

ISSN: 2181-4007

www.tnmu.uz

THE JOURNAL

OF HUMANITIES & NATURAL SCIENCES

GUMANITAR VA TABIIY FANLAR JURNALI

ISSUE 5
VOLUME I

2023



Informing scientific practices around the world through research and development



TIBBIYOT
NASHRIYOTI
MATBAA UYI

**Gumanitar va
tabiiy fanlar
jurnali**



**Journal of
humanities &
natural sciences**

ЖУРНАЛ ГУМАНИТАРНЫХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

ISSN: 2181-4007 (print)

№ 5 (11), 2023. Vol. 1

Jurnal O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Administratsiyasi huzuridagi Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi tomonidan ro'yxatdan o'tkazilgan (guvohnoma № 040226).

Jurnal O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan 2023 yil 1 iyundan tibbiyot fanlari bo'yicha dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlar ro'yxatiga kiritilgan (2023 yildagi 01-07/710/1-sonli xat).

Журнал зарегистрирован Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан (свидетельство № 040226).

Журнал включен в перечень научных изданий, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам с 1 июня 2023 года Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан (письмо № 01-07/710/1 от 2023).

TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI
O'zbekiston Respublikasi. Toshkent shaxri. Olmazor tumani. Farobiy ko'chasi - 2. 100109
Tel.: (+998-91) 164-24-40, (+998-71) 214-90-164,
websayt: www.tmmu.uz, e-mail: asmehrid@gmail.com

TAHRIRIYAT JAMOASI

BOSH MUHARRIR:

D.Sc., professor
Gaybullayev Asilbek Asadovich

TAHRIRIYAT RAISI:

D.Sc., professor
Madazimov Madamin Muminovich

BOSH MUHARRIR O'RINBOSARI

D.Sc., professor
Teshayev Oktyabr Ruxillayevich

MA'SUL KOTIB

Niyazova Zebiniso Anvarovna, Ph.D
Xegay Lyubov Nikolaevna, t.f.n.

TAHRIRIYAT HAY'ATI A'ZOLARI

D.Sc., professor Pavalkis Dainius (Litva)	t.f.f.d., dotsent Iskandarov Sherzod Abdig'anievich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Megalhayz Tereza (Portugaliya)	t.f.n., dotsent Kadomseva Larisa Viktorovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Syed Naqi Abbas (Hindiston)	Ph.D., dotsent Karimdjanova Guzal Akmaljanovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Ayji Mano (Yaponiya)	Ph.D., professor Akramova Nozima Akramovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Yusupov Azamat Farxadovich (O'zbekiston)	Ph.D., professor Gaybullayev Elbek Azizbekovich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Gavrilova Tatyana Valeryevna (Rossiya)	Ph.D., dotsent Iriskulova Elmira Uraimkulovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Karimova Muyassar Xamitovna (O'zbekiston)	Ph.D., dotsent Abdullayeva Shakhlo Kurbanburiyevna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Ruziev Sherzod Ibodullaevich (O'zbekiston)	f-m.f.n., dotsent Bazarbaev Muratali Irisalievich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Nazarov Azadbek Axmedovich (O'zbekiston)	f.f.n., dotsent Oltiev Temir Jonimboevich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Muftaydinov Kiyomidin Xamdamovich (O'zbekiston)	Ph.D., dotsent Ergashev Jamol Djuraboyevich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Nikonova Lyudmila Ivanovna (Rossiya)	Ph.D., dotsent Xalillaev Adilbek Kurambaevich
D.Sc., dotsent Zufarov Aziz Alimjanovich (O'zbekiston)	Ph.D. Nuraliev Farid Nekkadamovich
D.Sc., dotsent Salaxiddinov Kamoliddin Zuxriddinovich (O'zbekiston)	t.f.n. Muftaydinova Shaxnoza Kiyomiddinovna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Baxronova Dilrabo Keldiyorovna (O'zbekiston)	Ph.D. Turamuratova Iroda Ilxombaevna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Usmanova Durdona Djurabaevna (O'zbekiston)	Ph.D. Ismailova Jadida Axmedjanovna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Omonova Umida Tulkinovna (O'zbekiston)	Ph.D. Abidov Xasanxodja Alisherovich (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Daminova Kamola Maratovna (O'zbekiston)	Ph.D. Jo'raev Abdunazar Xatamnazarovich (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Velázquez Vima Vilchis (Meksika)	Ph.D. Babaraximova Sayyora Boriyevna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent José Ramón González García (Meksika)	Ph.D. Akromov Ulug'bek Sharobiddinovich (O'zbekiston)
D.Sc. Mahkamova Dilbar Kamaldjanovna	Ph.D. Uzbekov Timur Sakenovich (O'zbekiston)
t.f.n., dotsent Daminova Malika Nasirovna (O'zbekiston)	Ph.D. Ismailova Mahfuza Ubaydullaevna (O'zbekiston)

МУНДАРИЖА – ОГЛАВЛЕНИЕ – CONTENTS

Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Ибрагимов М.Н. / Экспериментальная терапия новыми кровезаменителями антиоксидантного действия при термической травме.....	6
Шевченко Л.И., Хужахмедов Ж.Д., Каримов Х.Я., Рахманбердиева Р.К. / Исследование влияния реоамбрасола на процессы липопероксидации и антиоксидантную систему печени при геморрагическом шоке.....	10
Хужахмедов Ж.Д., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. / Оценка эффективности реоамбрасола на выраженность маркеров гипоксии, активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при нитритной интоксикации.....	13
Давлатова Г.Н., Ассесорова Ю.Ю., Мохаммед Дин Асмо, Нуритдинов А.И., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. / Стратегия генетического обследования больных с гемоглобинопатией и диагностика β-талассемии в Республике Узбекистан.....	17
Исхаков Э.Д., Нигматова М.С., Латипова Н.Р., Ашрабходжаева К.К., Султанова У.А., Арзуметов К.Т., Опанасюк С.А. / Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза взрослых по программе «АТРА-АТО-СТ».....	24
Курязов А.М., Исламов М.С., Махмудова А.Д., Зоиров Ш.Г., Бобоев К.Т. / Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков RS179985 гена CYP2C9 и RS1048943 гена CYP1A1 в развитии гемобластозов.....	27
Зайнутдинова Д.Л., Бабаджанова Ш.А., Эргашева М. / Акушерская клиника беременных с тромбоцитопатиями.....	30
Azimova S.B., Mamadiyarova D.U., Asrarova N.M. / Oziqlantirish turiga qarab quyonlarda homiladorlikning turli davrlarida ferritin miqdorining dinamikasi.....	36
Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Исмоилова З.А., Мадашова А.Г. / Наследственный дефицит фактора XIII – фактор лаки-лоранда.....	39
Бергер И.В., Махмудова А.Д., Мадашева А.Г., Ходжаева Н.Н. / Полиморфизм провоспалительных цитокинов в генезе тромбообразования при тромбофилии и АФС.....	43
Певцов Д.Э., Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А., Кулагина И.И., Шарапова М.А., Лихачева М.В., Кучер М.А., Кулагин А.Д. / Об особенностях производственной деятельности отделения переливания крови университетской клиники.....	47
Баховадинов Б.Б., Кучер М.А., Ашурзода Г.С., Кубиддинов А.Ф., Одиназода А.А., Ашуралиев Н.К. / О частоте встречаемости и методах снижения гемолитических трансфузионных реакций.....	55
Ахрарова Н.К., Курязов А.М., Зоиров Г.З., Махмудова А.Д., Бегулова А.А. / Иммуно тромбоцитопения бўлган беморларда геморрагик синдром билан боғлиқ ошқозон-ичак тизими томонидан юзага келган бузилишлар.....	65
Акбарова Р.К., Сулейманова Д.Н. / Оценка основных факторов патогенеза анемии хронических заболеваний.....	69
Курязов А.М., Казакбаева Х.М., Машарипов О.Х. / Нарушение функции желудочно-кишечного тракта, связанной с приемом иматиниба у больных с хроническим миелолейкозом.....	72
Исламов М.С., Бобоев К.Т., Давлатова Г.Н., Садикова Ш.Э., Алланазарова Б.Р., Бердиева Ш.О., Каракулова А.М., Алимов Т.Р. / Талассемия: этиология, патогенез, лечение и прогноз.....	76
Шокирова Ф.Ж., Бердиева Х.Х., Сулейманова Д.Н. / Сурункали касалликлар анемияси бўлган кексаларда овқатланишни баҳолаш.....	80

РОЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ТРОМБОФИЛИЮ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Бергер Инна Викторовна - PhD
Сабитходжаева Саида Улмасовна, Омонов Мадорбек Ойбек ўгли

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии,
(Ташкент, Узбекистан)

Ташкентская медицинская академия

Резюме. Опасность тромбозов для человека стала широко известна с середины XIX века, и список болезней, в патогенезе которых заложено образование тромбов, включает в себя большинство известных нозологических форм сегодня. **Целью работы** явилось изучение частоты встречаемости и аллельная нагрузка мутаций генов тромбофилии у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В стационарных условиях РСНПМЦ гематологии были обследованы 50 пациентов с хроническими миелополиферативными заболеваниями (ХМПЗ), возрастом менее 50 лет и эпизодами тромбоза

Выводы: Высокая частота носительства мутационных аллелей генов тромбофилии у больных ХМПЗ свидетельствует о возможном участии наследственной детерминанты в развитии тромбозов и исходов основного заболевания.

Ключевые слова: тромбофилия, генетическое обследование, миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, миелофиброз.

MYELOPROLIFERATIV KASALLIKLARDA TROMBOFILİYANI TEST OLISHNING ROLI

Xulosa. Odamlar uchun tromboz xavfi o'n to'qqizinchi asrning o'rtalaridan beri ma'lum bo'ldi va patogenezi tromblar shakllanishi bilan bog'liq kasalliklar ro'yxati bugungi kunda ma'lum bo'lgan nozologik shakllarning aksariyatini o'z ichiga oladi. Ishning maqsadi surunkali miyeloproliferativ kasalliklari bo'lgan bemorlarda trombofiliya genlaridagi mutatsiyalarning paydo bo'lish chastotasi va allel yukini o'rganish edi.

Materiallar va usullar. Surunkali miyeloproliferativ kasalliklari (CMPD), yoshi 50 dan kam bo'lgan va tromboz epizodlari bo'lgan 50 nafar bemor Rossiya milliy gematologiya ilmiy-tibbiyot markazining statsionar sharoitida tekshirildi.

Xulosa: CMPD bilan og'rigan bemorlarda trombofiliya genlarining mutatsion allellarini tashishning yuqori chastota bilan mavjudligi, surunkali tromboz va tromboz epizodlari bilan bog'liq kasalliklar ro'yxatida bugungi kunda ma'lum bo'lgan nozologik shakllarning aksariyatini o'z ichiga oladi. Ishning maqsadi surunkali miyeloproliferativ kasalliklari bo'lgan bemorlarda trombofiliya genlaridagi mutatsiyalarning paydo bo'lish chastotasi va allel yukini o'rganish edi. Tromboz xavfi o'n to'qqizinchi asrning o'rtalaridan beri ma'lum bo'ldi va patogenezi tromblar shakllanishi bilan bog'liq kasalliklar ro'yxati bugungi kunda ma'lum bo'lgan nozologik shakllarning aksariyatini o'z ichiga oladi. Ishning maqsadi surunkali miyeloproliferativ kasalliklari bo'lgan bemorlarda trombofiliya genlaridagi mutatsiyalarning paydo bo'lish chastotasi va allel yukini o'rganish edi.

Термин тромбофилия обычно используется для описания наследственных и/или приобретенных состояний, связанных с повышенной предрасположенностью к тромбозам. Наследственная тромбофилия относится к генетическим нарушениям специфических гемостатических белков. Эти нарушения ассоциированы только с факторами, выявленными в результате лабораторных исследований при оценке степени нарушений системы свертываемости крови, и как правило, не связываются с такими заболева-

ниями наследственных тромбофилий являются вариант гена протромбина F2 (G20210A), вариант фактора F5 Лейдена (G1691A), а также врожденный дефицит протеинов C (PC), S (PS) и антипротромбина (AT). Приобретенные тромбофилии включают антифосфолипидный синдром (АФС), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), миелопролиферативные новообразования (МПН) и наличие мутации гена JAK2 при отсутствии фенотипа МПН. Дефицит антикоагулянтов и профакторов коагулирующих факторов также могут носить приобретенный характер.

Целью работы явилось изучение частоты встречаемости и аллельная нагрузка мутаций генов тромбофилии у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В стационарных условиях РСНПМЦ гематологии были обследованы 50 пациентов с хроническими миелополиферативными заболеваниями (ХМПЗ), возрастом менее 50 лет и эпизодами тромбоза в течении данной госпитализации. Все обследованные были от 18 до 50 лет, 21 мужчина и 29 женщин (соотношение М:Ж –1:1,2).

В качестве регистрируемых данных были зафиксированы следующие характеристики пациента: пол, возраст на момент установления тромбоза, наличие специфических для тромбоза симптомов, а также все лабораторные показатели подтверждающие ХМПЗ. Критериями исключения из исследования были беременность, эндокринные заболевания, другие злокачественные новообразования, легочная и сердечная недостаточности у пациентов.

Основу исследования составили генетические тесты, проводимые методом полимеразной

цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) для изучения мутаций С677Т (Ala22Val) гена *MTHFR*, А66G (Ile22Met) гена *MTRR*, А2756G (Asp919Gly) гена *MTR*, G(-455)А гена *FGB*, G20210А гена *F2*, G1691А (Arg506Gln) гена *F5*, G10976А (Arg353Gln) гена *F7*. Выбор указанных генетических вариантов был обусловлен данными зарубежных источников литературы, где отмечено, что именно они чаще всего встречаются у пациентов с тромбофилиями [2,4]. Однако исследование мутаций данных генов среди больных ХМПЗ с тромбозом в анамнезе ранее не проводилось.

Результаты и их обсуждение. Нозологические группы пациентов с ХМПЗ, включали в себя: Истинную полицитемию (ИП) – 20 пациентов (40%); Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – 21 пациент (42%); Миелофиброз (МФ) – 9 пациентов (18%).

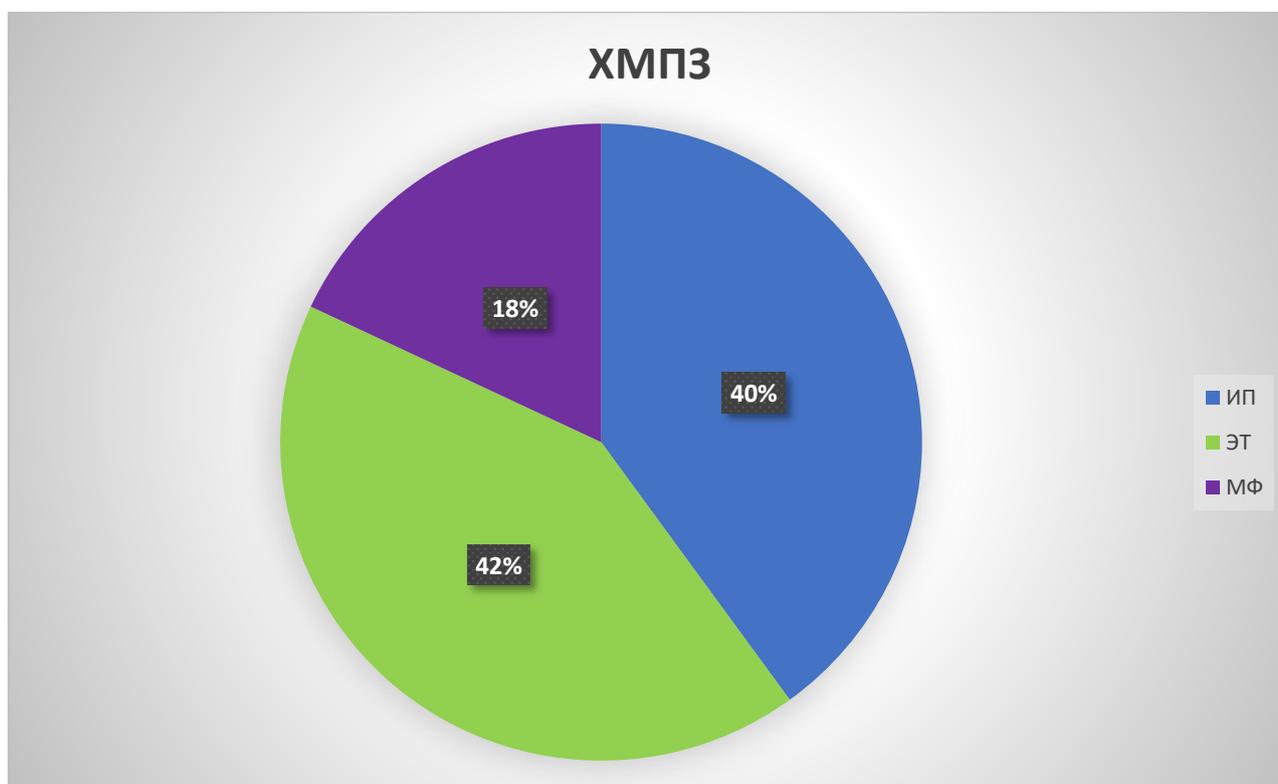


Рис. 1. Распределение пациентов с ХМПЗ по нозологиям

Среди тромботических осложнений у пациентов с ИП преобладали тромботические эпизоды характерные для артериальных сосудов: острые нарушения мозгового кровообращения и микроинсульты перенесли – 5 (10%) пациентов, инфаркт миокарда был диагностирован у 9 (18%) пациентов, значительно реже у пациентов с ИП наблюдались тромбозы глубоких вен – 2 (4%) случая и тромбозы вен сетчатки глаза – 5 (10%) случаев. Проявления тромбофилии у пациентов с ЭТ были представлены в основном веноз-

ными формами тромбоза (тромбоз глубоких вен) – в 75% случаев, а артериальный тромбоз (инфаркт миокарда) наблюдался у 25% обследуемых. У пациентов с МФ в 22% случаях наблюдались острые микронарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в 55,5% - тромбозы глубоких вен, а в 22,5% - инфаркт миокарда.

Всем пациентам было проведено молекулярно - генетическое исследование с целью выявления маркеров тромбофилии. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Анализ частоты встречаемости мутантных аллелей и генотипов маркеров тромбофилии у пациентов с ХМПЗ и тромбозом (n=50)

Генетический вариант	Аллели				Генотипы					
	Норма		Мутация		Нормальная гомозигота		Гетерозигота		Мутантная гомозигота	
C677T (Ala22Val) гена <i>MTHFR</i>	C		T		C/C		C/T		T/T	
	71	71%	29	29%	24	48%	23	46%	3	6%
A66G (Ile22Met) гена <i>MTRR</i>	A		G		A/A		A/G		G/G	
	64	64%	36	36%	23	46%	18	36%	9	18%
A2756G (Asp919Gly) гена <i>MTR</i>	A		G		A/A		A/G		G/G	
	93	93%	7	7%	46	92%	1	2%	3	6%
G(-455)A гена <i>FGB</i>	G		A		GG		GA		AA	
	89	89%	11	11%	41	82%	7	14%	2	4%
G20210A гена <i>F2</i>	G		A		GG		GA		AA	
	97	97%	3	3%	48	96%	1	2%	1	2%
G1691A (Arg506Gln) гена <i>F5</i>	G		A		GG		GA		AA	
	100	100	0	0	50	100%	0	0	0	0
G10976A Arg353Gln) гена <i>F7</i>	G		A		GG		GA		AA	
	90	90%	10	10%	40	80%	10	20%	0	0

Участок кодирующей последовательности ДНК гена *MTHFR*, в котором может происходить замена основания цитозина (C) на тимин (T), находится в положении 677. При нуклеотидной замещение изменяются и биохимические свойства фермента, в котором происходит замена аминокислоты аланина на валин в сайте связывания фолата, что обуславливает генетическую предрасположенность к гипергомоцистеинемии, ишемическим поражениям различных органов, гипертензии, атеросклерозу, тромбозам, различным формам рака и др [3,4,6]. В исследуемой выборке больных ХМПЗ с клиническими признаками тромбозов в анамнезе частота встречаемости нормального аллеля C в положении 677 гена *MTHFR* составила 71%, тогда как мутантного аллеля T – 29%. Частота нормального гомозиготного генотипа в данной выборке больных составила 48% случаев. Гетерозиготный генотип встречался в 46%, а частота мутантного гомозиготного генотипа достигла 6% (мутация Val/Val).

Ген *MTRR* кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза-редуктазу (МСР), играющую важную роль в синтезе белка и участвующую в большом количестве биохимических процессов, связанных с переносом метильной группы. Установлено, что частота встречаемости этого гена в европейской популяции составляет 54% [5]. Анализ мутации гена *MTRR* (A66G) у обследуемых пациентов показал, что частота нормального аллеля A составила 64%, а мутантного аллеля G - 36%. Нормальная гомозигота была обнаружена в 46% обследуемых образцов, мутантная гомозигота G/G - в 18%. Гетерозиготное носительство мутантного аллеля в генотипе A/G подтвердилось в 36% случаев.

Анализ результатов исследования полиморфизма Asp919Gly в гене *MTR* выявил нормальный аллель A в 64% случаев, а встречаемость мутантного аллеля составила 36%. Так как этот ген кодирует цитоплазматический фермент метионин синтазу (альтернативное название – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза) и катализирует повторное метилирование гомоцистеина с образованием метионина, при котором в качестве кофактора выступает кобаламин (предшественник витамина B12) – этот ген может выступать в роли прогностического критерия развития будущих тромботических эпизодов. В проводимом нами исследовании частота нормального гомозиготного генотипа у обследуемых пациентов составила 92%, гетерозиготного носительства – 2%, тогда как мутационный гомозиготный генотип был обнаружен в 6% случаев.

Ген *FGB* кодирует аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена и занимает одно из ведущих мест в регуляции процессов гемостаза. Из фибриногена образуется фибрин – основной компонент тромботического сгустка. Полиморфизм -455 G->A гена *FGB* связан с заменой нуклеотида гуанин (G) на аденин (A) в промоторном участке гена. Вариант A сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромбов. Частота полиморфизма данного гена в европейской популяции достигает 5-10%. Носители варианта A имеют больший риск заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта [6]. Среди обследуемых пациентов с ХМПЗ частота встречаемости нормального

аллеля G в положении 455 составляет 89%, мутационного варианта аллеля A – 11%. Мутантный гомозиготный генотип фиксировался в 4% случаев, а гетерозиготное носительство G (455)A *FGB* встречалось в 14% образцов. При этом частота нормальной гомозиготы составила 82% случаев.

Известно, что нарушение свертываемости крови при наследственной тромбофилии в большинстве случаев вызывается изменениями в генах факторов свертывания крови II и V, обусловленными генетическими маркерами *F2* G20210A, *F5* G1691A, именно они играют главную роль в развитии тромбофилии и ассоциированных с ней заболеваний [3,8]. По исследованиям Gerhardt et al. (2000), у пациентов с наличием в анамнезе венозной тромбоэмболии распространенность фактора V Лейден составила 43,7% [8]. Тем не менее, имеется мнение, что высокая распространенность потенциально вредной мутации среди населения в целом может быть результатом эволюционного отбора. Полиморфизмы ARG506GLN гена *F5* (Лейдена) и G20210A гена *F2* – как предикторы тромботических осложнений у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (в узбекской популяции), имеющих эпизоды тромбоза, привлекли наше внимание тем, что в исследуемой нами группе не было обнаружено ни одного случая мутации гена *F5*, а при анализе с гена *F2* в 97% случаев был выявлен нормальный аллель, и только в 3% – мутационный аллель. Мутационный гомозиготный генотип (AA) гена *F2* встретился лишь в 2% и в 2% случаев было выявлено гетерозиготное носительство, что абсолютно не соответствует мировым литературным данным,

описывающим мутационный статус данных генов тромбофилии.

Далее нами был проведен анализ результатов исследования полиморфизма Arg353Gln гена *F7*. Ген *F7* кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин) – белок, синтезируемый в печени и регулирующий свертывание крови, выступая в качестве активатора факторов свертывания крови X (F10) и IX (F9) в присутствии витамина K [7]. Встречаемость этой мутации в европейской популяции по литературным данным составляет 10 % [6,7]. Маркер ассоциирован со снижением вероятности инфаркта миокарда, даже при наличии ангиографически задокументированного тяжелого коронарного атеросклероза. Гетерозиготы (носители одного аллеля A и одного G, генотип A/G) имеют риск заболевания инфарктом миокарда в 2 раза меньший, чем носители двух аллелей G (генотип G/G) [1]. В нашем исследовании частота нормального аллеля G была выявлена в 90%, а мутационного аллеля A – в 10%. Гомозиготная мутация данного гена не была обнаружена, а вот гетерозиготное носительство (GA) в положении G10976A гена *F7* встречалось 20% случаев. Нормальный гомозиготный генотип был выявлен у 80% обследуемых.

В связи с тем, что тромбофилический статус может быть обусловлен влиянием нескольких полиморфных генов, целесообразным было выяснить наличие сочетания аллельных вариантов изучаемых генов у обследуемых пациентов (таблица 2). Результаты показали, что сочетание аллельных вариантов по 2м генам было отмечено у 29 пациентов с ХМПЗ, что составило 58% случаев. Сочетание по 3м генам одновременно наблюдалось в 8% случаев.

Таблица 2.

Сочетания аллельных вариантов исследуемых генов, встречающихся у больных с ХМПЗ и тромбозами (n=50)

	Обнаруженные сочетания	Больные с вариантным сочетанием генотипов	
		n	%
1	<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i>	5	10
2	<i>MTRR</i> + <i>F2</i>	1	2
3	<i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	5	10
4	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i>	12	24
5	<i>FGB</i> + <i>F7</i>	2	4
6	<i>FGB</i> + <i>MTRR</i>	4	8
7	<i>MTHFR</i> + <i>F7</i> + <i>MTRR</i>	1	2
8	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>FGB</i>	1	2
9	<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i> + <i>F7</i>	1	2
10	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	1	2

Чаще всего в исследуемых комбинациях аллельных вариантов принимали участие следующие гены: *MTRR* – 50% случаев, *MTHFR* – у 42% больных, *FGB* у 26% пациентов и *MTR* – у 12% больных. Полученные данные свидетельствуют

о том, что развитие тромбофилического статуса у больных ХМПЗ обусловлено влиянием аллельных вариантов ряда генов. В связи с вышеуказанным, тестирование с целью выявления наследственной детерминанты риска развития тромбо-

зов у больных ХМПЗ должно проводиться на основе панели, включающей, в том числе, полиморфизмы *MTRR* (A66G), *MTHFR* (C677T) и *FGB* (G455) A.

Заключение. Результаты исследования показали, что лишь 6 (12%) пациентов из 50 не имели никаких изменений в изучаемых генах тромбофилии, тогда как 88% пациентов имели тот или иной вариант носительства мутации, что свидетельствует о высокой вероятности вовлечения наследственного генетического фактора в развитии и течении эпизодов тромбоза у больных ХМПЗ. Поскольку все пациенты исследуемой выборки имели тромбоз в анамнезе, полученные результаты свидетельствуют о том, что генетические мутации и носительство гетерозиготных аллелей могут влиять на течение и исход основного заболевания, в связи с чем для оценки риска тромбоза пациентам с ХМПЗ целесообразно проводить тестирование на наличие генетической предрасположенности и развитию данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Е.Ю., Л.М. Самоходская, А.В. Балацкий, П.И. Макаревич, С.А. Бойцов //Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца/Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 8. С. 32-39.
2. Меликян А.Л., А.Г. Туркина, К.М. Абдулкадыров [и др.] /Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т. 59, № 4. -С. 31-56.;
3. Butt C., Zheng H., Randell E. e.a. Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction // Blood.- 2021.- V.102, N 4.- P. 1558-1559.
4. Duangnapasatit D., E. Rattarittamrong, T. Rattanathammethee/ Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms //Asian Pac J Cancer Prev. - 2015. - Vol.16(12). - P. 5013-5018
5. Mahmoodi B K ¹, J-L P Brouwer, M K Ten Kate, W M Lijfering, N J G M Veeger, A B Mulder, H C Kluin-Nelemans, J Van Der Meer. Venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin J Thromb Haemost. 2018 Jun;8(6):1193-200. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03840.x. Epub 2018 Mar 4.
6. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke // Stroke.- 2020.- V. 34, N 4.- P. 886-891
7. Ramzi M., N. Cohan, M. Yavarian, M.R. Jahromi // Coagulation factor VII gene polymorphisms and cardiovascular diseases in Iranian population / J. Indian College of Cardiology. 2013. Vol. 3, No 1. P. 6-8. DOI: 10.1016/j.jicc.2012.12.004
8. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women // Blood.- 2017.- V. 90, N 5.- P. 1747-1750

ROLE OF TESTING FOR THROMBOPHILIA IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

Summary. *The danger of thrombosis for humans has become widely known since the mid-nineteenth century, and the list of diseases whose pathogenesis involves the formation of blood clots includes most of the known nosological forms today. The purpose of the work was to study the frequency of occurrence and allelic load of mutations in thrombophilia genes in patients with chronic myeloproliferative diseases.*

Materials and methods. *50 patients with chronic myeloproliferative diseases (CMPD), age less than 50 years and episodes of thrombosis were examined in the inpatient conditions of the Russian National Research Medical Center for Hematology.*

Conclusions: *The high frequency of carriage of mutational alleles of thrombophilia genes in patients with CMPD indicates the possible participation of a hereditary determinant in the development of thrombosis and outcomes of the underlying disease*

Key words: *thrombophilia, genetic testing, myeloproliferative diseases, polycythemia vera, essential thrombocytosis, myelofibrosis.*