



## FII GENI G20210A POLIMORFIZMINING PASTKI OYOQLARNING OG'IR SHIKASTLANISHLARI BO'LGAN BEMORLARDA POSTTRAUMATIK DAVRDA TROMBOEMBOLIK ASORATLAR RIVOJLANISHIGA TA'SIRI

**Temurov Alisher Akmaljon o'g'li**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti. Samarqand, O'zbekiston

**Annotatsiya.** Politravmada yuqori letallik muammosi o'z dolzarbligini saqlab qolmoqda, hatto ixtisoslashtirilgan tibbiyot muassasalari sharoitida ham 15-24% darajasida ko'rsatkichlarni namoyish etmoqda. Yordam ko'rsatish va shokka qarshi terapiyani tashkil etishni takomillashtirish politravmadan keyingi erta davrda o'limni kamaytirishga olib keldi, ammo bu kechki asoratlar bilan bog'liq o'limning nisbiy ulushini oshirish bilan birga keladi. Politravma bilan og'rigan bemorlarda venoz trombozlarning rivojlanishi kechki asoratlardan biri sifatida tomirlarning to'g'ridan-to'g'ri shikastlanishi, uzoq muddatli immobilizatsiya, gemostaz tizimidagi sezilarli buzilishlar va jarrohlik operatsiyalari kabi omillar majmuasi bilan bog'liq. Asosiy omillar bilan bir qatorda, olimlar organizmning giperkoagulyatsion fonining yomonlashishiga olib keladigan genetik omillarni ham ko'rib chiqadilar. Shunday noxush mutatsiyalardan biri qon plazmasidagi FII (G20210A) omilining polimorfizmi hisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** Genlar polimorfizmi, protrombin, venoz tromboz, mexanik jarohat, pastki oyoq-qo'llar.

---

## THE INFLUENCE OF FII GENE G20210A POLYMORPHISM ON THE FREQUENCY OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN THE POST-TRAUMATIC PERIOD IN PATIENTS WITH SEVERE LOWER LIMB INJURIES

**Temurov Alisher Akmaljon ugli**

Samarkand State Medical University. Samarkand, Uzbekistan

**Abstract.** The problem of high mortality in polytrauma remains relevant, showing indicators of 15-24% even in specialized medical institutions. Improving the organization of assistance and anti-shock therapy has led to a decrease in mortality in the early period after polytrauma, however, this is accompanied by an increase in the relative proportion of fatal outcomes associated with late complications. The development of venous thromboses in patients with polytrauma, as one of the late complications, is due to a complex of factors, including direct vascular damage, prolonged immobilization, pronounced disorders in the hemostasis system, and surgical operations. Along with the main factors, scientists also consider genetic factors that lead to the deterioration of the body's hypercoagulation background. One such unfavorable mutation is the polymorphism of blood plasma factor FII (G20210A).

**Keywords:** Gene polymorphism, prothrombin, venous thrombosis, mechanical trauma, lower limbs.

---

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G20210A ГЕНА FII НА ЧАСТОТУ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Темуров Алишер Акмалжон угли**

Самаркандский государственный медицинский университет. Самарканд, Узбекистан

**Аннотация.** Проблема высокой летальности при политравме сохраняет свою актуальность, демонстрируя показатели на уровне 15–24% даже в условиях специализированных медицинских учреждений. Совершенствование организации помощи и противошоковой терапии привело к снижению летальности в раннем периоде после политравмы, однако это сопровождается ростом относительной доли летальных исходов, связанных с поздними осложнениями. Развитие венозных тромбозов у пациентов с политравмой, как один из поздних осложнений, обусловлено комплексом факторов, включая прямое повреждение сосудов, длительную иммобилизацию, выраженные нарушения в системе гемостаза и хирургические операции. Наряду с основными факторами ученые рассматривают и генетические факторы, приводящие к ухудшению гиперкоагуляционного фона организма. Одним из таких неблагоприятных мутаций является полиморфизм фактора FII (G20210A) плазмы крови.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, протромбин, венозный тромбоз, механическая травма, нижние конечности.

**Актуальность.** Отдельные виды полиморфизма гена протромбина связывают с повышенным риском тромботических осложнений. Так, замена гуанина на аденин в положении 20210 нуклеотидной цепи гена протромбина (G20210A) приводит к избыточному (в 1,5-2 раза) синтезу II фактора свертывания. Повышенное содержание в крови протромбина естественным образом увеличивает потенциальный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [6, 7, 8]. Тромбофилия, связанная с протромбином, является второй по распространенности генетической формой тромбофилии, встречающейся примерно у 1,7-3% населения Европы и США в целом [9]. Интронная замена G20210A в гене FII расположена ниже кодирующей последовательности, в 3'-нетранслируемой области (3'-НТО). Она находится в функциональной области, которая обуславливает созревание матричных РНК. Данный вариант повышает эффективность процессинга и созревания, что приводит к накоплению зрелой мРНК в цитоплазме и увеличению синтеза белка [10]. Мутация протромбина G20210A предрасполагает к развитию ВТЭ либо за счет усиления генерации тромбина, либо путем ингибирования инактивации фактора Va АПС (активированным протеином С), что косвенно создает резистентность к АПС [11, 12].

В последних исследованиях были сделаны новые открытия в изучении патогенеза мутации гена протромбина. Например, с помощью полногеномного ассоциативного анализа и полноэкзомного секвенирования (WES) Mulder et al. [13] обнаружили, что замена остатка аргинина в позиции 541 на триптофан придает протромбину устойчивость к антитромбину. Основываясь на этих данных, Wu et al. [14] обнаружили, что мутация сопровождается снижением прокоагулянтной активности протромбина. Наличие гетерозиготности увеличивает риск возникновения первого ВТЭ приблизительно в три раза, хотя его наличие не свидетельствует о каком-либо повышенном риске повторного ВТЭ [15]. У гетерозиготных носителей мутации протромбина G20210A наблюдается повышенный риск развития ВТЭ с относительным риском (ОР) от 2 до 3, который в целом несколько ниже, чем риск, связанный с лейденской мутацией (FVL) [16, 17, 18]. У гомозиготных лиц риск пока четко не определен, однако в недавнем исследовании был показан ОР (отношение рисков), равный 5 (95% ДИ 2,1–11,92), по сравнению с лицами без мутации [19]. С другой стороны, носители мутации протромбина G20210A имеют повышенный риск развития изолированной ТЭЛА и более тяжелых клинических проявлений по сравнению с носителями лейденской мутации или лицами без тромбофилии [20].

Несмотря на то, что травма признана независимым и значимым фактором риска тромбоэмболических осложнений, вопрос о влиянии генетической предрасположенности к тромбофилии остаётся малоизученным. Отсутствие рекомендаций по соответствующему обследованию пациентов и недостаток данных определили актуальность нашего исследования.

**Цель.** Анализ роли полиморфизма G20210A гена фактора FII плазмы крови в развитии тромбоэмболий при тяжелых травмах нижних конечностей.

**Материалы и методы.** В исследование включены 96 пациентов с тяжелыми травмами нижних конечностей (Injury Severity Score, ISS >20) и 57 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту (35±9.8 vs 37±8.8 лет) и полу (69.8% мужчин). Критерии исключения: возраст за пределами 18-50 лет, травма легкой степени тяжести (ISS <20) и давность травмы более 7 суток. Все участники основной группы на момент включения не имели признаков тромбоза.

В соответствии с протоколом исследования, для верификации венозных тромбозомболических осложнений в течение первого месяца после травмы применялось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, которое дополняло программу стандартного клинико-лабораторного обследования.

Все молекулярно-генетические анализы выполнены в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РНПМЦ гематологии МЗ РУз. Забор периферической венозной крови осуществляли в вакуумные пробирки типа Vacutainer с ЭДТА-К3 (Becton Dickinson International, США). Оценку концентрации и чистоты ДНК выполняли на спектрофотометрической системе NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, США); все проанализированные образцы демонстрировали оптимальное соотношение абсорбции A260/280 в диапазоне 1,7-1,8.

Детекцию и анализ полиморфизма осуществляли методом ПЦР в реальном времени с флуоресцентной детекцией на амплификаторах Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия) и CFX96 (Biorad, США) с применением коммерческого тест-набора фирмы Литех (Москва).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ OpenEpi 2009 (версия 9.2). Для оценки ассоциаций между генетическими полиморфизмами и риском развития тромбозомболических осложнений рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Статистически значимыми считались ассоциации, при которых доверительный интервал не включал единицу: значения OR > 1 интерпретировались как фактор риска, OR < 1 – как протективный фактор. Уровень статистической значимости устанавливали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В ходе исследования распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера G20210A гена FII плазмы крови в группах пациентов и контроля соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о репрезентативности выборок. Фактическое распределение генотипов (G/G — 98%; G/A — 2%; A/A — 0%) не имело статистически значимых отклонений от ожидаемых значений (98%; 1,9%; 0,1% соответственно), несмотря на отсутствие носителей аллели A/A в наблюдаемом распределении ( $\chi^2=0,01$ ;  $P=0,9$ ) (табл. 1).

**Таблица 1**

**Теоретическая и фактическая частоты распределения генотипов полиморфизма гена FII (G20210A) в группах больных с тяжелыми травмами нижней конечности**

Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	D	P
	фактическая	теоретическая			
G/G	0,98	0,98	0,000		0,9
G/A	0,02	0,019	0,000	-0,053	
A/A	0,00	0,001	0,010		
<b>Всего</b>	1,0	1,0	0,01		

При молекулярно-генетическом исследовании условно здоровых людей контрольной группы не было обнаружено ни одного человека с мутантным геном ни в гомозиготной, ни в гетерозиготной форме (табл. 3). Такая низкая распространенность мутантного гена среди популяции подтверждается и литературными данными [21].

Наблюдаемое в выборках распределение генотипов (С/С, С/Т, Т/Т) находилось в равновесии Харди – Вайнберга. Это подтверждает репрезентативность выборок и высокое качество проведенного генотипирования, исключающее систематические ошибки.

Тем временем, анализ гетерозиготности (D) данного локуса для рассматриваемой выборки основной группы отметился незначительным избытком гетерозигот по сравнению с теоретическим распределением Харди-Вайнберга ( $D = -0.053$ ) (табл. 1).

**Таблица 2**

**Распределения SNP полиморфизма гена FII (G20210A) в группах больных с тяжелыми травмами нижней конечности и контроля**

Группы	G	A	G/G		G/A		A/A	
	%	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=96)	99,0	1,0	94	97,9	2	2,1	0	0,0
ТГВ + (n=21)	97,6	2,4	20	95,2	1	4,8	0	0,0
ТГВ - (n=75)	99,3	0,7	74	98,7	1	1,3	0	0,0
Контрольная группа, n=57	100,0	0,0	57	100,0	0	0,0	0	0,0

Контрольные ультразвуковые исследования, проведенные в течение последующего месяца, показали, что тромбозы вен нижних конечностей различной локализации развились у 21 пациента (21,9%) основной группы. В то же время в группе здоровых добровольцев ни в одном случае признаков тромбоза зафиксировано не было (табл. 2). Распределение мутантного гена в основной группе было следующим: гетерозиготная форма зафиксирована у двух пациентов, один из которых входил в подгруппу с тромбозами (что составило 4,8% от этой подгруппы), а другой — в подгруппу без тромбозов. Выбор месячного интервала для диагностики травматических тромбозов глубоких вен обусловлен динамикой патологического процесса. Несмотря на немедленную активацию системы гемостаза после травмы, для формирования клинически значимого тромба требуется время — от нескольких дней до недель. Поскольку литературные источники указывают на максимальный риск в интервале 2–30 суток, обследование по истечении одного месяца является оптимальным для верификации тромбозов, непосредственно связанных с травмой, но ещё не подвергшихся полному лизису.

**Таблица 3**

**Различия в частоте встречаемости полиморфного локуса FII (G20210A) в контрольной группе и в основной группе больных с тяжелыми травмами нижней конечности**

<b>ГП (G20210A)</b>	<b>ОГ n=96</b>	<b>КГ n=57</b>	$\chi^2$	<b>P</b>
<b>G</b>	186	114	1,2	0,3
<b>A</b>	2	0		
<b>G/G</b>	94	57	2,3	0,1
<b>G/A</b>	2	0	1,2	0,1
<b>A/A</b>	0	0		

Таблица 4

**Частота встречаемости полиморфного локуса ГП (G20210A) в группе больных с тяжелыми травмами нижней конечности с и без тромбоза**

<b>ГП (G20210A)</b>	<b>ТГВ +</b>	<b>ТГВ -</b>	$\chi^2$	<b>P</b>	<b>RR</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>G</b>	39	149	1,0	0,3	3,7	3,8	0,2337- 62,45
<b>A</b>	1	1					
<b>G/G</b>	20	74	0,9	0,3	0,2	0,3	0,0161- 4,513
<b>G/A</b>	1	1	0,9	0,3	3,5	3,7	0,221- 61,78
<b>A/A</b>	0	0					

При сравнении подгрупп основной группы с тромбозами и без них, несмотря на отсутствие гомозиготного варианта, можно заметить значительную роль аллели А в сравнении с аллелем G в полиморфизме G20210A гена протромбина в качестве усилителя риска тромбообразования (табл. 4). Мутантный аллель А в основной группе чаще встречается у пациентов с тромбозами, чем без тромбозов (2,4% против 0,7% соответственно). Такая разница прослеживается также при расчете коэффициента соотношения шансов, который подтверждает, что риск развития ТГВНК увеличивается почти в 4 раза среди носителей аллели А основной группы с тяжелыми механическими травмами нижних конечностей (OR=3,8; 95%CI:0,2337- 62,45). Результаты убедительно свидетельствуют, что аллель А на данном локусе является важным фактором в развитии ТГВНК при тяжелых повреждениях нижних конечностей.

Аналогичную тенденцию можно наблюдать также и относительно гетерозиготного генотипа G/A среди пациентов основной группы. Среди пациентов с тромбозами генотип G/A встречался в 4,8% случаях, тогда как этот же генотип встречался всего лишь у 1,3% пациентов без тромбозов основной группы (табл. 2). Риск развития ТГВ у этих пациентов был в 3,7 раза больше, чем у пациентов с гомозиготным генотипом дикого аллеля G/G (OR=3,7; 95%CI:0,221- 61,78). Это еще раз подчеркивает прямую корреляцию между наличием генотипа G/G и относительно низким риском развития ТГВ.

Из-за отсутствия гомозиготного варианта А/А не удалось определить роль данного генотипа в патофизиологии образования тромбоэмболических осложнений тяжелых механических повреждений нижней конечностей.

Следует учитывать, что все пациенты основной группы имели тяжёлые механические повреждения нижних конечностей (ISS <20), перенесли хирургическое

вмешательство и находились в условиях иммобилизации, что само по себе является мощным пусковым фактором активации коагуляционного каскада и тромбообразования. В таких условиях влияние единичных генетических вариаций, в частности полиморфизма FII (G20210A), может нивелироваться сильным воздействием приобретённых факторов риска.

Результаты исследования демонстрируют выраженную ассоциацию аллеля А и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма G20210A гена протромбина с венозным тромбозом в основной группе, в то время как его отсутствие в контрольной группе исключает самостоятельную роль полиморфизма без провоцирующих факторов. Ключевым патофизиологическим звеном, объясняющим эту ассоциацию, является травма, которая запускает активацию гемостаза у генетически предрасположенных носителей аллеля А, что подтверждает их повышенный риск тромбообразования при наличии внешних триггеров.

**Заключение.** Результаты данного исследования демонстрируют значительную роль изученного мутантного локуса гена FII (G20210A) в развитии и ухудшении гиперкоагуляционного состояния у пациентов с тяжелыми механическими травмами нижних конечностей. Коэффициент соотношения шансов иллюстрирует почти 4-х кратное увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений при носительстве неблагоприятного аллеля. Считается целесообразным проводить генотипирование полиморфизма FII (G20210A) не отдельно, а в комплексе с анализами других генов, участвующих в формировании сбалансированной системы гемостаза. А также для окончательной оценки вклада данного варианта необходимы большие мультицентровые исследования. Благодаря такому патогенетическому обоснованию, данный метод обеспечивает более точное выявление пациентов с генетической склонностью к тромбозам, что особенно актуально для лиц с семейным анамнезом сердечно-сосудистой патологии и тромбоэмболий.

Следовательно, полученные данные обосновывают целесообразность внедрения комплексного тестирования генетических маркеров системы гемостаза. Такой подход служит основой для своевременной оценки риска и индивидуализации профилактических мероприятий против тромбоэмболических осложнений при тяжелых механических травмах ног.

### Список литературы

1. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения // Политравма. 2015. № 1. С. 6-15.
2. Pfeifer R, Pape HC. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients. *Chirurg*. 2016; 87(2): 165-175.
3. Соколов В.А., Бялик Е.И., Щеткин В.А., Шарипов И.А., Клопов Л.Г. Опыт организации и работы отделения сочетанной травмы // Политравма. 2006. № 3. С. 9-14.
4. Van Hensbroek P.B., Haverlag R., Ponsen K.J., et al. Prevention of thrombosis in traumatology // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 2007. - Vol. 151, N. 4. - P. 234-239.
5. Lippi G., Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over // *SeminThromb Hemost.* - 2008. - Vol. 34, N. 8. - P. 747-761.
6. Николаев К.Н., Капустин С.И., Зубрицкий В.Ф., Колтович А.П., Варданян А.В., and Ивченко Д.Р.. "Значение диагностики наследственных тромбофилий при боевой огнестрельной травме" *Политравма*, no. 2, 2017, pp. 57-64.
7. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004 Mar 30; 109(12 Suppl 1):14-8.

8. Hosseini S, Kalantar E, Hosseini MS, Tabibian S, Shamsizadeh M, Dorgalaleh A. Genetic risk factors in patients with deep venous thrombosis, a retrospective case control study on Iranian population. *Thromb J.* 2015 Nov 10;13:35.
9. Miranda-Vilela AL. Role of polymorphisms in factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydro-folate reductase (MTHFR) and cystathionine-synthase (CBS) genes as risk factors for thrombophilias. *Mini Rev Med Chem.* 2012 Sep 1;12(10):997-1006.
10. Kujovich JL. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006. Prothrombin-related thrombophilia.
11. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated with Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698–3703.
12. Ровенских Денис Николаевич, Максимов Владимир Николаевич, Татарникова Нина Павловна, Усов Станислав Александрович, and Воевода Михаил Иванович. "Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей" *Сибирский научный медицинский журнал*, vol. 32, no. 4, 2012, pp. 90-94..
13. Орадова Аксолтан Шыхдурдыевна. "Молекулярно-генетические механизмы тромбофилии: обзор ключевых маркеров и их функциональной значимости" *Medicine, Science and Education*, no. 2, 2025, 122-129.
14. Mulder R, Lisman T, Meijers JCM, Huntington JA, Mulder AB, Meijer K. Linkage analysis combined with whole-exome sequencing identifies a novel prothrombin (*F2*) gene mutation in a Dutch Caucasian family with unexplained thrombosis. *Haematologica.* 2020 Jul;105(7):e370-e372.
15. Wu X, Dai J, Xu X, Li F, Li L, Lu Y, Xu Q, Ding Q, Wu W, Wang X. Prothrombin Arg541Trp Mutation Leads to Defective PC (Protein C) Pathway Activation and Constitutes a Novel Genetic Risk Factor for Venous Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Feb;40(2):483-494.
16. Mannucci P.M., Franchini M. Classic Thrombophilic Gene Variants. *Thromb. Haemost.* 2015;114:885–889.
17. Голубев Г.Ш., Сасько С.С., Бачурин С.С., and Березовский Д.П.. "Стратификация факторов риска развития тромбоемболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля" *Медицинский вестник Юга России*, no. 3, 2018, pp. 17-28.
18. Shemesh A, Hoffman R, Nadir Y, et al. Clinical significance of prothrombin G20210A mutation in homozygous patients. *Am J Hematol.* 2017;92(10):E618 E620.
19. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ.* 2014;349:g4387.
20. Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Antonijevic N, Djordjevic V, Mikovic D, Mandic V, Rakicevic L, Radojkovic D. Type and location of venous thromboembolism in carriers of Factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation versus patients with no mutation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010 Feb;16(1):66-70.
21. Vazquez F, Rodger M, Carrier M, Le Gal G, Reny JL, Sofi F, Mueller T, Nagpal S, Jetty P, Gandara E. Prothrombin G20210A mutation and lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Aug;50(2):232-40. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.033. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26092622.