизированными шкалами по развитию тромбозов.

Раннее выявление клинико-фенотипических и молекулярно-генетических признаков тромбофилий при ХОБЛ, является важным с практической точки зрения для повышения эффективности профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития фатальных осложнений. При выявлении у больных ХОБЛ уровня ГЦ в плазме более 3-хкратно повышенного по отношению к норме, необходимо усилить профилактические мероприятия по предупреждению развития тромбофилического риска, направленных на коррекцию активации гемостаза, ДЭ и напряженности по системному воспалению.

При выявлении ГГЦ более 3-хкратно повышенного по отношению к условной норме, следует проводить исследование полиморфизмов генов ГГЦ(MTR,MTRR,MTNFR).

В ходе исследования установлено что, у больных ХОБЛ на фоне высокой активности формирования воспалительно-гиперкоагуляционного континуума, состояние тромбофилической напряженности как фенотипической так и генотипической, имеет отягощающее действие на воспалительные изменения, что обосновывает факт неполной эффективности активной противовоспалительной терапии без коррекции состояния тромбофилии у данной категории больных.

В рамках аналитического разбора научных трудов, обнаруживается, что феномен тромбофилической напряженности обладает потенциалом оказания существенного модулирующего воздействия на прогрессирование ХОБЛ. Специфически, было зафиксировано, что проявления тромбофилического состояния могут стимулировать воспалительные процессы при ХОБЛ, что, как следствие, может приводить к снижению эффективности противовоспалительной терапевтической стратегии. Эмпирические данные подтверждают, что интеграция медикаментозных агентов, оказывающих модификацию коагуляционной каскады, способствует оптимизации клинических метрик и редукции частоты эксацербаций.

Следовательно, для осуществления эффективных терапевтических исходов при ХОБЛ представляется целесообразным применение мультифакторного подхода, инкорпорирующего не только противовоспалительные препараты, но и коррекцию тромбофилических проявлений. Данная тактика может оказаться высоко релевантной для пациентов с интенсивной активностью воспалительно-гиперкоагуляционного континуума какими являются больные ХОБЛ, у которых зачастую обыденная терапия не достигает полноценного терапевтического эффекта. Тем не менее, несмотря на присутствие перспективных результатов, данное направление еще требует дополнительных научных исследований для оценки эффективности подобного методологического подхода и детерминации оптимальных лечебных протоколов на крупных когортах пациентов.

У пациентов ХОБЛ, согласно сформулированным нами рекомендациям, следует проводить оценку тромбофилического риска по предложенной нами шкале тромбофилических рисков для ХОБЛ сразу после обострения или при посещении первичного звена здравоохранения, что позволит стратифицировать риск тромбофилических осложнений, целенаправленно проводить профилактические мероприятия, что позволит избежать неблагоприятных исходов, а также снизит инвалидность среди больных ХОБЛ.

В контексте эволюционирующего ландшафта медицинских знаний, адекватная оценка тромбофилического профиля у субъектов, страдающих хронической обструктивной патологией респираторного аппарата, является неотъемлемым элементом интегративного медицинского управления.

Необходимость таковой оценки диктуется усиленной инцидентностью тромбоэмболических эпизодов в данной популяции, что имеет прямую ассоциацию с увеличением показателей заболеваемости и смертности.

Согласно современным научным публикациям, преждевременное выявление и предотвращение тромбоэмболических инцидентов у лиц с ХОБЛ приобретает особую значимость. Специфическая шкала

тромбофилических рисков для ХОБЛ способствует не просто категоризации риска, но и разработке персонализированного профилактического плана, включающего медикаментозное вмешательство и модификацию жизненных привычек.

Профилактические интервенции, вроде прекращения курения, систематических физических нагрузок, иммунизации против инфекционных агентов респираторного тракта, а также целесообразного применения бронхорасширяющих средств и антикоагулянтной терапии, могут значительно уменьшить вероятность возникновения тромбоэмболических событий, что, в свою очередь, благоприятно скажется на прогнозе и качестве жизни пациентов.

Таким образом, внедрение шкалы тромбофилических рисков в повседневную медицинскую практику, наряду с направленными на профилактику интервенциями, представляет собой ключевой компонент в стратегии управления ХОБЛ, ориентированной на уменьшение тромбоэмболических рисков и усиление терапевтической эффективности.

При обнаружении рисков по предложенной в нашем исследовании шкале, следует проводить патогенетическую коррекцию и мониторинг пациентов ХОБЛ по указанному алгоритму патогенетической коррекции тромбофилического риска у больных ХОБЛ, с обязательным включением рекомендаций по питанию.

Разработанная в ходе нашего исследования шкала риска развития тромбофилических состояний у больного ХОБЛ позволит избежать больших материальных затрат на дорогостоящую диагностику, создаст возможность стратификации тромбофилического риска у больного ХОБЛ на основе больших и малых критериев, а также создаст возможность профилактических мероприятий в группах риска до клинической манифестации данных состояний.

Наши результаты представляют значительный вклад в понимание патогенеза тромбофилии при ХОБЛ и разработку соответствующих

терапевтических стратегий. Обсуждение этих результатов в контексте предыдущих исследований подчеркивает важность комплексного подхода к лечению, который включает антиагрегантную и антикоагулянтную терапию для регуляции тромбофилического каскада, а также применение донаторов молекулы азота для коррекции эндотелиальной дисфункции и витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты для управления гипергомоцистеинемией.

Данный подход соответствует выдвигаемым в данном исследовании представлениям о многокомпонентности патогенеза ХОБЛ и требует дальнейшего изучения для оптимизации лечебных протоколов. Важно также учитывать индивидуальные особенности пациентов и их риск развития тромботических осложнений при выборе терапии. Наша работа может служить основой для будущих клинических испытаний и помочь в создании более эффективных и безопасных методов лечения для пациентов с ХОБЛ.

На основании полученных нами результатов подготовлена теоретическая база для обоснованной патогенетической терапии с учетом многокомпонентности патогенеза тромбофилии при ХОБЛ, затрагивающая каскад тромбофилии с назначением антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, эндотелиальную дисфункцию с назначением донаторов молекулы азота и гипергомоцистеинемии с назначением витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты, что обеспечивает дифференцированный подход к терапии по определяемому риску.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуганиева Э.А. Гемостазиологические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких и оптимизация мер профилактики и лечения// Автореферат диссертации доктора философии по медицинским наукам. Ташкент. -2020. - С51.
2. Агранович Н. В., Пилипович Л. А., Алботова Л. В. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. // Нефрология. -2018. -vol. 22(но. 5); -С.25-30.
3. Алияхунова М.Ю., Нуриддинова С.К. Гемореологические нарушения у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертонией // Терапевтический вестник Узбекистана. -2014. -№4. -С.157-158.
4. Аляви А.Л., Алияхунова М.Ю., Нуритдинова С.К. Состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных ревматоидным артритом и его применения под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения // Терапевтический вестник Узбекистана. -2011. -№2-3. -С.148.
5. Аляви А.Л., Арипов Б.С., Абдуллаев А.Х., Садыкова Г.А. Система гемостаза и легочно-сердечная недостаточность у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2011. -№2-3. -С. 22.
6. Андреева Е.А., Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю. Интенсивность и длительность курения: факторы риска и гендерные особенности (по результатам международного исследования РЕСПЕКТ) // Профилактическая медицина. -2021. -№24(1). -С.45-52.
7. Астахова Т.Ю., Соловьёв В.Г. Особенности системы гемостаза при физиологической беременности // Научный медицинский вестник ЮГРЫ. -2019. -№4(22). -С.19-22.
8. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании

с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца
// Терапевтический архив. -2014. -№86(3). -С.20-23.

9. Белякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Сумарокова А.В., Курочкина Е.Л. Полиморфизм Lys198Asn гена эндотелина-1 и развитие сердечно-сосудистой патологии (обзор) // Естественные и технические науки -№3 март 2020 г. -С.12-16.

10. Беккер К.Н., Мишланов В.Ю., Каткова А.В. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / [и др.] // Вестник современной клинической медицины. -2019. -Т.12, вып. 1. -С.24-30. -DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1). -С.24-30.

11. Берстнева С.В., Дубинина И.И., Бяловский Ю.Ю., Никифоров А.А., Приступа А.С. Генетические аспекты диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Медицинский альманах. -2017. -№ 6 (51) ноябрь. -С.140-144.

12. Блинова Е.А., Гребенникова И.В. Этиология и патогенез тромбофилии // Материалы VIII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» URL: https://scienceforum.ru/2016/article/2016019724 - (дата обращения: 13.09.2022).

13. Бокерия Л.А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. -2015. №4(2). -С.1-52.

14. Брынина А.В. Клинические, метаболические и иммуногенетические особенности коморбидного варианта псориаза и ишемической болезни сердца // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Минск. -2017. -С.25.

15. Буланова А.А., Аксененко А.Э., Бобровникова А.С., Дудко Г.В., Слизевич Д.С., Букреева Е.Б., Шписман М.Н., Тютрин И.И. Исследование

реакции системы гемостаза на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень сибирской медицины. -2017. -№2. -С.87-93.

16. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2017. -№.16(1). -Р.4-15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>

17. Ватутин, Н. Т. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения / Н. Т. Ватутин, А. С. Смирнова // Пульмонология. -2016. -Т.26. -№3. -С.364-371

18. Гаджиева, П. Х., Дикарева Л. В., Полунина О. С. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения // Астраханский медицинский журнал. - 2016. - Т. 11. -№ 1. -С.81-89.

19. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза и состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронической обструктивной болезни легких // Здоровье. Медицинская экология. Наука. -2014. -№4 (71). -С. 53-59.

20. Дунаевская С. С., and Винник Ю. С. "Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания" Бюллетень сибирской медицины, -vol.16, -№1. -2017. -С.108-118.

21. Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Бимбаев А. Б. Наследственные тромбофилии как риск развития ишемических инсультов у детей // Вестник Бурятского государственного университета. -2017. -№1. -С.85-89.

22. Зайцев Д. Н., Говорин А. В. "Некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим простатитом" Артериальная гипертензия, -vol.21. -№4. -2015. -С436-443.

23. Зотова И.В., Затейщиков Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в

клинической практике // Российский кардиологический журнал. -2020. - №.25(S3). -P.4024. doi:10.15829/1560-4071-2020-4024

24. Иванченко В. С., Стилиди М. И., Гордиенко А. И., Гагарина А. А., Ушаков А. В. Влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на состояние вазодилатационного резерва у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // Артериальная гипертензия. -2016. -№22(5). -С456–465

25. Ижевская Е.А., Спасский Д.В., Иванов Д.М. Хроническая обструктивная болезнь как заболевание с множественными системными эффектами // Journal of clinical and scientific research. -2018. -Vol 5. - с.58-64.

26. Измestьев С.В., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н. Аутоантитела к альбумину, модифицированному гомоцистеином, в эксперименте // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. -2013. -№1. -С.136–140.

27. Ильичева А.С. Влияние гипергомоцистеинемии на окислительную модификацию белков и активность катепсинов L и H мышечных тканей // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Рязань. -2017. -С.23.

28. Калинин Р.Е. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей [Текст] / Р.Е.Калинин [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. И. П. Павлова. 2015.— № 4.— С. 97–102

29. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., Никифоров А.А., Мжаванадзе Н.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции у первичных диализных пациентов // Новости хирургии. -Том 27. -№ 5. -2019.-С.505-513.

30. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Климентова Э.А., Исаков С.А., Рябков А.Н., Воронин Р.М. Влияние активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на тромботические осложнения у пациентов с

атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий // Новости хирургии. -Том 25.- № 6. -2017.-С.643-654.

31. Камаева Э.Р. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при хронической обструктивной болезни легких // Автореф. дис. канд. мед.наук. Уфа. -2018. - С.47.

32. Каражанова ЛК, Жунуспекова АС. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Наука и Здоровоохранение. -2016. -№4. -С.129-144. [Karazhanova LK., Zhunuspekova AS. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases. Nauka i Zdravooхранenie. -2016. -№.4. -P.129-144. (In Russian)].

33. Кириченко Е. Н. Ген MTRR. Генокарта // Генетическая энциклопедия. -2019. Ссылка активна на 29.06.2022. [Kirichenko EN. The MTRR gene. Genocard. Genetic Encyclopedia. 2019. Accessed June 29, 2022.

34. Климакова Ю. Р., Пшеничников А. С., Поваров В. О., and Камаев А. А. "Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей" Наука молодых // Eruditio Juvenium, - vol. 11. -no.2. -2023. -P.241-256.

35. Кольцов И.А. Динамика фактора Виллебранда у больных с геморрагическим инсультом полушарной локализации в остром и отдаленном периодах // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. -Москва. -2020. -С.24.

36. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н., Ещѐва Л.А., Дементьева Л.А., Якимовских А.В. Повреждение, воспаление сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом // Сибирский медицинский журнал. - 2014. -Том 29. -№ 4. -С.52-55.

37. Котельников, М.В. Гипергомоцистеинемия: мост от теории к практике в лечении тромбофилий // Кардиология. – 2014. – т. 44, № 10. – С. 102-106.

38. Куваев В.С., Богданова Ю.В., Селихова М.А., Купаев В.И., Давыдкин И.Л. Микроциркуляторные нарушения у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ // Практическая Медицина. -2013. -№5. -С.24-28.

39. Кузьмичев Б.Ю. Прогнозирование течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Астрахань. -2020. - С.137.

40. Кулик Е. Г., Павленко В. И., Нарышкина С. В. "Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких" // Амурский медицинский журнал, -по.1 (17). -2017. -Р.41-43.

41. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне комплексного долгосрочного лечения с применением рофлумапта // Аллергология и иммунология. -2016. -Т.17. -№ 2. -С.134–135.

42. Кулик, Е. Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2018. -№ 67. - С.31-36.

43. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему // Российский кардиологический журнал. - 2006. -С.149-157.

44. Лукьянчикова Л.В., Бельская Г.Н., Хайрутдинова Д.Ф., Лузанова Е.И., Попов Д.В., Макарова Л.Д., Степанова С.Б., Крылова Л.Г., Сергиенко Д.А. Мультигенная тромбофилия как фактор риска повторного инсульта // Неврологический журнал, -2014. -№ 4.-С.44-49.

45. Липец Е.Н. Ф.И., Атауллаханов М.А., Пантелеев. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке

риска тромбоза. Часть I. Патопфизиология гиперкоагуляции и тромбоза // Онкогематология. – 2015. – Т.10. -№3. – С.73-77.

46. Мамаева М. Г., Демко И. В., Вериго Я. И., Крапошина А. Ю., Соловьева И. А., Хендогина В. Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское медицинское обозрение. -2014. -№1. -С.12-19.

47. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т.2, №1. – С. 36-48

48. Муминов К.П. Оптимизация диагностики и прогнозирования хронической обструктивной болезни легких с учетом экстрапульмональных нарушений // Автореф. дис. д-ра мед. наук. Ташкент - 2019. – С.52.

49. Наимова Ш.К., Ахмедова К.Ж. Коагуляционный гемостаз и факторы риска ишемической болезни сердца у пациентов с ревматоидным артритом // Кардиология Узбекистана. -2016. -№1-2. -С.159-160.

50. Никитин В. А., Васильева Л. В., Толстых Е. М., Ноговицына А. С. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 61-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66

51. Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // Consilium Medicum. - 2015. -№11. -С. 8–12.

52. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы // Монография. Москва: Има-Пресс. -2013. -С.227-229.

53. Попкова О. В., Кудаева И. В., Маснавиева Л. Б., Белик В. П. Генотипические особенности биохимических маркеров дисфункции эндотелия у лиц с хронической ртутной интоксикацией // Мед. труда и пром. экол. -2014. -№4.

54. Расулова, Г., Саидова, М., & Кавракова, З. Роль тромбофилии и полиморфизма ферментов фолатного цикла в диагностике потерь беременности // Scientific Collection «InterConf+». -2022. -№(28(137)). -С.254–261. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.12.2022.027>

55. Рябченко А.Ю. Долгов А.М., Денисов Е.Н. и др. Роль оксида азота и эндотелина–1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения // Неврологический вестник. -2014. -№1. -С.34–37

56. Садыкова Ш.Э., Бобоев К.Т., Мадатов К.А. «Молекулярно-генетические особенности тромбофилии в Узбекистане», Монография // Тошкент: -2023. – С.104.

57. Садыкова Г.А., Нуриддинова С.К. Прогностическое значение агрегационной функции тромбоцитов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // The scientific heritage. -2018. -№27. - С.17-20.

58. Севостьянова, И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П. Гомоцистеинемия у пациентов с кардиореспираторной патологией // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины, материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. - 2018. - С.173-175.

59. Семизоров Е. А., Прокопьев Н. Я., Губин Д. Г., Соловьева С. В., Речапов Д. С. Табакокурение и его влияние на коэффициент Хильдебранта у студентов юношеского возраста // Бизнес. Образование. Право. -2019. -№ 3 (48). -С. 321–326. DOI: 10.25683/VOLBI.2019.48.365.

60. Середавкина Н.В. XXVII КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ. Современная ревматология. - 2020. -№14 (1). -С.118-124.

61. Синьков С. В., Заболотских И. Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, -2017. –С.336.

62. Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ // Архив внутренней медицины. -2015. -№ 5(25). -С.49-54.

63. Снежитский ВА, Снежитский ВА, Пирочкина ВМ. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии // Гродно: ГрГМУ. -2011. -С.292.

64. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. -2013. -№3. -С.25–30.

65. Солдатенков В.Е., Солдатенкова О.В., Комиссаров К.А., Бураков В.В., Салтыкова Н.Б., Папаян Л.П., Силина Н.Н., Капустин С.И., Смирнова О.А., Титов А.Г. Анализ частоты встречаемости мутации FV Leiden и мутации в гене mthfr у пациентов с гемофилией а и в в северо-западном регионе России // Вестник гематологии. -2022. -№18 (2). -С.78-79.

66. Солдатенкова О.В., Солдатенков В.Е., Папаян Л.П., Силина Н.Н., Комиссаров К.А., Капустин С.И., Бураков В.В., Салтыкова Н.Б., Матвиенко О.Ю., Смирнова О.А. Клинико-лабораторные находки у пациентов с тромбофилией // Вестник гематологии. -2022. -№18 (2). -С.88-89.

67. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. ;-С.34-41.

68. Ташметова Г.Т. Оптимизация подходов ранней диагностики и профилактика прогрессирования хронической обструктивной болезни легких среди населения крупного промышленного центра. // Автореф. дис. д-ра философии по мед. наук. Ташкент - 2020. – С.50.

69. Тимашева, Я. Р., Т. Р. Насибуллин, Э. Б. Имаева, Г. Х. Мирсаева and О. Е. Мустафина. “Полиморфизм генов системы эндотелина-1 и риск эссенциальной гипертензии.”. -2015. -№10. -С.29-35

70. Фазлиахметова А.Г., Богданов Э.И. Тромбофилия и инсульт // Практическая медицина. -2016. - №4(96). -С.133-136.

71. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Иммунология. -2015. -№5. -С.280-283.

72. Цеймах И. Я., Шойхет Я. Н., Цеймах А. Е. Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, -№ 4. – С.24-31

73. Чучалин А.Г. и др. ХОБЛ: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. -2022. -№32(3). -С.356-392.

74. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Строзенко Л.А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. -2015. -№12. -С.18-23.

75. Шелест Е.А. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, атеротромбозом и тромбофилиями // Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва - 2015. – С.47.

76. Шихбабаева Д. И., Полушкина Л.Б., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Капустин С.И., Замотина Т.Б., Фоминых М.С., Удальева В.Ю., Зотова И.И., Шмелева В.М., Смирнова О.А., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В., and Абдулкадыров К.М.. "Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией" Клиническая онкогематология // Фундаментальные исследования и клиническая практика, -2017, -vol. 10, -no. 1. -Р.85-92.

77. Шишонок А.И., Щербакова И.Г., Гребенникова И.В. Современные аспекты гемостаза // Международный студенческий научный вестник. Электронный научный журнал, Пенза. – 2015. - №2 – С. 123-126

78. Шмелева В.М., Капустин С.И., Блинов М.Н., Полякова А.П., Салтыкова Н.Б., Папаян Л.П. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбоэмболических осложнений // Медицина экстремальных ситуаций. - 2012. -№2 -Р.40.

79. Шорманов И. С., Куликов С. В., Соловьев А. С., Шорманова Н. С.. "Дисфункция эндотелия в генезе расстройств органного кровотока у урологических пациентов" Урологические ведомости // Спецвыпуск, -2019. - P.118.

80. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. -2015. -№(1). -С.128.

81. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лисовец Д.Г., Сарана А.М.,Юркина Е.А. , Юркин А.К., Макаренко С.В., Кленкова Н.А., Анисенкова А.Ю., Сахаровская А.А.,Глотов О.С., Глотов А.С., Максимов А.Г. Генетический полиморфизм системы гемостаза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7. -№ 4. – С. 66–75.

82. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis // J Glob Health -2015. -Vol.5: - P. 020415.

83. Adhikari TB, Neupane D, Kallestrup P. Burden of COPD in Nepal. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2018. -№13. -P.583–589.

84. Adibi A, Sin DD, Safari A, et al. The Acute COPD Exacerbation Prediction Tool (ACCEPT): a modeling study // Lancet Respir Med -2020. -Vol.8. -P. 1013–1021.

85. Adler G, Garstka A, Valjevac A, Czerska E, Kiseljakovic E, Salkic NN. Prevalence of Genetic Prothrombotic Risk Factors: 1691G > A FV, 20210G > A PT and 677C > T MTHFR Mutations in the Bosnian Population // Ann Hum Biol. - 2015. -№42(6). -P.576–80.

86. Agale, S.A. Serum fibrinogen level in COPD patients—A comparative study//J. Med. Sci. Clin. Res. -2018. -Vol.6. -P.701–703.

87. Aghayan SS, Farajzadeh A, Bagheri-Hosseini Z, Fadaei H, Yarmohammadi M, Jafarisani M, et al. Elevated homocysteine, as a biomarker of

cardiac injury, in panic disorder patients due to oxidative stress // *Brain and Behavior*. -2020. -Vol.10(12). -P.1851. doi: 10.1002/brb3.18511.

88. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. // *N Engl J Med*. -2020. -№382. -P.1599–1607.

89. Aguilar-Lacasaña S., López-Flores I., González-Alzaga B. et. al. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphism and Infant's Anthropometry at Birth// *Nutrients* -2021. -Vol.13(3). -P. 831. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030831>.

90. Agustí A, Hughes R, Rapsomaki E, et al. The many faces of copd in real life: a longitudinal analysis of the novelty cohort // *ERJ Open Res* -2023. -Vol.1.-P. 00895-2023;

91. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease -2023 Report: GOLD Executive Summary // *Eur Respir J* 2023; 61: 2300239. doi:10.1183/13993003.00239-2023.

92. AgustíA, AnzuetoA., Celli BR, Criner GJ, Kevin Mortimer, Sundeep Salvi, Claus F. Vogelmeier. GOLD 2023 Executive Summary: responses from the GOLD Scientific Committee // *European Respiratory Journal*. -2023. -Vol.61(6). -P. 2300616; DOI: 10.1183/13993003.00616-2023

93. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview [Text] // *Curr. Clin. Pharmacol*. -2016. -Vol. 11. -N3. -P. 191–210

94. Ahmed S, Bogiatzi C, Hackam DG, Rutledge AC, Sposato LA, Khaw A, Mandzia J, Azarpazhoo MR, Hachinski V, Spence JD, et al. Vitamin B 12 deficiency and hyperhomocysteinaemia in outpatients with stroke or transient ischaemic attack: a cohort study at an academic medical center // *BMJ Open*. -2019-2021. -Vol.9(1). -P.026564. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026564.

95. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA, et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults//*Stroke*. -2017. -Vol.48. -P.1744–1751.

96. Al M. F, et al. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights//Journal of Central Nervous System Disease. -2020. -Vol.9. 12:1179573520962230. doi: 10.1177/117957352096.

97. Alawneh I, Saymeh A, Daraghmeh M, Jabri D, Yaseen L. Role of plasma homocysteine levels and other associated factors with coronary artery disease among Palestinian patients in North Palestine: a case control study // Pan African Medical Journal. -2022. -Vol.42. -P.180 doi: 10.11604/pamj.2022.42.180.34264.

98. Alhenc-Gelas M., Arnaud E., Nicaud V. et al. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes // *Thromb. Haemost.* – 2019. – v. 81. – P. 506-510.

99. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: // A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* -2017. -№151(3). -P.544-554. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.034.

100. Almengló, C.; Mosquera-Garrote, N.; González-Peteiro, M.; González-Juanatey, J.R.; Álvarez, E. Edoxaban's Contribution to Key Endothelial Cell Functions. *Biochem // Pharmacol.* -2020 -№178. -P.114063.

101. Altintas A., Pas S., Akdeniz N. et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey // *Ann. Hematol.* – 2017. – v. 86 (10). – P. 727-731.

102. An X, Jiang G, Cheng C, Lv Z, Liu Y, Wang F. Inhibition of Platelets by Clopidogrel Suppressed Ang II-Induced Vascular Inflammation, Oxidative Stress, and Remodeling // *J Am Heart Assoc.* -2018. -№.6. -P.7 (21). e009600. doi: 10.1161/JAHA.118.009600.

103. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* -2018. -№.391. -P.219–229.

104. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O. The RESPECT study: research on the Prevalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol. *BMC Public Health*. -2015. -№15(1). -P.831. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2161-z>

105. Anghel D, Sîrbu CA, Hoinoiu EM, Petrache OG, Pleșa CF, Negru MM, Ioniță-Radu F, et al. Influence of anti-TNF therapy and homocysteine level on carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients//*Experimental and Therapeutic Medicine*. -2022. -Vol.23(1). -P.59. doi: 10.3892/etm.2021.10981.

106. Antonino MJ, Mahla E, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Effect of long-term clopidogrel treatment on platelet function and inflammation in patients undergoing coronary arterial stenting // *Am J Cardiol*. -2009 Jun 1. –№103(11). –P.1546-50. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.367.

107. Argano C, Scichilone N, Natoli G, Nobili A, Corazza GR, Mannucci PM, Perticone F, Corrao S; REPOSI Investigators. Pattern of comorbidities and 1-year mortality in elderly patients with COPD hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry // *Intern Emerg Med*. -2021 Mar. -№16(2). -P.389-400. doi: 10.1007/s11739-020-02412-1.

108. Argyriou E., Atmatzidou V., Bellou A, et al. Economic and social burden of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann Transl Med*. -2016. -Vol.4(22). -P.1021

109. Aronis KN, Hylek EM. Evidence gaps in the era of non-vitamin K oral anticoagulants // *J Am Heart Assoc*. -2018. -№7. -P.007338 DOI: 10.1161/JAHA.117.007338.

110. Asbaghi O, Sadeghian M, Nazarian B, Sarreshtedari M, Mozaffari-Khosravi H, Maleki V, Alizadeh M, Shokri A, Sadeghi O. The effect of vitamin E supplementation on selected inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. // *Sci Rep*. -2020 Oct 14. -№10(1). -P.17234. doi: 10.1038/s41598-020-73741-6.

111. Ashmawy R, Zaki A, Baess A, El Sayed I. Efficacy and safety of inhaled heparin in asthmatic and chronic obstructive pulmonary disease patients: a

systematic review and a meta-analysis // *Sci Rep.* -2023 Aug 16. -№.13(1). -P.13326. doi: 10.1038/s41598-023-40489-8. PMID: 37587208; PMCID: PMC10432425.

112. Ashoor T.M, Haseeb AM, Esmat IM, et al. Nebulized heparin and salbutamol versus salbutamol alone in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation: a double-blind randomized controlled trial// *Korean J Anesthesiol.* -2020. -Vol.73(6). -P.509-517.

113. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Ann Rheum Dis.* -2012. -Vol.71. -P.1524–1529.

114. Azzini, E.; Ruggeri, S.; Polito, A, et al. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups// *Int. J. Mol. Sci.* -2020. -Vol.21. -P.1421.

115. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, Stojiljkovic MP, Ponorac N, Matavulj A, Djuric DM. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? *Biomolecules.* -2022 Apr 1. -№.12(4). -P.536. doi: 10.3390/biom12040536. PMID: 35454125; PMCID: PMC9027107.

116. Baliatsas C, Borlée F, van Dijk CE, van der Star B, Zock JP, Smit LA, et al. Comorbidity and coexisting symptoms and infections presented in general practice by COPD patients: does livestock density in the residential environment play a role? // *Int J Hyg Environ Health.* -2017. -№.220. -P.704–10. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.02.005

117. Barbaresko J, Rienks J, Nöthlings U. Lifestyle indices and cardiovascular disease risk: a meta-analysis. // *Am J Prev Med.* -2018. -№.55. -P.555–64. 10.1016/j.amepre.2018.04.046

118. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers.* -2015. -№.1. -P.15076.

119. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* -2016. -№.138. -P.16–27.

120. BazzanE., Claudia Radu , Mariaenrica Tinè, Umberto Semenzato, Simo netta Baraldo, Graziella Turato, Paolo Simioni, Manuel Cosio, Marina Saetta.

Cross-talk between coagulation and inflammation in COPD. The role of Factor XIII. *European Respiratory Journal.* -2020. -Vol.56: - P.2299. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2299

121. Beletić A, Mirković D, Dudvarski-Ilić A, Milenković B, Nagorni-Obradović L, Đorđević V, Ignjatović S, Majkić-Singh N. Questionable reliability of homocysteine as the metabolic marker for folate and vitamin B12 deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *J Med Biochem.* -2015. - №.34. -P.467–72.

122. Beurskens, D.M.H.; Huckriede, J.P.; Schrijver, R.; Hemker, H.C.; Reutelingsperger, C.P.; Nicolaes, G.A.F. The Anticoagulant and Nonanticoagulant Properties of Heparin. // *Thromb. Haemost.* -2020. -№.120. -P.1371–1383.

123. Bhatt SP. COPD exacerbations: finally, a more than ACCEPTable risk score. // *Lancet Respir Med* -2020. -№.8. -P.939–41.

124. Bo Y, Xu H, Zhang H, Zhang J, Wan Z, Zhao X, Yu Z. Intakes of Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 in Relation to All-Cause and Cause-Specific Mortality: A National Population-Based Cohort. // *Nutrients.* -2022 May 27. - №.14(11). -P.2253. doi: 10.3390/nu14112253.

125. Børvik T, Brækkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. // *Eur Respir J* -2016. - №.47. -P.473-481.

126. Børvik T, Brækkan SK, Evensen LH, Brodin EE, Morelli VM, Melbye H, Hansen JB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Mortality in Patients with Venous Thromboembolism-The Tromsø Study. // *Thromb Haemost.* - 2020 Mar. -№.120(3). -P.477-483. doi: 10.1055/s-0039-3400744.

127. Bosevski M, Zlatanovikj N, Petkoska D, Gjorgievski A, Lazarova E, Stojanovska L. Plasma Homocysteine in Patients with Coronary and Carotid

Artery Disease: A Case Control Study. // Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). -2020 Jun 1. -№.41(1). -P.15-22. doi: 10.2478/prilozi-2020-0019. PMID: 32573476.

128. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. // Clin Sci (Lond). -2022 Mar 31. -№.136(6). -P.405-423. doi: 10.1042/CS20210835.

129. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. // Clin. Sci. (Lond.). - 2019. - Vol. - 133 (7). - P. 885-904. doi: 10.1042/CS20180316.

130. Britzen-Laurent N, Weidinger C, Stürzl M (2023) Contribution of Blood Vessel Activation, Remodeling and Barrier Function to Inflammatory Bowel Diseases. // Int J Mol Sci 24. -2023. - P.5517. <https://doi.org/10.3390/ijms24065517>

131. Brook R.D., Anderson J.A., Calverley P.M., et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk // Heart -2017. -Vol.103. -P.1536–42.

132. Brown K., Luddington R., Baglin T. Effect of the MTHFR C677T variant on risk of venous thromboembolism: interaction with factor V Leiden and prothrombin (F2G20210A) mutations // Br. J. Haematol. – 2018. – v. 103. – P. 42–44.

133. Brütting C, Hildebrand P, Brandsch C, Stangl GI. Ability of dietary factors to affect homocysteine levels in mice: a review. Nutrition and Metabolism (Lond). -2021. -№.30. -P.18(1). -P.68. doi: 10.1186/s12986-021-00594-9.

134. Buhr, RG. Comorbidity and thirty-day hospital readmission odds in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices / RG. Buhr, NJ. Jackson, GF. Kominski [et al.] // BMC Health Serv. Res. - 2019. - Vol. 19 (1). - P. 701.

135. Bundhun PK, Gupta C, Xu GM. Major adverse cardiac events and mortality in chronic obstructive pulmonary disease following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. // *BMC Cardiovasc Disord.* -2017 Jul 17. -№.17(1). -P.191. doi: 10.1186/s12872-017-0622-2. PMID: 28716059; PMCID: PMC5514536.

136. Burney P, Perez-Padilla R, Marks G, Wong G, Bateman E, Jarvis D. Chronic lower respiratory tract diseases. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, editors. *Disease control priorities, 3rd edn. Vol 5: cardiovascular, respiratory, and related disorders.* // World Bank; Washington, DC: -2017. -Chapter 15. -P.168-175.

137. Campello E., Spiezia L., Adamo A. & Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. // *Expert Review of Hematology.* -2019. -Vol.12:(3), -P. 147-158.

138. Campello S.A., Simioni E., Thrombophilia, Risk Factors and Prevention. // *Expert Rev Hematol.* -2019. -№.12(3). -P.147–58.

139. Candido, S.; Lumera, G.; Barcellona, G.; Vetri, D.; Tumino, E.; Platania, I.; Frazzetto, E.; Privitera, G.; Incognito, C.; Gaudio, A.; et al. Direct Oral Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis Reduces IL-6 Expression in Peripheral Mono-nuclear Blood Cells. // *Exp. Ther. Med.* -2020. -№.20. -P.237.

140. Cao YQ, Dong LX, Cao J. Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. // *Chin Med J (Engl).* -2018 Jul 20. -№.131(14). -P.1732-1737. doi: 10.4103/0366-6999.235865.

141. Capatina N, Burton GJ, Yung HW. Elevated homocysteine activates unfolded protein responses and causes aberrant trophoblast differentiation and mouse blastocyst development. // *Physiological Reports.* -2022 Sep. -№.10(18). -P.15467. doi: 10.14814/phy2.15467.

142. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, La Manna G. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? // *Nutrients.* -2019 Feb 13. -№. 11(2). -P.383. doi: 10.3390/nu11020383.

143. Caprini J.A. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach.[Электронный ресурс]: Available at: <http://www.venousdisease.com/Publications/JACapriniHybridApproach3-10-05.pdf>

144. Carroll B. J., Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? // *Vascular Medicine*. – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 388-399.

145. Casara Alvise, Bazzan Erica, Umberto Semenzato, Mariaenrica Tinè, Matteo Bonato¹, Elisabetta Cocconcelli, Graziella Turato, Simonetta Baraldo, Claudia Maria Radu, Paolo Simioni, Manuel G. Cosio⁴ and Marina Saetta. Recruitment of Dendritic Cells by Factor XIII (FXIII) facilitates the immune response in COPD. // *European Respiratory Journal*. -2021. -Vol. 58: -P. PA686; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA686

146. Cavaillon Jean-Marc. nflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic. Book.Chapter 32. // *Inflammation and Coagulation*. - P.833-860.First published: -31 October 2017. <https://doi.org/10.1002/9783527692156.ch32>

147. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. // *Clin Appl Thrombos/Hemost*. -2016. -№.7(3). -P.205–208. DOI: 10.1177/107602960100700304

148. Chan W.P., Lee C.K., Kwong Y.L. et al. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese // *Blood*. – 2018. – v. 91. – P.1135– 1139.

149. Chaudhary D, Sharma N and Senapati S (2019) Serum Homocysteine Could Be Used as a Predictive Marker for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. // *Front. Public Health* -2019. -№. 7. -P.69. doi: 10.3389/fpubh.2019.00069

150. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3:631–639. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common

Clinical Challenges. //J Am Heart Assoc. -2020 Jul 7. -№.9(13). -P.017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538234; PMCID: PMC7670541.

151. Chen X, Wang N, Chen Y, et al.. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of China: a cross-sectional study in four cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016. -№.11. -P.2625–32. 10.2147/COPD.S118523

152. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, Kaewput W, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: meta-analysis. // *Pacing Clin Electrophysiol*. -2018. -№. 41. -P.627–634.

153. Chrysant, S.G.; Chrysant, G.S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: A mini review. // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. -2018. -№. 16. -P.559–565.

154. Chubarov, A.S. Homocysteine thiolactone: Biology and chemistry. // *Encyclopedia* -2021. -№.1. -P.445–459.

155. Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. // *Semin Thromb Hemost*. -2000.-№.26(3). -P.341-8. doi: 10.1055/s-2000-8101. PMID: 11011852.

156. Collins PF, Yang IA, Chang YC, Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. // *J Thorac Dis*. -2019 Oct. -№.11(Suppl 17). -S2230-S2237. doi: 10.21037/jtd.2019.10.41.

157. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. // *N Engl J Med*. -2017. -№.. 377(12). -P.1177–87.

158. Coppens M, Weitz JI, Eikelboom JWA. Synergy of dual pathway inhibition in chronic cardiovascular disease. // *Circ Res*. -2019. -№.124. -P.416–425.

159. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Cazzola M, Siafakas N. Chronic obstructive pulmonary disease and stroke [published online May 10, 2018]. //COPD. -2018. -p.1080-1088
160. Couturaud, F.; Bertolotti, L.; Pastre, J.; Roy, P.-M.; Le Mao, R.; Gagnadoux, F.; Paleiron, N.; Schmidt, J.; Sanchez, O.; De Magalhaes, E.; et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms. //JAMA -2021. -№.325. -P.59–68.
161. Daga, M.K.; Kumar, N.; Mawari, G.; Singh, S.; Mahapatra, S.J.; Hussain, M.; Jha, M.K. Study of prothrombotic markers in COPD. //J. Adv. Res. Med. -2020, -№.7. -P.1–6.
162. Dai C., Fei Y., Li J., et. al. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. //BioMed Research International. Published online - 2021 May 6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
163. Dai D, Sun Y, Liu C, Xing H, Wang B, Qin X, et al.. Association of glasgow coma scale with total homocysteine levels in patients with hemorrhagic stroke. //Ann Nutr Metab. -2019. -№.75. -P.9–15. 10.1159/000501191
164. Dai Z, Mentch SJ, Gao X, Sailendra N. Nichenametla, Locasale Methionine metabolism influences genomic architecture and gene expression through H3K4me3 peak width. //Nature Communications. -2018. -№.2. - P.29769529. doi: 258259 10.1038/s41467-018-04426-y.
165. Davenport, A.P. Endothelin [Text] / A.P. Davenport [et al.] // Pharmacol. Rev.—2016.— Vol. 68.— N2.— P. 357–418
166. DeAngelo A., Mazzola G., Crippa L. et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic diseases // Haematologica. – 2017. – v. 82. – P. 211-219.
167. de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ, Le Cessie S, Reitsma PH, Arellano AR, Tong CH, Devlin JJ, Bare LA, Rosendaal FR, Vossen CY. //Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. Blood. -2012. - №.120. -P.656–63. doi: 10.1182/blood-2011-12-397752.
168. Deep S.N., Mitra S., Rajagopal S., Paul S., Poddar R. GluN2A-NMDA receptor-mediated sustained Ca²⁺ influx leads to homocysteine-induced neuronal

cell death. *J. Biol. // Chem.* -2019. -№.294. -P.11154–11165.
doi: 10.1074/jbc.RA119.008820.

169. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. // *Nat Rev Endocrinol.* -2014. -№.10(6). -P.364–376

170. De-Miguel-Diez J, Albaladejo-Vicente R, Jiménez-García R. et al. The effect of COPD on the incidence and mortality of hospitalized patients with pulmonary embolism: a nationwide population-based study (2016–2018). // *Eur J Intern Med.* -2021. -№. 84. -P.18-23.

171. Dentali, F.; Pomero, F.; Micco, P.D.; La Regina, M.; Landini, F.; Mumoli, N.; Pieralli, F.; Giorgi-Pierfranceschi, M.; Re, R.; Vitale, J. et al. Prevalence and risk factors for pulmonary embolism in patients with suspected acute exacerbation of COPD: A multi-center study. // *Eur. J. Intern. Med.* -2020. -№.80. -P.54–59.

172. Dhawan, I. Is endothelin gene polymorphism associated with postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting? // *Ann. Card. Anaesth.*— 2017.— Vol. 20.— № 3.— P. 341–347

173. Di Raimondo D, Pirera E, Pintus C, De Rosa R, Profita M, Musiari G, Siscaro G, Tuttolomondo A. The Role of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in Estimating the Impact of Comorbidities on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Outcomes: A Pilot Study of the MACH (Multidimensional Approach for COPD and High Complexity) Study. // *J Pers Med.* -2023 Nov 30. -№.13(12). -P.1674. doi: 10.3390/jpm13121674.

174. Djuric, D.; Jakovljevic, V.; Zivkovic, V.; Srejovic, I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: An overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* -2018. -№. 96. -P.991–1003.

175. Djurovic, Z.; Jovanovic, V.; Obrenovic, R.; Djurovic, B.; Soldatovic, I.; Vranic, A.; Jakovljevic, V.; Djuric, D.; Zivkovic, V. The importance of the blood

levels of homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with primary malignant brain tumors. //J. BUON -2021. -№.25. -P.2600–2607

176. Dong F, Huang K, Ren X, Qumu S, Niu H, Wang Y, Li Y, Lu M, Lin X, Yang T, Jiao J, Wang C. Factors associated with inpatient length of stay among hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease, China, 2016-2017: a retrospective study. //BMJ Open. -2021 Feb 5.-№.11(2). -P040560. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040560.

177. Dos Santos T.M., Siebert C., De Oliveira M.F., Manfredini V., Wyse A.T.S. Chronic mild Hyperhomocysteinemia impairs energy metabolism, promotes DNA damage and induces a Nrf2 response to oxidative stress in rats brain. // Cell. Mol. Neurobiol. -2019. -№.39. -P.687–700. doi: 10.1007/s10571-019-00674-8.

178. Du X., Dong J., Ma C. Is atrial fibrillation a preventable disease? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. - Vol. 69. -P.1968 – 1982.

179. Dumnicka, P.; Maduzia, D.; Ceranowicz, P.; Olszanecki, R.; Drożdż, R.; Kuśnierz-Cabala, B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. //Int. J. Mol. Sci. -2017. -№.18. -P.354.

180. Dy RV, Patel S, Burns K, Mador MJ. Right Heart Thrombi in Pulmonary Embolism, Association of Pulmonary Embolism with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Catheter-directed Therapies for Acute Pulmonary Embolism. //Am J Respir Crit Care Med. -2017 Nov 1.-№.196(9). -P.1213-1216. doi: 10.1164/rccm.201704-0719RR.

181. Dzholdashbekova A.U., Gaipov A.E. The association between polymorphism of Lys198Asn of endothelin-1 gene and arterial hypertension risk in kazakh people. //Eur. Journal Gen. Medicine. -2010.-V.7(2).-P.187-191.

182. Eichinger S., Stumpflen A., Hirschl M. et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism // Thromb Haemost. – 2018. – v. 80. – P. 566-569.

183. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, et al. Rivaroxaban with

or without aspirin in stable cardiovascular disease. // N Engl J Med. -2017. -№. 377. -P.1319–1330.

184. Eisen A., Bhatt D.L., Steg P.G., et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients with Coronary Artery Disease: Insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // J Am Heart Assoc. -2016. -Vol.5(10). -P.004080.

185. El-Khodary NM, Dabees H, Werida RH. Folic acid effect on homocysteine, sortilin levels and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. // Nutr Diabetes. -2022 Jun 22. -№.12(1). -P.33. doi: 10.1038/s41387-022-00210-6.

186. Elsevier Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Available online: <https://www.elsevier.com/books/guyton-and-halltextbook-of-medical-physiology/hall/978-1-4557-7005-2> -11 May 2021.

187. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. // International Journal of Molecular Science. -2019. -№17. -P.20(4). -P.867. doi: 10.3390/ijms20040867.

188. Fang Z. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population / Z.Fang [et al.] // Genet. Mol. Res.— 2017.— Vol. 16.— P3. doi: 10.4238/gmr16037446

189. Fang, L.; Ohashi, K.; Ogawa, H.; Otaka, N.; Kawanishi, H.; Takikawa, T.; Ozaki, Y.; Takahara, K.; Tatsumi, M.; Takefuji, M.; et al. Factor Xa Inhibitor, Edoxaban Ameliorates Renal Injury after Subtotal Nephrectomy by Reducing Epithelial-mesenchymal Transition and Inflammatory Response. *Physiol. // Rep.* - 2022. -№.10. -P.15218.

190. Fang, X.; Liao, R.; Yu, Y.; Li, J.; Guo, Z.; Zhu, T. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. *Mediat. // Inflamm.* -2019. -P.4952131.

191. Farmer C, Fenu E, O'Flynn N, Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. // *BMJ*. -2016 Sep 21. -№.354. -i4843. doi: 10.1136/bmj.i4843.

192. Fatahi S, Pezeshki M, Mousavi SM, Teymouri A, Rahmani J, Kord Varkaneh H, Ghaedi E. Effects of folic acid supplementation on C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. -2019 May. -№.29(5). -P.432-439. doi: 10.1016/j.numecd.2018.11.006.

193. Fawzy A, Putcha N, Paulin LM, Aaron CP, Labaki WW, Han MK, Wise RA, Kanner RE, Bowler RP, Barr RG, Hansel NN; SPIROMICS and COPDGene Investigators. // Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPIROMICS and COPDGene cohorts. *Respir Res*. -2018 Jan 26. -№.19(1). -P.20. doi: 10.1186/s12931-018-0717-z.

194. Fawzy A, Putcha N, Aaron CP, Bowler RP, Comellas AP, Cooper CB, Dransfield MT, Han MK, Hoffman EA, Kanner RE, Krishnan JA, Labaki WW, Paine R 3rd, Paulin LM, Peters SP, Wise R, Barr RG, Hansel NN; SPIROMICS Investigators. Aspirin Use and Respiratory Morbidity in COPD: A Propensity Score-Matched Analysis in Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study. // *Chest*. -2019 Mar. -№.155(3). -P.519-527. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.028.

195. Fermont, JM. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. / JM. Fermont, KL. Masconi, MT. Jensen, [et al.] // *Thorax* -2019. -Vol. 74 (5). - P. 439-46.

196. Fernández-Bello, I.; Monzón, M.E.; García Río, F.; Justo, S.R.; Cubillos-Zapata, C.; Casitas, R.; Sánchez, B.; Jaureguizar, A.; Acuña, P.; Alonso-Fernández, A.; et al. Procoagulant state of sleep apnea depends on systemic inflammation and endothelial damage. // *Arch. Bronconeumol*. -2020. -№.20. -P.30546–30549.

197. Figueira Gonçalves, JM. Dyslipidaemia and other cardiovascular risk factors in relation to manifest cardiovascular disease in patients with chronic

obstructive pulmonary disease in the Canary Islands / JM. Figueira Gonçalves, MA. García Bello, MD. Martín Martínez [et al.] // Rev. Clin. Esp. - 2019. - Vol. - S0014-2565(19). - P. 30229-2.

198. Fletcher-Sanfeliu D, Redón J, García-Granero Á, Frasson M, Barreira I, Martínez-León J, García-Fuster MJ. 'Pulmonary thrombosis in situ': risk factors, clinic characteristics and long-term evolution. //Blood Coagul Fibrinolysis. - 2020Oct. -№.31(7). -P.469-475.

199. Flick MJ, LaJeunesse CM, Talmage KE, Witte DP, Palumbo JS, Pinkerton MD, Thornton S, Degen JL. 2007. Fibrin(ogen) exacerbates inflammatory joint disease through a mechanism linked to the integrin α M β 2 binding motif. //J Clin Invest. -2007. -№. 117(11). -P.3224–3235.

200. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. //Circ Res. -2016. -№.118(9). -P.1392-1408.

201. Ford ES. Hospital discharges, readmissions, and ED visits for COPD or bronchiectasis among US adults: findings from the nationwide inpatient sample 2001-2012 and nationwide emergency department sample 2006-2011. //Chest - 2015. -№.147. -P.989–98. 10.1378/chest.14-2146

202. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. // The Lancet. -2018. -№392(10159). -P.2052-2090.

203. Fraisse F, Holzapfel L, Couland J-M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. // J Pediatr. - 2012. -№.161(6). -P.1109–1114. doi: 10.1164/AJRCCM.161.4.9807025

204. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // Nat Genet. – 2015. – v. 10. – P. 111-113.

205. Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. D-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. //Am J Med Sci. -2015. -№.349(1). -P.29- 35.

206. Fu X, Zhong Y, Xu W, Ju J, Yu M, Ge M, Gu X, Chen Q, Sun Y, Huang H, Shen L. The prevalence and clinical features of pulmonary embolism in patients with AE-COPD: A meta-analysis and systematic review. // PLoS One. - 2021 Sep 2. -№.16(9). -P.0256480. doi: 10.1371/journal.pone.0256480.
207. Fu Y., Wang X., Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: Advances in mechanisms and drug targets. Br. J. Pharmacol. -2018. -№.175. - P.1173–1189.
208. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. //Circulation. -2011. -№.123. -P.768–778.
209. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. // Nutr J. -2015. -№.14. -P.6.
210. GBD 2017 Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. // Lancet. -2018. -№.392. -P.1736–1788.
211. Genoud V, Lauricella AM, Kordich LC, Quintana I. Impact of homocysteine-thiolactone on plasma fibrin networks. //Journal of Thrombosis and 2014 Nov. -№.38(4). -P.540-5. doi: 10.1007/s11239-014-1063-8.
212. Ghoorah K., De Soyza A., Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review // Cardiol Rev. -2013. -Vol.21(4). -P.196-202.
213. Giachini FR, Leite R, Osmond DA, Lima VV, Inscho EW, Webb RC, Tostes RC. Anti-platelet therapy with clopidogrel prevents endothelial dysfunction and vascular remodeling in aortas from hypertensive rats. // PLoS One. -2014 Mar 17. -№.9(3). -P.91890. doi: 10.1371/journal.pone.0091890.
214. Goedemans, L. COPD and acute myocardial infarction / L. Goedemans, JJ. Bax, V. Delgado // European Respiratory Review. 2020. - Vol. 29, № 156. - P. 190139.

215. Gokay S.Ciçek D.Müderrisoğlu H.Hyperhomocysteinemia in a young woman presenting with acute myocardial infarction: Case report. //Interv Med Appl Sci. -2013. -№.5. -P.39-42

216. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). //Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. -2017 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://goldcopd.org/download/326/>.

217. Golja, M.V.; Šmid, A.; Kuželički, N.K.; Trontelj, J.; Geršak, K.;Mlinarič-Raščan, I. Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-methyltetrahydrofolate. //Journal of Clinical Medicine. -2020. -№.9(9). - P.2836. DOI:<https://doi.org/10.3390/jcm9092836>.

218. Goto, T. Incidence of Acute cardiovascular event after acute exacerbation of COPD / T. Goto, YJ. Shimada, MK. Faridi [et al.] // J. Gen. Intern. Med. - 2018. - Vol. 33 (9). - P. 1461-1468.

219. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. //N Engl J Med. -2011. -№.365. -P.981–992.

220. Grover, S.P.; Mackman, N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2018. -№.38. -P.709–725.

221. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, et al.. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. // Clinicoecon Outcomes Res -2013. -№.5. -P.235–45. [10.2147/CEOR.S34321](https://doi.org/10.2147/CEOR.S34321)

222. Gupta, N.; Zhao, Y.-Y.; Evans, C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. //Thromb. Res. -2019. -№181. -P.77–83.

223. Gutmann, C.; Siow, R.; Gwozdz, A.M.; Saha, P.; Smith, A. Reactive oxygen species in venous thrombosis. //Int. J. Mol. Sci. -2020. -№.21. -P.1918.

224. Hackshaw A., Morris JK., Boniface S. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports.// BMJ. – 2018. – Vol. 360. – P. j5855.

225. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. //Int J Tuberc Lung Dis -2019. -№.23. -P.1131–1141. doi:10.5588/ijtld.19.0397

226. Han W, Wang M, Xie Y, Ruan H, Zhao H, Li J. Prevalence of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thromboembolism in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. //Front Cardiovasc Med. -2022 Mar 9. -№.9. -P.732855. doi: 10.3389/fcvm.2022.732855. PMID: 35355978; PMCID: PMC8959435.

227. Hancox R. J., Gray A. R., Sears M. R., Poultonc R. Systemic inflammation and lung function: A longitudinal analysis. //Respir Med. —2016 Feb; —№111: —P.54–59.

228. Hankey GJ. Vitamins B for stroke prevention. //Stroke Vasc Neurol. - 2018. -№.3. -P.51–8. 10.1136/svn-2018-000156

229. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? // Thorax -2014. -№.69. -P.609– 15.

230. Hashemi, M. Association of Endothelin-1 rs5370 G>T gene polymorphism with the risk of nephrotic syndrome in children [Text] / M. Hashemi, [et al.] // J. Nephropathol.— 2017.— Vol. 6.— № 3.— P. 138–143

231. He Y, Liu S, Zhang Z, Liao C, Lin F, Yao W, Chen Y. Imbalance of Endogenous Hydrogen Sulfide and Homocysteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Cardiovascular Disease. //Front Pharmacol. - 2017 Sep 12. -№.8. -P.624. doi: 10.3389/fphar.2017.00624. PMID: 28955229; PMCID: PMC5600942.

232. Heit John A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. / John A. Heit // Consultative Hemostasis and Thrombosis: Third Edition. Elsevier Inc. - 2013. – P.205-239.

233. Hermann A, Sitdikova G. Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease. //Biomolecules. -2021 May 15. -№.11(5). -P.737. doi: 10.3390/biom11050737. PMID: 34063494; PMCID: PMC8156138.

234. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. //Genet Med. -2013. -№.15(2). -P.153-56.

235. Hiramoto, K.; Akita, N.; Nishioka, J.; Suzuki, K. Edoxaban, a Factor Xa-Specific Direct Oral Anticoagulant, Significantly Suppresses Tumor Growth in Colorectal Cancer Colon26-Inoculated BALB/c Mice. //TH Open -2023. -M.07. -P.1-13

236. Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. The Open. -2021. -24. -№.5(3). -P.420-437. doi: 10.1055/s-0041-1735978.

237. Holzhauser L., Zolty R. Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: potential implications for therapy and screening// Heart Fail Rev.— 2014.— Vol. 6.— P. 743–758

238. Hosseini B, Saedisomeolia A, Skilton MR. Association between Micronutrients Intake/Status and Carotid Intima Media Thickness: A Systematic Review. J Acad Nutr Diet. 2017 Jan. -№.117(1). -P.69-82. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.031.

239. Hu G, Wu Y, Zhou Y, Wu Z, Wei L, Li Y, Peng G, Liang W, Ran P. Prognostic role of D-dimer for in-hospital and 1-year mortality in exacerbations of COPD. //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2016 Oct 31. -№.11. -P.2729-2736. doi: 10.2147/COPD.S112882. PMID: 27843309; PMCID: PMC5098517.

240. Hu N, Wang X. The level of homocysteine in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. //Neurol Sci. -2022 Nov 24. doi: 10.1007/s10072-022-06518-6. Epub ahead of print. PMID: 36422727

241. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al.. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with

hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. //JAMA. -2015). - №.313. -P.1325–35. 10.1001/jama.2015.2274

242. Husebø GR, Gabazza EC, D'Alessandro Gabazza C, Yasuma T, Toda M, Aanerud M, Nielsen R, Bakke PS, Eagan TML. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD. //Respirology. -2021 Apr. -№.26(4). - P.342-351. doi: 10.1111/resp.13971. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33164314.

243. Iba, T.; Levy, J.H. Inflammation and thrombosis: Roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. //J. Thromb. Haemost. -2018. -№.16. -P.13911.

244. Ishibashi Y, Matsui T, Yamagishi S. Apixaban exerts anti-inflammatory effects in mesangial cells by blocking thrombin/protease-activated receptor-1 system. //ThrombRes. -2014. -№.134(6). -P.1365–1367. Doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.028.

245. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. //Psychoneuroendocrinology. -2015. - №.62. -P.301–18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.014

246. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. //Physiol Rev. -2019 Jan 1. -№.99(1). - P.555-604. doi: 10.1152/physrev.00003.2018. PMID: 30427275.

247. Jayedi, A.; Zargar, M.S. Intake of vitamin B6, folate, and vitamin B12 and risk of coronary heart disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. //Critical Reviews in Food Science and Nutrition. -2019. -№.59. -P.2697–2707.

248. Jiang Q, Wang L, Si X, Tian JL, Zhang Y, Gui HL, Li B, Tan DH. Current progress on the mechanisms of hyperhomocysteinemia-induced vascular injury and use of natural polyphenol compounds. //Eur J Pharmacol. -2021. - №.905. -P.174168.

249. Jiao Y. R., Wang W., Lei P.C., Jia H.P., Dong J., Gou Y. Q., Chen C.L., Cao J., Wang Y.F., Zhu Y. K. 5-HTT, BMP2, EDN1, ENG, KCNA5 gene

polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. //Gene. 2019 Jan 5. -№.680. -P.34–42. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.020. Epub 2018 Sep 12. Review.

250. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E, et al. Effect of a pulmonary embolism diagnostic strategy on clinical outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbation: a randomized clinical trial. //JAMA. -2021. -№.326(13). -P.1277–1285. doi: 10.1001/JAMA.2021.14846

251. Jung S, Choi BH, Joo NS. Serum Homocysteine and Vascular Calcification: Advances in Mechanisms, Related Diseases, and Nutrition. //Korean J Fam Med. -2022 Sep. -№.43(5). -P.277-289. doi: 10.4082/kjfm.21.0227.

252. Kalafatis M., Bertina R.M., Rand M.D., Mann K.G. Characterization of the molecular defect in factor V R506Q // J. Biol. Chem. – 2015. – v. 270. – P. 4053-4057.

253. Kamimura D.J., Cain L.R., Mentz R.J. Cigarette smoking and incident heart failure: Insights from the Jackson Heart Study. // Circulation. – 2018. - Vol. 137. - P.2572–2582.

254. Kamstrup P, Sand JMB, Ulrik CS, Janner J, Rønn CP, Rønnow SR, Leeming DJ, Jensen SG, Wilcke T, Mathioudakis AG, Miravittles M, Lapperre T, Bendstrup E, Frikke-Schmidt R, Murray DD, Itenov T, Bossios A, Nielsen SD, Vestbo J, Biering-Sørensen T, Karsdal M, Jensen JU, Sivapalan P. Biomarkers of Clot Activation and Degradation and Risk of Future Major Cardiovascular Events in Acute Exacerbation of COPD: A Cohort Sub-Study in a Randomized Trial Population. //Biomedicines. -2022 Aug 19. -№.10(8). -2011. doi: 10.3390/biomedicines10082011.

255. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. //Cardiovascular Drugs and Therapy. -2018. -№.32(2). -P.233-240. doi: 10.1007/s10557-018-6790-1.

256. Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, Racay P, Lehotsky J. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems.

//Int J Mol Sci. -2020 Oct 18. -№.21(20). -P.7698. doi: 10.3390/ijms21207698. PMID: 33080955; PMCID: PMC7589705.

257. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, Gurwitz J, Chandramohan A, Saulino J, Ishak A, Okubanjo T, Michota F, Hylek E, et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. //J Thromb Haemost. -2017. - №.15. -P.284–294.

258. KaradağC., AkarB. , GönençGökçenur, AslanR., YılmazN. & Çalışkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. -2020. - Vol.33(11), -P.1934-1939.

259. Karita Dewi, Sadewa Ahmad Hamim, Pramudji Hastuti. Association between polymorphism of lys198asn endothelin-1 gene and endothelin-1 plasma level in javanese obesity population. //Bangladesh Journal of Medical Science.-2019. -Vol. 18 No. 01 January'19. -P. 46-49. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjms.v18i1.39546>

260. Khakban A, Sin DD, FitzGerald JM, et al.. The projected epidemic of chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations over the next 15 years. A population-based perspective. // Am J Respir Crit Care Med -2017. -№.195. - P.287–91. 10.1164/rccm.201606-1162PP

261. Khan NA, Saini H, Mawari G, Kumar S, Hira HS, Daga MK. The Effect of Folic Acid Supplementation on Hyperhomocysteinemia and Pulmonary Function Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study// J Clin Diagn Res. -2016. -№. 10. -P.17–21. doi: 10.7860/JCDR/2016/2132 2.8927

262. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. //N Engl J Med. -2019. -№.380. -P.720–728.

263. Kikuchi, S.; Tsukahara, K.; Sakamaki, K.; Morita, Y.; Takamura, T.; Fukui, K.; Endo, T.; Shimizu, M.; Sawada, R.; Sugano, T.; et al. Comparison of Anti-Inflammatory Effects of Rivaroxaban vs. Dabigatran in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation (RIVAL-AF Study): Multicenter Randomized Study. //Heart Vessel. -2019. -№34. -P.1002–1013.
264. Kim S.D., Baker P., DeLay J., Wood R.D. Thrombomodulin Expression in Tissues From Dogs With Systemic Inflammatory Disease // Vet Pathol. -2016. -Vol.53(4). -P.797-802.
265. Kim, J.; Kim, H.; Roh, H.; Kwon, Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. //Arch. Pharm. Res. -2018. -№.41. -P.372–383.
266. Kirchhof, P.; Ezekowitz, M.D.; Purmah, Y.; Schiffer, S.; Meng, I.L.; Camm, A.J.; Hohnloser, S.H.; Schulz, A.; Wosnitzer, M.; Cappato, R. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VERT Trial. //TH Open -2020. -№.04. -P.20–32.
267. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. //Chest. -2013. -№.144. -P.266–73.
268. Kluijtmans L.A., den Heijer M., Reitsma P.H. et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis // Thromb Haemost. – 2018. – v. 79. – P. 254-258.
269. Kohlhepp L. M. et.al. Physiological changes during pregnancy DerAnaesthetist -2018. -№.67. -P.383-396.
270. Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. //EPMA Journal. -2021. -№.11.12(4). -P.1-29. doi:1007/s13167-021-00263-0.
271. Konarska-Bajda K, Ceranowicz P, Cieszkowski J, Ginter G, Stempniewicz A, Gałązka K, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Bonior J, Warzecha Z. Administration of Warfarin Inhibits the Development of Cerulein-Induced

Edematous Acute Pancreatitis in Rats. //Biomolecules. -2023. -№.13(6). -P.948.
<https://doi.org/10.3390/biom13060948>

272. Kondo T., Y. Nakano, S. Adachi Effects of Tobacco Smoking on cardiovascular disease // Circ J. - 2019. - Sep 25; 83 -Vol. 10. - P.1980 - 1985.

273. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart //J. -2020. - №.41(4). -P.543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

274. Korkmaz, H., Hahn, N., Jansen, K., Musters, R., van Bezu, J., van Wieringen, W., van Zuijlen, P., Ulrich, M., Niessen, H., & Krijnen, P. Homocysteine-induced inverse expression of tissue factor and DPP4 in endothelial cells is related to NADPH oxidase activity. //Physiology International. -2019. - №.106(1). -P.29-38.

275. Kositsawat J, Vogrin S, French C, Gebauer M, Candow DG, Duque G, Kirk B. Relationship Between Plasma Homocysteine and Bone Density, Lean Mass, Muscle Strength and Physical Function in 1480 Middle-Aged and Older Adults: Data from NHANES. //Calcified Tissue International. -2022 Nov 7. doi: 10.1007/s00223-022-01037-0.

276. Kostić, S.; Mićović, Ž.; Andrejević, L.; Cvetković, S.; Stamenković, A.; Stanković, S.; Obrenović, R.; Labudović-Borović, M.; Hrnčić, D.; Jakovljević, V.; et al. The effects of l-cysteine and N-acetyl-l-cysteine on homocysteine metabolism and haemostatic markers, and on cardiac and aortic histology subchronically methionine-treated Wistar male rats. // Molecular Cell Biochemistry. -2019/ -№.451. -P.43–54.

277. Koupenova, M.; Kehrel, B.E.; Corkrey, H.A.; Freedman, J.E. Thrombosis and platelets: An update. //Eur. Heart J. -2017. -№.38. -P.785–791.

278. Kujiraoka T, Kagami K, Kimura T, Ishinoda Y, Shiraishi Y, Ido Y, Endo S, Satoh Y, Adachi T. Metabolic Remodeling with Hepatosteatosis Induced Vascular Oxidative Stress in Hepatic ERK2 Deficiency Mice with High Fat Diets.

//International Journal of Molecular Science. -2022 Jul 31. -№.23(15). -P.8521. doi: 10.3390/ijms23158521.

279. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. //Nutrition & Metabolism(Lond). -2017 Dec 22. -№.14. -P.78. doi: 10.1186/s12986-017-0233-z.

280. Kumar M., Sandhir R. Hydrogen sulfide attenuates hyperhomocysteinemia-induced mitochondrial dysfunctions in brain. // Mitochondrion. -2020. -№.50. -P.158–169. doi: 10.1016/j.mito.2019.11.004.

281. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. //J Am Coll Cardiol. -.2019. -№.74 -P. 2204–2215.

282. Kunadian V, Wilson N, Stocken DD, Ali H, McColl E, Burns G, Howe N, Fisher A, De Soyza A. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled proof-of-concept trial. ERJ Open Research. 2019 Jul 1;5(3).

283. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE et al.; SUMMIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2018. -№.198. -P.51–7.

284. Kunisaki, K. M., Dransfield M.T., Anderson J.A. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events: A Cohort Analysis. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2018. - P.198.

285. Kyriakopoulos C, Chronis C, Papapetrou E, et al. Prothrombotic state in patients with stable COPD: an observational study. // ERJ Open -Res 2021 in press (<https://doi.org/10.1183/23120541.00297-2021>).

286. Kyriakopoulos, C.; Chronis, C.; Tatsioni, A.; Papapetrou, E.; Gogali, A.; Vaggeli, K.; Katsanos, C.; Tsaousi, C.; Tsalepi, C.; Charisis, A.; et al.

Hypercoagulability in patients with stable COPD assessed by coagulation factor levels. //Eur. Respir. J. -2020. -№.56 (Suppl. 64). -P.3578.

287. La Regina M., Orlandini F., Manna R. Autoinflammatory diseases: a possible cause of thrombosis? //Thrombosis J. —2015; —№13: —P.19.

288. Lai J, Feng S, Xu S, Liu X. Effects of oral anticoagulant therapy in patients with pulmonary diseases. //Front Cardiovasc Med. -2022 Aug 10. -№.9. -P.987652. doi: 10.3389/fcvm.2022.987652.

289. Lai Leng Woo, Helen E. Smith, Sean D. Sullivan. The Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review // Value in Health Regional. -2019. -Vol.18. -P.121-131.

290. Lareau S, Moseson E, Slatore CG. Exacerbation of COPD. // Am J Respir Crit Care Med. -2018 Dec 1. -№.198(11). -P.21-22.

291. Laudisio A, Costanzo L, Di Gioia C, Delussu AS, Traballese M, Gemma A, et al. Dietary intake of elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. //Arch Gerontol Geriatr. -2016. -№.64. -P.75–81. doi: 10.1016/j.archger.2016.01.006

292. Lazzaroni, M.G.; Piantoni, S.; Masneri, S.; Garrafa, E.; Martini, G.; Tincani, A.; Andreoli, L.; Franceschini, F. Coagulation Dysfunction in COVID-19: The Interplay between Inflammation, Viral Infection and the Coagulation System. // Blood Rev. -2020. -№.46. -P.100745.

293. Lehotský J., Tothová B., Kovalská M., Dobrota D., Beňová A., Kalenská D., Kaplán P. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance. //Front. Neurosci. -2016. -№.10. -P.538.

294. Leng YP, Ma YS, Li XG, Chen RF, Zeng PY, Li XH, Qiu CF, Li YP, Zhang Z, Chen AF. l-Homocysteine-induced cathepsin V mediates the vascular endothelial inflammation in hyperhomocysteinaemia. //British Journal of Pharmacology. -2018 Apr.-№.175(8). -P.1157-1172.

295. Leung JM, Obeidat M, Sadatsafavi M, Sin DD. Introduction to precision medicine in COPD. //Eur. Respir. J. -2019. -№.53. -P.1802460.

296. Levi, M.; van der Poll, T. Coagulation and Sepsis. //Thromb. Res. - 2017. -№.149. -P.38–44.

297. Levy J, Rodriguez-Guéant RM, Oussalah A, Jeannesson E, Wahl D, Ziuly S, Guéant JL. Cardiovascular manifestations of intermediate and major hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 and folate deficiency and/or inherited disorders of one-carbon metabolism: a 3.5-year retrospective cross-sectional study of consecutive patients. //The American Journal of Clinical Nutrition. -2021. -№. 8;113(5). -P.1157-1167. doi: 10.1093/ajcn/nqaa432.

298. Li H, Zeng Z, Cheng J, Hu G, Li Y, Wei L, Zhou Y, Ran P. Prognostic Role of NT-proBNP for in-Hospital and 1-Year Mortality in Patients with Acute Exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Jan 8;15:57-67. doi: 10.2147/COPD.S231808. // Erratum in: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2020 Feb 03. -№.15. -P.247-248. PMID: 32021144

299. Li J, Jiang S, Zhang Y., Tang G, Wang Y, Mao G, et al.. H-type hypertension and risk of stroke in chinese adults: A prospective, nested case-control study //J Transl Int Med. -2015. -№.3 -P.171–8. 10.1515/jtim-2015-0027

300. Li LL, Yang Y, Wu S, Deng XF, Li JP, Ning N, et al. Meta-analysis of association between MTHFR C677T polymorphism and risk of myocardial infarction: evidence from forty-four case-control studies. //International Journal of Clinical and Experimental Medicine. -2016. -№.9(3). -P.5630–42.

301. Li M, Wang F, Chen R, et al.. Factors contributing to hospitalization costs for patients with COPD in China: a retrospective analysis of medical record data. //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis -2018. -№.13. -P.3349–57. 10.2147/COPD.S175143

302. Li N, Cai X, Zhu Q, Yao X, Lin M, Gan L, Sun L, Yue N, Ren Y, Hong J, Ma Y, Wang R, Yili J, Luo Q. Association between Plasma Homocysteine Concentrations and the First Ischemic Stroke in Hypertensive Patients with Obstructive Sleep Apnea: A 7-Year Retrospective Cohort Study from China. //Disease Markers. -2021. -№.28. -P.9953858. doi: 10.1155/2021/9953858.

303. Li T, Yu, B, Liu, Z, Li, J, Ma, M, Wang, Y, et al.. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. //Nat Commun -2018. -№.9. -P.11. 10.1038/s41467-017-02401-7

304. Lin C.S., Shih C.C., Yeh C.C., Hu C.J., Chung C.L., Chen T.L. et al. Risk of stroke and post-stroke adverse events in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One -2017. -Vol.12. -P.0169429.

305. Lin W.C., Chen CW, Lu CL, Lai WW, Huang MH, Tsai LM, Li CY, Lai CH. The association between recent hospitalized COPD exacerbations and adverse outcomes after percutaneous coronary intervention: a nationwide cohort study. //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2019 Jan 3. -№.14. -P.169-179. doi: 10.2147/COPD.S187345. PMID: 30655664; PMCID: PMC6322514.

306. Liu M, Hu R, Jiang X, Mei X. Coagulation dysfunction in patients with AECOPD and its relation to infection and hypercapnia. J Clin Lab Anal. -2021 Apr. №. 35(4). -P.23733. doi: 10.1002/jcla.23733. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33764623; PMCID: PMC8059715

307. Liu O, Jia L, Liu X, Wang Y, Wang X, Qin Y, Du J, Zhang H. Clopidogrel, a platelet P2Y12 receptor inhibitor, reduces vascular inflammation and angiotensin II induced-abdominal aortic aneurysm progression. //PLoS One. -2012. -№.7(12). -P.51707. doi: 10.1371/journal.pone.0051707.

308. Liu Y, Geng T, Wan Z, Lu Q, Zhang X, Qiu Z, Li L, Zhu K, Liu L, Pan A, Liu G. Associations of Serum Folate and Vitamin B12 Levels With Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes. //JAMA Netw Open. -2022 Jan 4. -№.5(1). -P.2146124. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46124.

309. Liu, C.; Zhou, X.; Ling, L.; Chen, S.; Zhou, J. Prediction of Mortality and Organ Failure Based on Coagulation and Fibrinolysis Markers in Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. //Medicine -2019. -№.98. -P.15648.

310. Liu, J. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. A STROBE-compliant observational study // Medicine. -2018. - Vol. 97, № 40. - P.e12626

311. Lobastov K., Barinov V., Schastlivtsev I., Laberko L. Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk //Khirurgiiia. -2015. -№1.-C.16-23

312. Lonergan, M.; Dicker, A.J.; Crichton, M.L.; Keir, H.R.; van Dyke, M.K.; Mullerova, H.; Miller, B.E.; Tal-Singer, R.; Chalmers, J.D. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. //Respir. Res. -2020. -№.21. -P.166.

313. Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renn e T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. //J Thromb Haemost -2016. -№.14. -P.427–37

314. Long, S. & Romani, A. M. Role of cellular magnesium in human diseases. //Austin J. Nutr. Food Sci. -2014. -P.2(10).

315. Loskutova, T., Petulko, A. (2023). Determining the risk of miscarriage in genetic forms of thrombophilia. //Science Rise: Medical Science, -2023. -№.1 (52). -P. 33–38. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.275612>

316. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. //Lancet. -2012. -№. 380. -P.2095–128.

317. Lu S, Zhou Y, Huang X, Lin J, Wu Y, Zhang Z. Prediction of individual mortality risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a convenient, online, individualized, predictive mortality risk tool based on a retrospective cohort study. //PeerJ. -2022 Dec 6. -№.10. -P.14457. doi: [10.7717/peerj.14457](https://doi.org/10.7717/peerj.14457).

318. Luca Tiscia, G., Colaizzo, D., Vergura, P. et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-based method for detecting factor V Leiden and factor II G20210A common variants. // J Thromb Thrombolysis 50, -2020. -P.908–912 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02183-8>

319. Luo W., Li M., Luo J., He Y. Clinical analysis of patients with autoimmune disease complicated by mesenteric vein thrombosis: a retrospective study in a hospital // *Hepatogastroenterology*. -2012. -Vol.59(115). -P.747-750.

320. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas AJ, Núñez-Martínez ME, Gamboa R, Huesca-Gómez C, Sierra-Galán LM, Guarner-Lans V. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease. // *Clin Appl Thromb Hemost*. -2019 Jan-Dec. -P.25. 1076029618780344. doi: 10.1177/1076029618780344.

321. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. 2019. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. -№. 133(6). -P.511–520.

322. Magro, G. COVID-19: Review on Latest Available Drugs and Therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and Inflammation Cross-Talking. // *Virus Res*. -2020. -№.286. -P.198070.

323. Mahmood I.A., Hamdan F.B., Al-Tameemi W.F. Role of endothelial dysfunction in relation to prothrombogenesis in polycythemia vera. *Iraqi J. // Hematol*. -2018. -№.7. -P.8–13.

324. Mahmoud, N.I.; Messiha, B.A.S.; Salehc, I.G.; Abo-Saif, A.A.; Abdel-Bakky, M.S. Interruption of Platelets and Thrombin Function as a New Approach against Liver Fibrosis Induced Experimentally in Rats. // *Life Sci*. -2019. -№,231. -P.116522.

325. Malerba M, Nardin M, Radaeli A, Montuschi P, Carpagnano GE, Clini E. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients. // *Expert Rev Hematol*. -2017. -№.10(9). -P.821- 832.

326. Malo de Molina R, Aguado S, Arellano C, Valle M, Ussetti P. Ischemic Heart Disease during Acute Exacerbations of COPD. // *Med Sci (Basel)*. -2018 Sep 25. -№.6(4). -P.83. doi: 10.3390/medsci6040083. PMID: 30257486; PMCID: PMC6313773.

327. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. //World Journal of Cardiology. -2014. - №.6(6). -P.462–77. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.462.

328. Manian, P. Chronic obstructive pulmonary disease classification, phenotypes and risk assessment / P. Manian // J. Thorac Dis. - 2019. - Vol. 11(14). - P.S1761-S1766.

329. Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, Vestbo J, Graham Barr R, Tetzlaff K, Lowings M, Rennard SI, Snyder J, Goldman M et al. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD. //Chronic Obstr. Pulm. Dis. -2015. -№.2. -P.23.

330. Manuyakorn W., Mairiang D., Sirachainan N., Kadegasem P., Kamchaisatian W., Benjaponpitak S., Chuansumrit A. Blood Coagulation and Asthma Exacerbation in Children // Int Arch Allergy Immunol. -2016. -Vol.170. - P.75-83.

331. Mao R, Tromeur C, Bazire A, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in COPD patients: results from a prospective cohort study. // Eur Respir J. -2017. -№.50(1). doi: 10.1183/13993003.00094-2017

332. Marković, Boras M. A relation of serum homocysteine, uric acid and Creactive protein level in patients with acute myocardial infarction / M. Marković Boras, A. Čaušević, I. Brizić [et al.] // Med. Glas. (Zenica). - 2018. - Vol. 15 (2). - P. 101-108

333. Marongiu F, Mameli A, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis: a clinical pathological entity distinct from pulmonary embolism? //Semin Thromb Hemost. -2019. -№.45(8). -P.778-783.

334. Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al. Discriminative Accuracy of the CAPTURE Tool for Identifying Chronic Obstructive Pulmonary Disease in US Primary Care Settings. //JAMA. -2023. -№.329(6). -P.490–501. doi:10.1001/jama.2023.0128

335. Marzano A.V., Tedeschi A., Polloni I., Crosti C., Cugno M. Interactions between inflammation and coagulation in autoimmune and immune-mediated skin diseases // *Curr Vasc Pharmacol.* -2012. -Vol.10(5). -P.647-652.
336. Matsa, L.S., Endothelin 1 gene as a modifier in dilated cardiomyopathy // *Gene.*— 2014.— Vol. 548.— N2.— P. 256–262
337. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. // *J Thromb Haemost.* -2020. -№.18. -P.411–421. DOI: 10.1111/jth.14662
338. McGuinness AJ, Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. // *J Clin Med.* -2017. -№.6. -P.21.
339. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med.* -2012. -№.366. -P.9–19.
340. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. // *Lancet* -2021. -№.397. -P.928–940.
341. Mejza F., Lamprecht B., Niżankowska-Mogilnicka E., Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 485-494.
342. Middeldorp S., Naue C., Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? // *Hamostaseologie* -2022. -№.42. -P.54–64.
343. Mishra N. Hyperhomocysteinemia: a risk of CVD. // *International Journal Res Biological Science.* -2016. -№.6. -P.13–9.
344. Mizuno Y., Hokimoto S., Harada E., Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2*2) in East Asians interactively exacerbates tobacco smoking risk for coronary spasm: Possible role of reactive aldehydes. // *Circ J.* - 2016. - Vol. 81. - P. 96 – 102.

345. Mkorombindo T, Dransfield MT. COPD: COagulation-associated Pulmonary Disease? //Respirology. -2021 Apr. -№.26(4). -P.290-291. doi: 10.1111/resp.14000. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33432655.].

346. Moayyedkazemi A., Rahimirad M. H. Evaluating the serum homocysteine level in the patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with severity of the disease //J Res Med Dent Sci. – 2018. – Т. 6. – С. 123-6..

347. Moayyedkazemi A., Rahimirad M.H., Evaluating the serum homocysteine level in the patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with severity of the disease. //J Res Med Dent Sci. -2018. -№.6 (5). - P.123-126

348. Molchanova E.E. The possibilities of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke. //Амурский медицинский журнал. -2016. -№.(3–4). -P.91–2.

349. Morange P.E., Suchon P, Trégouët DA. Genetics of venous thrombosis: update in 2015. //Thromb Haemost. -2015. -№. 114. -P.910. doi: 10.1160/TH15-05-0410.

350. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. //International Journal of Molecular Science. -2019. -№8. -№.20(1). -P.231. doi: 10.3390/ijms20010231.

351. Morgan A.D., Sharma C., Rothnie K.J., Potts J., Smeeth L., Quint J.K. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke // Ann Am Thorac Soc. -2017. -Vol.14(5). -P.754-765.

352. Müllerová H, Marshall J, de Nigris E, Varghese P, Pooley N, Embleton N, Nordon C, Marjenberg Z. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. // Ther Adv Respir Dis. -2022 Jan-Dec. -P.16 :17534666221113647. doi: 10.1177/17534666221113647. PMID: 35894441; PMCID: PMC9340406.

353. Mundi, S.; Massaro, M.; Scoditti, E.; Carluccio, M.A.; Van Hinsbergh, V.W.M.; Iruela-Arispe, M.L.; De Caterina, R. Endothelial permeability, LDL

deposition, and cardiovascular risk factors—A review. //Cardiovasc. Res. -2018. - №.114. -P.35–52.

354. Murata N, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, Oiwa K, Matsumoto M, Kojima T, Hanada S, et al. Clinical outcomes of off-label dosing of direct oral anticoagulant therapy among Japanese patients with atrial fibrillation identified from the SAKURA AF Registry. //Circ J. -2019. -№.83. -P.727–735.

355. Nakase, T.; Moroi, J.; Ishikawa, T. Anti-inflammatory and Antiplatelet Effects of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Acute Phase of Ischemic Stroke Patients. //Clin. Transl. Med. -2018. -№.7. -P.2.

356. Naseem, S. Systemic inflammation in patients of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome / S. Naseem, U. Baneen // J. Family Med. Prim. Care. - 2019. - Vol. 8 (10). - P.3393-3398.

357. Navneet S., Cui X., Zhao J., Zhao J., Kaidery N.A., Thomas B., Bollinger K.E., Yoon Y., Smith S.B. Excess homocysteine upregulates the NRF2-antioxidant pathway in retinal Müller glial cells. Exp. //Eye Res. -2019. -№.178. - P.228–237. doi: 10.1016/j.exer.2018.03.022.

358. Nefic, H.; Mackic-Djurovic, M.; Eminovic, I. The frequency of the 677C>T and 1298A>C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in the population. //Medical Archives. -2018. -№.72(3). -P.164–169. DOI: <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.164-169>

359. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms. //Respirology. -2015. -№.20. -P.1160–71.

360. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, et al. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. //International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. -2019. -№.14. -P.215-226. DOI: 10.2147/copd.s181322.

361. Nguyen HT, Pavey TG, Collins PF, et al. Effectiveness of Tailored Dietary Counseling in Treating Malnourished Outpatients with Chronic

Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. //Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. -2020 May. -№.120(5). -P.778-791.e1. DOI: 10.1016/j.jand.2019.09.013. PMID: 31786177.

362. Nicklas JM, Gordon AE, Henke PK. Resolution of Deep Venous Thrombosis: Proposed Immune Paradigms. //Int J Mol Sci. -2020 Mar 18. -№.21(6). -P.2080. doi: 10.3390/ijms21062080. PMID: 32197363; PMCID: PMC7139924.

363. Nielsen, F. H. Magnesium deficiency and increased inflammation: Current perspectives. //J. Inflamm. Res. -2018. -№.11. -P.25–34

364. Nozaka M, Yokoyama H, Kitayama K, Nagawa D, Hamadate M, Miura N, Kawamura Y, Nakata M, Nishizaki F, Hanada K, Yokota T, Yamada M, Tomita H. Clinical Outcomes of Acute Myocardial Infarction Patients With a History of Malignant Tumor. //In Vivo. -2020 Nov-Dec. -№.34(6). -P.3589-3595. doi: 10.21873/invivo.12203.

365. Ntaios G. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular risk. In: Foods and dietary supplements in the prevention and treatment of disease in older adults. //Amsterdam: Elsevier -2015.

366. Nunomiya.K, Shibata.Y, Shuichi Abe, Sumito Inoue, Akira Igarashi, Keiko Yamauchi, Yasuko Aida, Hiroyuki Kishi, Masamichi Sato, Tetsu Watanabe, Tsuneo Konta, Yoshiyuki Ueno, Takeo Kato, Hidetoshi Yamashita, Takamasa Kayama, Isao Kubota. Hyperhomocysteinaemia predicts the decline in pulmonary function in healthy male smokers. //European Respiratory Journal -2013 Jul. -№.42 (1). -P.18-27; DOI: 10.1183/09031936.00066212

367. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al.. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Jul Lancet. -2016. -№.388. -P.761–75. 10.1016/S0140-6736(16)30506-2

368. Onishi, K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease // *Journal Cardiology*. - 2017. - Vol. 70 (2). - P. 128-134

369. Ostrakhovitch E.A., Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. *Aging Res. //Rev.* -2019. -№.49. -P.144–164. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.010.

370. Otsu Y, Ae R, Kuwabara M. Folate and cardiovascular disease. // *Hypertens Res.* -2023 Jul. -№.46(7). -P.1816-1818. doi: 10.1038/s41440-023-01307-w.

371. Padron-Monedero A, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Dietary micronutrients intake and plasma fibrinogen levels in the general adult population. // *Sci Rep.* -2021 Feb 15. -№.11(1). -P.3843. doi: 10.1038/s41598-021-83217-w.

372. Paganelli, F.; Mottola, G.; Fromonot, J.; Marlinge, M.; Deharo, P.; Guieu, R.; Ruf, J. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: Is the adenosinergic system the missing link? // *Int. J. Mol. Sci.* -2021. -№.22. -P.1690.

373. Pang H, Wang L, Liu J, et al. The prevalence and risk factors of venous thromboembolism in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. // *Clin Respir J.* -2018. -№.12(11). -P.2573-2580.

374. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, Han C, Li M, Wang S, Wu D.. Homocysteine induces the expression of C - reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. // *Journal of atherosclerosis.* -2014. -№. 236. -P.73–81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021.

375. Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, Guerra F, Pecoraro A, Zaraket F, Gallo F, Spitaleri G, Contoli M, Ferrari R, Campo G. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. // *Chron Respir Dis.* - 2017 May. -№.14(2). -P.117-126. doi: 10.1177/1479972316674393.

376. Perez, T. Predictors in routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities / T. Perez, G.

Deslée, PR. Burgel [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 1399-1410.

377. Perła-Kaján J., Jakubowski H. Dysregulation of epigenetic mechanisms of gene expression in the pathologies of hyperhomocysteinemia. //Int. J. Mol. Sci. - 2019. -№.20. -P.3140.

378. Petris OR, Cojocaru E, Fildan AP, Cojocaru C. COPD and Anticoagulation Therapy: Time for a New Approach? //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2021 Dec 18. -№.16. -P.3429-3436. doi: 10.2147/COPD.S340129. PMID: 34955638; PMCID: PMC8694113

379. Pizova N.V. Ischemic stroke and inherited thrombophilias. // Annals of Clinical and Experimental Neurology. -2017. -11(4). -P.71–80.

380. Plum C, Stolbrink M, Zurba L, et al. Availability of diagnostic services and essential medicines for non-communicable respiratory diseases in African countries. //Int J Tuberc Lung Dis -2021. -№.25. -P.120–125.

381. Poddar R. Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. // Exp Neurol. -2021 Feb. -№.336. -P.113541. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113541. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33278453; PMCID: PMC7856041.

382. Ponti, G, Ruini, C, Tomasi, A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. //Med Hypotheses -2020. -№.143. -P.109859. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109859>.

383. Pourmand A, Robinson H, Mazer-Amirshahi M, Pines JM. Pulmonary Embolism Among Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications For Emergency Medicine. // J Emerg Med. -2018 Sep. -№.55(3). -P.339-346. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.05.026.

384. Prchal, J.T. Hypoxia and thrombosis. //Blood - 2018. - №.132. - P.348–349.

385. Prescribing information. Bevyxxa (Betrixaban). //San Francisco, CA: Portola Pharmaceuticals, Inc; -2017

386. Prescribing information. Eliquis (apixaban). Princeton, NJ: //Bristol-Myers Squibb Company; -2018.

387. Prescribing information. Pradaxa (dabigatran etaxilate). //Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; -2018.

388. Prescribing information. Savaysa (edoxaban). //Tokyo, Japan: Daiichi Sankyo Co., LTD. -2017.

389. Prescribing information. Xarelto (rivaroxaban). Titusville, NJ: //Janssen Pharmaceuticals, Inc.; -2019.

390. Pusceddu, I.; Herrmann, W.; Kleber, M.E.; Scharnagl, H.; Hoffmann, M.M.; Winklhofer-Roob, B.M.; März, W.; Herrmann, M. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. // European Journal of Nutrition. -2020. -№.59. -P.1399–1411.

391. Pucha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. //Semin Respir Crit Care Med. -2015 Aug. -№.36(4). -P.575-91. doi: 10.1055/s-0035-1556063.

392. Qin X, Huo Y. H-type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. // J Diabetes. -2016. -№.8. -P.38–40. 10.1111/1753-0407.12333

393. Ra SW, Sin DD. Should We Screen for Pulmonary Embolism in Severe COPD Exacerbations? Not Just Yet, Primum Non Nocere. //Chest. -2017 Mar. - №151(3). -P.523-524.

394. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: Dangerous liaisons? //Eur Respir Rev. -2018. -№.27. -P.180057.

395. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. //Lancet. - 2017 May 13. -№.389(10082). -P.1931-1940. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9.

396. Rabelo NN, Telles JPM, Pipek LZ, Farias Vidigal Nascimento R, Gusmão RC, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Homocysteine is associated with higher

risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. //PLoS One. - 2022 Oct 13. -№.17(10). -P.0276087. doi: 10.1371/journal.pone.0276087.

397. Rahaghi F.N., Pistenmaa C.L. Hypercoagulation in COPD: the clot thickens. // ERJ Open Res. -2021 Nov 1. -№.7(4). -P.00534-2021. doi: 10.1183/23120541.00534-2021. PMID: 34729371; PMCID: PMC8558549.

398. Raheison C., Ouaalaya E.H., Bernady A. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort // BMC. Pulm. Med. - 2018. - Vol. 18(1). - P. 117.

399. Rallidis LS, Kosmas N, Rallidi T, Pavlakis G, Kiouri E, Zolindaki M. Homocysteine is an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease in the era of statins. //Coron Artery Dis. -2020 Mar. -№.31(2). -P.152-156. doi: 10.1097/MCA.0000000000000800. PMID: 31609754.

400. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. //N Engl J Med. -2018. - №378. -P.615–624.

401. Rawish E., Sauter M., Sauter R., Nording H., Langer H.F. Complement, inflammation and thrombosis. //British J Pharmacol. -2021. -№.178. -P.2892–2904. <https://doi.org/10.1111/bph.154762904RAWISHET AL>.

402. Reddy V.S., Trinath J., Reddy G.B. Implication of homocysteine in protein quality control processes. -2019. -№.165. -P.19-31. doi: 10.1016/j.biochi.2019.06.017.

403. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu ZW, Ahmad MH, Siddeeg A, Abid M, Aadil RM. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. // Food Science Nutrition. -2020 12. -№.8(9). - P.4696-4707. doi: 10.1002/fsn3.1818.

404. Reilev M., Pottegård A, Lykkegaard J.[et al.] Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. //Respirology. - 2019. - Vol. 24 (12). - P. 1183-1190.

405. Rezaie A.R. Protease-Activated Receptor Signalling by Coagulation Proteases in Endothelial Cells. *Thromb. //Haemost.* -2014. -№.112. -P.876–882.

406. Rintelen C., Mannhalter C., Lechner K. et al.No evidence for an increased risk of venous thrombosis in patients with factor V Leiden by the homozygous 677 C to T mutation in the methylenetetrahydrofolate-reductase gene // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2019. – v. 10. – P. 101-105.

407. Rose DK, Bar B. Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* -2018. -№27. -P.2049–2058.

408. Rosendaal F.R. Causes of venous thrombosis. // *Thromb J.* -2016 Oct 4. -№.14 (Suppl 1). -P. 24. doi: 10.1186/s12959-016-0108-y. PMID: 27766050; PMCID: PMC5056464.

409. Rosendaal F.R., Doggen C.J.M., Zivelin A. Geographic distribution of the 20210G to A prothrombin variant // *Thromb. Haemost.* – 2018. – v. 79. – P.706-708.

410. Roth G.A.; Mensah, G.A.; Johnson, C.O.; Addolorato, G.; Ammirati, E.; Baddour, L.M.; Barengo, N.C.; Beaton, A.; Benjamin, E.J.; Benziger, C.P.; et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. // *J. Am. Coll. Cardiol.* -2020. -№.76. -P.2982–3021.

411. Rothnie K.J., Connell O., Müllerová H.[et al.] Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2018. - Vol. 15 (8). - P. 935-946.

412. Rothnie K.J., Yan R., Smeeth L., Quint J.K. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* - 2015. -Vol.5. -P.007824.

Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, Cequier A, Martínez-Sellés M, Bertomeu V, Anguita M. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice:

prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. //Europace. -2018. -№.20. -P.1577–1583.

413. Russo V., Falco L, Tessitore V, Mauriello A, Catapano D, Napolitano N, Tariq M, Caturano A, Ciccarelli G, D'Andrea A, et al. Anti-Inflammatory and Anticancer Effects of Anticoagulant Therapy in Patients with Malignancy. //Life. - 2023. -№.13(9). -P.1888. <https://doi.org/10.3390/life13091888>

414. Russo V., Fabiani, D. Put out the Fire: The Pleiotropic Anti-Inflammatory Action of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. Pharmacol. // Res. - 2022. -№.182. -P.106335.

415. Russo V., Fabiani, D., Leonardi S., Attena E., D'Alterio G., Cotticelli C., Rago A., Sarpa S., Maione B., D'Onofrio A. Dual Pathway Inhibition with Rivaroxaban and Aspirin Reduces Inflammatory Biomarkers in Atherosclerosis. J. Cardiovasc. //Pharmacol. -2023. -№.81. -P.129–133.

416. Safari A, Adibi A, Sin DD, Lee TY, Ho JK, Sadatsafavi M. ACCEPT 2·0: Recalibrating and externally validating the Acute COPD exacerbation prediction tool (ACCEPT). //EClinicalMedicine. -2022 Jul 22. -№.51. -P.101574. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101574. PMID: 35898315; PMCID: PMC9309408.

417. Saifi, M.A.; Annaldas, S.; Godugu, C. A Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran Etxilate Protects from Renal Fibrosis by Inhibiting Protease Activated Receptor-1. //Eur. J. Pharmacol. -2021. -№.893. -P.173838.

418. Salvi S, Kumar GA, Dhaliwal RS. The burden of chronic respiratory diseases and their heterogeneity across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. //Lancet Glob Health. -2018. -№. 6. -P.1363–1374.

419. Sam S.A., Federico D.R., Peter N. et al. Thrombophilia Due to Factor V and Factor II Mutations and Formation of a Dural Arteriovenous Fistula: Case Report and Review of a Rare Entity // Skull Base. – 2018. – v. 18(2). – P. 135-143.

420. Sanchez H, Hossain MB, Lera L, Hirsch S, Albala C, Uauy R, et al. High levels of circulating folate concentrations are associated with DNA methylation of tumor suppressor and repair genes p16, MLH1, and MGMT in

elderly Chileans. //Clin Epigenetics. -2017. -№.9. -P.24. doi: 10.1186/s13148-017-0374-y

421. Satapathy S., Bandyopadhyay D, Patro BK, Khan S, Naik S. Folic acid and vitamin B12 supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus: A multi-arm randomized controlled clinical trial. //Complement Ther Med. -2020 Sep. -№. 53. -P.102526. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102526.

422. Sato R., Hasegawa D., Nishida K., Takahashi K., Schleicher M., Chaisson N. Prevalence of pulmonary embolism in patients with acute exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis. //Am J Emerg Med. -2021 Dec. -№50. -P606-617. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.041. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34879475.

423. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG and Hess OM Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels//N. Engl. J. Med. -2001 -345. -P.1593-1600.

424. Seema B. The Clinical Application of Homocysteine. // Springer Nature Singapore Pte Ltd. -2018. -P.96. org/10.1007/978-981-10-7632-9.

425. Seemungal Terence and Rios, Maria and Wedzicha, Jadwiga. //Homocysteine is Elevated in COPD. -2012. -3. Chapter of book. ISBN 978-953-51-0163-5. DOI 10.5772/27854.

426. Selhub J, Troen AM. Sulfur amino acids and atherosclerosis: a role for excess dietary methionine. //Ann N Y Acad Sci. -2016. -№.1363. -P.18–25.

427. Seri A, Marta DS, Madalan A, Popescu M, Tiglea AI, Moldoveanu E. Lipoprotein-associated phospholipase A2, myeloperoxidase and vascular endothelial growth factor - predictors of high vascular risk in respiratory bacterial infections. //Journal of medicine and life. -2016. -№.9(4). -P.429-433.

428. Shah AK, Dhalla NS. Effectiveness of Some Vitamins in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Narrative Review. //Frontiers Physiology. -2021. -№.8. 12. -P.729255. doi: 10.3389/fphys.2021.729255.

429. Sharma G. S., Bhattacharya R., Singh L. R., Functional inhibition of redox regulated heme proteins: A novel mechanism towards oxidative stress induced by homocysteine. //Redox Biology 46 -2021. -P.102-121.

430. Shi X, Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage. //Exp Ther Med. - 2013. -№.5(5). -P.1367–1370. doi: 10.3892/ETM.2013.1001

431. Shulin Z, Taylor AK, Huang X, Luo B, Spector EB, Fang P, Richards CS. Venous Thromboembolism Laboratory Testing (Factor V Leiden and Factor II c.*97G>A), 2018 Update: A Technical Standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). //Genet Med. -2018. -№.20(12). - P.1489–98.

432. Siddharth S., Singh H., Loftus Jr.E.V., Pardi D. S. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. -2014. -Vol.12. -P.382–393.

433. Silva LM, Divaris K, Bugge TH, Moutsopoulos NM. Plasmin-Mediated Fibrinolysis in Periodontitis Pathogenesis. // Journal of Dental Research. -2023. -№.102(9). -P972-978. doi:10.1177/00220345231171837

434. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study // Arch. Intern. Med. – 2018. – v. 158. – P. 585-593.

435. Simental-Mendia, L. E., Sahebkar, A., Rodriguez-Moran, M., Zambrano-Galvan, G. & Guerrero-Romero, F. Effect of magnesium supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. //Curr. Pharm. Des. -2017. - №.23(31). -P.4678–4686.

436. Singh S., Singh H., Loftus Jr. E.V., Pardi D.S.. Risk of Cerebrovascular Accidents and Ischemic Heart Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. //Clinical Gastroenterology and Hepatology -2014. -№.12. -P.382–393.

437. Singh, D., Agusti A., Anzueto A.[et al.] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the

GOLD science committee report 2019. //Eur. Respir. J. - 2019. - Vol. 53. - № 5. - P. pii: 1900164.

438. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. // Circulation. -2011. -№.124. -P.2458–2473.

439. Snijder, MB. H. Galenkamp, M. Prins Cohort profile: the healthy life in an urban setting (HELIUS) study in Amsterdam, the Netherlands // BMJ. Open. - 2017. - Vol. 7 (12): e017873.

440. Song, K.; Wang, Y.; Sheng, J.; Ma, C.; Li, H. Effects of Dabigatran Regulates No-reflow Phenomenon in Acute Myocardial Infarction Mice through Anti-inflammatory and Anti-oxidative Activities and Connective Tissue Growth Factor Expression. //Mol. Med. Rep. -2017. -№.18. -P.580–585.

441. Soria J.M., Almasy L., Souto J.C. et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis // Blood. – 2010. – v. 95. – P. 2780- 2785.

442. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. //Lancet Respir Med. -2017. -№5. -P.691–706.

443. Sreckovic, B.; Sreckovic, V.D.; Soldatovic, I.; Colak, E.; Sumarac-Dumanovic, M.; Janeski, H.; Janeski, N.; Gacic, J.; Mrdovic, I. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. Diabetes Metab. //Syndr. Clin. Res. Rev. -2017. -№.11. -P.179–182.

444. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M; DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical

use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. //Clin Chem Lab Med. -2003 Nov. - №.41(11). P.1392-403. doi: 10.1515/CCLM.2003.214. Erratum in: Clin Chem Lab Med. 2004 Jan;42(1):113-6. PMID: 14656016.

445. Starikova E. A., Mammedova J. T., Porembskaya O. Ya. Thrombin in the Crossroad Hemostasis and Inflammation.// Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. -2023.-Vol.59(5).-P.1710-1739. doi:10.1134/S0022093023050216

446. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. //J Thromb Thrombolysis. -2016. -№.41(1). -P.154-64. doi:10.1007/s11239-015-1316-1

447. Strauss E., Supinski W., Radziemski A., Oszkinis G., Pawlak A.L., Gluszek J. Is hyperhomocysteinemia a causal factor for heart failure? The impact of the functional variants of MTHFR and PON1 on ischemic and non-ischemic etiology. // Int. J. Cardiol. -2017. -№.228. -P.37–44.

448. Su H, Bo Y, Zhang X, Zhang J, Gao Z, Yu Z. Associations of folate intake with all-cause and cause-specific mortality among individuals with diabetes. //Front Nutr. -2022 Oct 14. -№.9. –P.1021709. doi: 10.3389/fnut.2022.1021709.

449. Su X, Lei T, Yu H, Zhang L, Feng Z, Shuai T, Guo H, Liu J. NT-proBNP in Different Patient Groups of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2023 May 10. -№.18. -P.811-825. doi: 10.2147/COPD.S396663.

450. Sugijo H, Sargowo D, Widjajanto E, Romdoni R. The role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism as a risk factor for coronary artery disease: a cross-sectional study in the Sidoarjo Regional General Hospital. //Pan AfricanMedical Journal. -2022 Mar 15. -№.41. -P.212. doi: 10.11604/pamj.2022.41.212.24916.

451. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. //Thorax. -2012. -67(11). -P.957–963. doi: 10.1136/THORAXJNL-2011-201518

452. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, Penning-van Beest FJA, Bengtsson C, Lobier M, Hoti F, Vojinovic D, van Burk L, Rhodes K, Garbe E, Herings RMC, Nordon C, Simons SO. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. //Respir Res. -2023 Nov 21. -№.24(1). -P.293. doi: 10.1186/s12931-023-02601-4.

453. Talebi S, Miraghajani M, Hosseini R, Mohammadi H. The Effect of Oral Magnesium Supplementation on Inflammatory Biomarkers in Adults: A Comprehensive Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. //Biol Trace Elem Res. -2022 Apr. -№200(4). -P.1538-1550. doi: 10.1007/s12011-021-02783-2.

454. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. //J Thromb Haemost. -2020. -№.18(4). -P.844-847.

455. Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, Kajikawa M, Ueda H, Tajiri M, Paolini JF, Mueck W. Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. //Drug Metab Pharmacokinet. -2013. -№. 28. -P.59–70.

456. Task Force on Chinese Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Diseases (2017); Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. // Chinese guidelines for the prevention of cardiovascular diseases (2017). Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. -2018. -№.46. -P.10–25. 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.01.004

457. The Top 10 Causes of Death. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed on 28 May 2021).

458. Thomsen M., Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. //JAMA. -2013 Jun 12. -№.309(22). -P.2353-61. doi: 10.1001/jama.2013.5732.

459. Timkova V., Tatarkova Z., Lehotský J., Racay P., Dobrota D., Kaplán P. Effects of mild hyperhomocysteinemia on electron transport chain complexes, oxidative stress, and protein expression in rat cardiac mitochondria. //Mol. Cell. Biochem. -2016. -№.411. -P.261–270. doi: 10.1007/s11010-015-2588-7.

460. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. //Pflügers Archive. -2011. -№.462(6). -P.779–794.

461. Torramade-Moix, S.; Palomo, M.; Vera, M.; Jerez, D.; Moreno-Castaño, A.B.; Zafar, M.U.; Rovira, J.; Diekmann, F.; Garcia-Pagan, J.C.; Escolar, G.; et al. Apixaban Downregulates Endothelial Inflammatory and Prothrombotic Phenotype in an In Vitro Model of Endothelial Dysfunction in Uremia. Cardiovasc. //Drugs Ther. -2021. -№.35. -P.521–532.

462. Tse-Hsuan Su, Shang-Hung Chang, Pei-Chun Chen, Yi-Ling Chan. Temporal Trends in Treatment and Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Observational Study // J Am Heart Assoc. -2017. -Vol.6. -P.004525.

463. Ungprasert P., Srivali N., Spanuchart I., Thongprayoon C., Knight E.L. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Clin Rheumatol. -2014. -Vol.33(3). -P.297-304.

464. Ungprasert P1, Sanguankeo A. Risk of venous thromboembolism in patients with idiopathic inflammatory myositis: a systematic review and meta-analysis. //Rheumatol Int. -2014 Oct. -№.34(10). -P.1455-8. doi: 10.1007/s00296-014-3023-1.

465. Uzelac, J.J.; Djukic, T.; Mutavdzin, S.; Stankovic, S.; Borovic, M.L.; Rakocevic, J.; Milic, N.; Radojevic, A.S.; Vasic, M.; Zigon, N.J.; et al. The influence of subchronic co-application of vitamins B6 and folic acid on cardiac oxidative stress and biochemical markers in monocrotaline-induced heart failure in male wistar albino rats. // The Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. -2020. -№.98. -P.93–102.

466. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, Doros G, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, Shook TL, et al. Proton-pump inhibitors reduce gastrointestinal events regardless of aspirin dose in patients requiring dual antiplatelet therapy. //J Am Coll Cardiol. -2016. -№.67. -P.1661–1671.

467. Van der Meijden, P.E.J.; Heemskerk, J.W.M. Platelet biology and functions: New concepts and clinical perspectives. //Nat. Rev. Cardiol. -2019. -№.16. -P.166–179.

468. Van der Vorm, L.N.; Li, L.; Huskens, D.; Hulstein, J.J.J.; Roest, M.; de Groot, P.G.; Ten Cate, H.; de Laat, B.; Remijn, J.A.; Simons, S.O. Acute exacerbations of COPD are associated with a prothrombotic state through platelet-monocyte complexes, endothelial activation and increased thrombin generation. //Respir. Med. -2020. -№.171. -P.106094.

469. Vanfleteren L, Boonen LMC, Spruit MA, Janssen DJA, Wouters EFM, Franssen FME. The superexacerbator phenotype in patients with COPD: a descriptive analysis. //ERJ Open Res. -2019. -№.5. -P.00235-2018.

470. Varlamos C, Pappas C, Kiouri E, Kosmas N, Benetou DR, Rallidis LS. Hyperhomocysteinemia as the only risk factor in a young man presenting with ST-elevation myocardial infarction. //J Cardiol Cases. -2020 Oct 31. -№23(3). -P.112-114. doi: 10.1016/j.jccase.2020.10.004. PMID: 33717374; PMCID: PMC7917407

471. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. //Nutrients. -2022 Feb 5. -№.14(3). -P.679. doi: 10.3390/nu14030679.

472. Vicente V., Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Corral J. The prothrombin gene variant 20210A in venous and arterial thromboembolism // Haematologica. – 2019. – v. 84. – P. 356-362.

473. Viegi G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global burden of chronic respiratory diseases. //J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. -2020. -№.33. -P.171–7.

474. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. //Eur Respir Rev - 2018. -№.27. -P.1701031 10.1183/16000617.0103-2017

475. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. //Am J Respir Crit Care Med. -2017. -№.195. -P.557–82.

476. Wang C, Xu J, Yang L, et al.. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. //Lancet -2018. -№.391. -P.1706–17. 10.1016/S0140-6736(18)30841-9

477. Wang J, Ding YM. Prevalence and risk factors of pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its impact on outcomes: a systematic review and meta-analysis. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. - 2021 Mar. -№.25(6). -P.2604-2616. doi: 10.26355/eurrev_202103_25424.

478. Wannamethee S. G., Jefferis B. J., Lennon L., Papacosta O., Whincup P. H. and Hingorani A. D. Serum Conjugated Linoleic Acid and Risk of Incident Heart Failure in Older Men: The British Regional Heart Study. //Journal of the American Heart Association. -2018. -№.7. -P.006653.

479. Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Krętowski, A.J. & Posmyk, R. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. //BMC Med Genet -2020. -№. 21. -P.198. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01136-5>

480. Wei B, Tian T, Liu Y, Li C. The diagnostic value of homocysteine for the occurrence and acute progression of chronic obstructive pulmonary disease. //BMC Pulm Med. -2020. -№.20. -P.237.

481. White H, Bird R, Sosnowski K, Jones M. An in vitro analysis of the effect of acidosis on coagulation in chronic disease states - a thromboelastograph study. //Clin Med. -2016. -№.16(3). -P.230- 234.

482. WHO (2017a). Risk of premature death from the four target NCDs. In: Global Health Observatory data repository [online database]. // Geneva: World

Health Organization ([http:// apps.who.int/gho/data/node.main.A857?lang=en](http://apps.who.int/gho/data/node.main.A857?lang=en), -24 сентября 2018 г.

483. WHO//MORTALITYDATABASE. -2019. [https:// platform.who.int/mortality/ themes/themedetails/mdb/noncommunicable-diseases](https://platform.who.int/mortality/themes/themedetails/mdb/noncommunicable-diseases)

484. World Health Organization. -2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed April 18, 2021.

485. World Health Organization. -2020. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-20-causes-of-death Date last accessed: 15 July 2021

486. Wu H., Zhu P., Geng X. et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. //Archives of Gynecology and Obstetrics. -2017. -№.295 (5). - P.1105–1118.

487. Wu M.D., Atkinson T.M., Lindner J.R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. // BLOOD. -2017. -№.129 (11). -P.1415-19.

488. Wyse A.T.S., Sanches E., Dos Santos T., Siebert C., Kolling J., Netto C. Chronic mild hyperhomocysteinemia induces anxiety-like symptoms, aversive memory deficits and hippocampus atrophy in adult rats: New insights into physiopathological mechanisms. //Brain Res. -2020. -№.1728. -P.146592. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146592.

489. Xie, J.; Li, F.; Wu, X.; Hou, W. Prevalence of pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: The overlap syndrome. //Heart Lung -2019. -№.48. -P.261–265.

490. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2017. -№12. -P.615–625. Published 2017 Feb 13. doi:10.2147/COPD.S124041

491. Xu J, Zhu X, Guan G, Zhang Y, Hui R, Xing Y, Wang J, Zhu L. Non-linear associations of serum and red blood cell folate with risk of cardiovascular and all-cause mortality in hypertensive adults. //Hypertens Res. -2023 Jun. - №.46(6). -P.1504-1515. doi: 10.1038/s41440-023-01249-3.

492. Xu R, Huang F, Wang Y, Liu Q, Lv Y, Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. //ScienceReports. -2020 Oct 15. -№.10(1). -P.17401. doi: 10.1038/s41598-020-74596-7.

493. Xu X, Wei W, Jiang W, Song Q, Chen Y, Li Y, Zhao Y, Sun H, Yang X. Association of folate intake with cardiovascular-disease mortality and all-cause mortality among people at high risk of cardiovascular-disease. //Clin Nutr. -2022 Jan. -41(1). -P.246-254. doi: 10.1016/j.clnu.2021.11.007.

494. Xu, J.; Wang, X.; Meng, F.; Zhao, T.; Tang, T.; Wu, W.; Wang, W. The role of obstructive sleep apnea on the prognosis of pulmonary embolism: A systemic review and meta-analysis. //Sleep Breath. -2020. -№.24. -P.1–8.

495. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. //Biomed J. 2020 Oct. -№.43(5). -P.399-413. doi: 10.1016/j.bj.2020.08.007. Epub -2020 Aug 24. PMID: 33032965; PMCID: PMC7443638.

496. Yang F., Qi X., Gao Z., Yang X., Zheng X., Duan C., Zheng J. Homocysteine injures vascular endothelial cells by inhibiting mitochondrial activity. //Exp. Ther. Med. -2016. -№.12. -P.2247–2252. doi: 10.3892/etm.2016.3564.

497. Yang Q, Lu Y, Deng Y, Xu J, Zhang X. Homocysteine level is positively and independently associated with serum creatinine and urea nitrogen levels in old male patients with hypertension. // Sci Rep. -2020 Oct 22. -№.10(1). -P.18050. doi: 10.1038/s41598-020-75073-x.

498. Yang Q., He G.-W. Imbalance of homocysteine and H₂S: Significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury. //Oxidative Med. Cell. Longev. -2019. -№7629673. doi: 10.1155/2019/7629673.

499. Yang X, Hu R, Wang Z, Hou Y, Song G. Associations Between Serum Folate Level and HOMA-IR in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. // Diabetes Metab Syndr Obes. -2023 May 19. -№16. -P.1481-1491. doi: 10.2147/DMSO.S409291.

500. Ye S. Homocysteine. In: Gellman M.D. // Encyclopedia of Behavioral Medicine. -2020. -№.3. -P.43-54.

501. Yu J, Zhang LL, Wu XP, Zhao R, Meng ZX, Wang K, Wang B, Wang H, Shi ZL, Li GX. Homocysteine inhibits the viability and migration ability of human umbilical vein endothelial cells by downregulating the expression of vascular endothelial growth factor. //Exp Ther Med. -2019 Nov. -№.18(5). -P.3913-3919. doi: 10.3892/etm.2019.8043. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31641378; PMCID: PMC6796377.

502. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. // Microvascular Research. -2018. -№.119. -P.7–12. doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.012.

503. Zafiraki VK, Namitokov AM, Skaletsky KV, Kosmacheva ED, Shulzhenko LV, Ramazanov JM, Omarov AA, Pershukov IV. [The Phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Frequent Exacerbations in the Aspect of Long-term Percutaneous Coronary Intervention Results]. // Kardiologiya. -2017 Mar. -№.57(3). -P.51-57. Russian. PMID: 28762936.

504. Zaid, M., Miura K., Okayama A. Associations of high-density lipoprotein particle and high density lipoprotein cholesterol with alcohol intake, smoking, and body mass index: The INTERLIPID study // Circ J. - 2018; Vol. 82. -P.2557–2565.

505. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. //CurrentMedical Chemistry. - 2019. -№.26(16). -P.2948-2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949.

506. Zemer-Wassercug N, Haim M, Leshem-Lev D, Orvin KL, Vaduganathan M, Gutstein A, Kadmon E, Mager A, Kornowski R, Lev EI. The effect of dabigatran and rivaroxaban on platelet reactivity and inflammatory markers. // J Thromb Thrombolysis. -2015. -№.40(3). -P.340–346. doi: 10.1007/s11239-015-1245-z.

507. Zhang B, Dong H, Xu Y, Xu D, Sun H, Han L. Associations of dietary folate, vitamin B6 and B12 intake with cardiovascular outcomes in 115664 participants: a large UK population-based cohort. // *Eur J Clin Nutr.* -2023 Mar. - №.77(3). -P.299-307. doi: 10.1038/s41430-022-01206-2.

508. Zhang Z, Wang J, Guo M, et al. Air quality improvement during 2010 Asian games on blood coagulability in COPD patients. // *Environ Sci Pollut Res Int.* -2016. -23(7). -P.6631-6638

509. Zhang Z., Wei C., Zhou Y., Yan T., Wang Z., Li W., Zhao L. Homocysteine induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Oxid. Med. //Cell. Longev.* -2017. -P.5736506. doi: 10.1155/2017/5736506.

510. Zhang, S., Taylor, A.K., Huang, X. et al. Venous thromboembolism laboratory testing (factor V Leiden and factor II c.*97G>A), 2018 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). // *Genet -Med* 20. -2018. -P.1489–1498. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0322-z>

511. Zhao, J.; Chen, H.; Liu, N.; Chen, J.; Gu, Y.; Chen, J.; Yang, K. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* -2017. -№.26. -P.2695–2699.

512. Zhou C, Guang Y, Luo Y, Ge H, Wei H, Liu H, Zhang J, Pan P, Zhang J, Peng L, Aili A, Liu Y, Pu J, Zhong X, Wang Y, Yi Q, Zhou H; MAGNET AECOPD Registry Investigators. Superior Predictive Value of D-Dimer to the Padua Prediction Score for Venous Thromboembolism in Inpatients with AECOPD: A Multicenter Cohort Study. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* -2022 Oct 21. -№.17. -P.2711-2722. doi: 10.2147/COPD.S380418

513. Zhou F, Liu C, Ye L, Wang Y, Shao Y, Zhang G, Duan Z, Chen J, Kuang J, Li J, Song Y, Liu L, Zalloua P, Wang X, Xu X, Zhang C. The Relative Contribution of Plasma Homocysteine Levels vs. Traditional Risk Factors to the First Stroke: A Nested Case-Control Study in Rural China. // *Front Med*

(Lausanne). -2022 Jan 20. -№.8. -P.727418. doi: 10.3389/fmed.2021.727418. PMID: 35127734; PMCID: PMC8811122.

514. Zhou M, Wang H, Zeng X, et al.. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. // *Lancet* -2019. -№.394. -P.1145–58. 10.1016/S0140-6736(19)30427-1

515. Zhu B, Wang Y, Ming J, et al.. Disease burden of COPD in China: a systematic review. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* -2018. -№.13. -P.1353–64. 10.2147/COPD.S161555

516. Zhu J., Ren A., Hao L. et al. Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non- syndromic cleft lip and palate risk in China // *Amer. J. Med. Genet.* – 2016. – v. 140A. – P. 551-557.

517. Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation. // 2010–2017. *Pharmacotherapy.* -2018. -№.38. -P.907–920.

518. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Coagulation dysfunction is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. // *J Med Virol.* -2021. -93(2). -P.962-972.

519. Zinellu A, Zinellu E, Pau MC, Fois AG, Mellino S, Piras B, Scano V, Fois SS, Mangoni AA, Carru C, Pirina P. A systematic review and meta-analysis of homocysteine concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. // *Clin Exp Med.* -2023 Jul. -№23(3). -P.751-758. doi: 10.1007/s10238-022-00833-0.

520. Zinellu A, Zinellu E, Sotgiu E, Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Piras B, Sotgia S, Mangoni AA, Carru C, Pirina P. Systemic transsulfuration pathway thiol concentrations in chronic obstructive pulmonary disease patients. // *Eur J Clin Invest.* -2020. -№.7. -P.13267.

521. Zöller B., Svensson P.J., Dahlbäck B., Lind-Hallden C., Hallden C., Elf J. Genetic risk factors for venous thromboembolism. // *Expert Review of Hematology.* -2020. -Vol.13(9), -P. 971-981.

Система балльной оценки ISTH (Международного общества по тромбозу и гемостазу)

Клиническая оценка риска	
Имеются ли у пациента заболевания, которые могут привести к развитию ДВС?	
↓	
Продолжить алгоритм, только если имеется	
Провести исследование глобальной коагуляционной функции	
Система оценки результатов глобальных коагуляционных тестов	<input type="checkbox"/>
• Уровень тромбоцитов > 100 x 10 ⁹ /л = 0; < 100 x 10 ⁹ /л = 1; < 50 x 10 ⁹ /л = 2	<input type="checkbox"/>
• Повышение уровня продуктов деградации фибрина (например D-димера) Норма – 0, умеренное повышение – 2, значительное повышение – 3	<input type="checkbox"/>
• Удлинение протромбинового времени (ПВ) < 3 сек = 0, > 3 но < 6 сек = 1, > 6 сек = 2	<input type="checkbox"/>
• Концентрация фибриногена > 1,0 г/л = 0, < 1,0 г/л = 1	<input type="checkbox"/>
Сумма баллов	<input type="checkbox"/>

Примечание.

Сумма баллов 3 и более баллов соответствует высокому риску развития неявного ДВС-синдрома.

