

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(16)

2016 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.16.
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 200 экз.
Усл. печ. л. 17,25. Уч.-изд. л. 8,7.
Зак. 1408.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н.), В.В. Евсеенко (к.пс.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надзыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклаев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Ф.И. Тодуа (д.м.н., академик НАН Грузии, Тбилиси), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2016

№ 2(16)

2016

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- О.А. Сердюкова, М.Г. Шитикова, О.В. Пархоменко, Е.В. Бредихина**
Современные аспекты патогенеза и клиники атопического дерматита 5
- Е.Н. Сницаренко, С.М. Яковец**
Клинические аспекты гипергомоцистеинемии 12
- Ю.И. Ярец**
Острый и хронический раневой процесс: патогенетические особенности 21

Медико-биологические проблемы

- Л.И. Ляско, Е.В. Воронцова, Ю.З. Артамонова**
Методы коррекции симптомов психической дезадаптации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период 35
- В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров, А.Е. Силин**
Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у пациенток с герминальными мутациями BRCA1, BRCA2 и CHEK2 40
- А.С. Портянко, К.Г. Рукша, П.А. Перевощиков, С.Н. Русак М.Ю. Малько, Ю.В. Горгун**
Экспрессия различных посттрансляционных модификаций С-концевой последовательности α -тубулина при хронических воспалительных заболеваниях кишечника 48
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко, А.В. Воропаева**
Распространенность соматических мутаций генов JAK2 и CALR в группе пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями 56
- А.А. Чешик, И.В. Вейалкин, А.В. Рожко**
Заболеваемость лейкозами в Республике Беларусь 62

Клиническая медицина

- Л.С. Ковальчук, Л.П. Ковальчук**
Медицинский озон в восстановительном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца 70

Reviews and problem articles

- O.A. Serdyukova, M.G. Shitikova, O.V. Parkhomenko, E.V. Bredikhina**
Modern aspects of the pathogenesis and clinics of atopic dermatitis
- E.N. Snitsarenko, S.M. Yakovets**
The clinical aspects of hyperhomocysteinemia
- Y. Yarets**
Acute and chronic wound healing: the peculiarities of pathogenesis

Medical-biological problems

- L. Lyasko, E. Vorontsova, Y. Artamonova**
Correction methods of mental dysadaptation symptoms within liquidators of Chernobyl accident in a long-term period
- V.N. Martinkov, E.A. Nadyrov, A.E. Silin**
Clinico-morphological features of breast cancer in patients with germline BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations
- A. Portyanko, K. Ruksha, P. Peravoshchykay, S. Rusak, M. Malko, J. Gorgun**
Expression of different posttranslational modifications of the C-terminal sequence of α -tubulin in patients with inflammatory bowel diseases
- A. Silin, D. Novik, V. Martinkov, I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropaeva**
The prevalence of JAK2 and CALR somatic gene mutations within the group of patients with chronic myeloproliferative diseases
- A.A. Cheshik, I.V. Veyalkin, A.V. Razhko**
Leukemia incidence rates in the Republic of Belarus

Clinical medicine

- L.S. Kovalchuk, L.P. Kovalchuk**
Medical ozone in the rehabilitative treatment of patients with coronary heart disease

- О.В. Мурашко, О.К. Доронина, Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко**
Анализ показателей цитокинов при лечении кистозных доброкачественных опухолей яичников 78
- Н.А. Некрасова, Е.Л. Товажнянская, Г.В. Галиновская, А.Н. Цуканов**
Некоторые аспекты эндотелиальной дисфункции у пациентов молодого возраста со спондилогенной вертебрально-базилярной недостаточностью 85
- Г.Д. Панасюк, М.Л. Лушик**
Узловая патология у детей Гомельской области по данным скрининга 91
- Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, М.В. Синицын**
Трехлетний анализ клинико-функциональных результатов имплантаций интрастромальных колец MyoRing с применением фемтосекундного лазера у пациентов с кератоконусом 96
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, В.Д. Селькина, М.Г. Русаленко**
Неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы как дополнительные ранние маркеры развития метаболического синдрома 101
- А.В. Селицкий, О.П. Кезля, Д.И. Карпович, Н.Л. Курьян**
Современные возможности и перспективы диагностики сосудистых нарушений при сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломах большеберцовой кости 109

Обмен опытом

- О.В. Готько, Л.А. Державец**
Новые возможности лабораторной оценки риска прогрессирования опухолевого процесса при раке яичников 116
- Л.А. Квиткевич, М.А. Назарова, А.Н. Стожаров, А.Р. Аветисов**
Итоги работы и перспективы развития кафедры радиационной медицины и экологии. К 30-летию катастрофы на Чернобыльской АЭС 124

O.V. Murashko, O.K. Doronina, Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko

The analysis of cytokine indices in the treatment of benign cystic ovarian tumors

N. Nekrasova, E. Tovazhnyanskaya, G. Galinovskaya, A. Tsukanov

Some aspects of endothelial dysfunction within the patients of young age with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency

G.D. Panasyuk, M.L. Luschik

Nodular goiter in children Gomel region according to screening

N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva, M.V. Sinitsyn

The three-year analysis of clinical and functional results of intrastromal MyoRing implantation using femtosecond laser in patients with keratoconus

I.G. Savasteeva, Y.I. Yarets, V.D. Selkina, M.G. Rusalenko

Nonalcoholic fatty liver and pancreas disease as additional early markers of the development of the metabolic syndrome

A.V. Sialitski, O.P. Kezlja, D.I. Karpovich, N.L. Kuryan

Modern opportunities and prospects of diagnosis of vascular disorders of complex segmentary and irregular fractures of tibial bone

Experience exchange

O.V. Gotko, L.A. Derzhavets

New features of laboratory assessment of the risk of tumor progression in ovarian cancer

L.A. Kvitkevich, M.A. Nazarova, A.N. Stozharov, A.R. Avetisov

Work results and development prospects of the department of radiation medicine and ecology. On the 30th anniversary of the Chernobyl disaster

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ JAK2 И CALR В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В результате молекулярно-генетического анализа в общей группе пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями мутация V617F гена *JAK2* выявлена в 73,4±3,0% случаев, значительно чаще встречаясь у пациентов старше 50 лет. Мутации del/ins гена *CALR* выявлены в общей группе в 7,5±1,8% случаев, преобладая у пациентов моложе 50 лет. Суммарная частота всех выявленных мутаций в общей группе пациентов с ХМПЗ составила 80,8±2,7%.

Тестирование мутации V617F гена *JAK2* позволяет осуществлять генетическую верификацию истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и идиопатического миелофиброза в 91%, 54% и 64% случаев соответственно. Включение в тестирование мутаций гена *CALR* позволяют выявлять дополнительно 12% и 14% генетически подтвержденных случаев эссенциальной тромбоцитемии и идиопатического миелофиброза соответственно. Отмечено отсутствие совместного проявления мутаций генов *JAK2* и *CALR*.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз, *JAK2*, *CALR*, полимеразная цепная реакция

Введение

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой группу болезней кроветворной системы, характеризующихся клональной пролиферацией стволовых клеток одной или более линий миелопоэза с патологическим накоплением преимущественно дифференцированных клеточных элементов крови [1, 2]. Указанные заболевания объединяют сходные клинические признаки: гиперклеточность костного мозга, образование очагов экстрамедуллярного кроветворения, накопление зрелых клеток одной или нескольких линий в крови, тромбозы, кровотечения, трансформация в острый миелоидный лейкоз или миелофиброз [3, 4]. В классификации ВОЗ (2008) вместо термина ХМПЗ стал употребляться термин «миелопролиферативные новообразования» (myeloproliferative neoplasms) [5].

ХМПЗ включают в себя восемь нозологических форм, из которых отдельно рассматривается хронический миелолейкоз (ХМЛ), маркером которого является химерный ген *BCR-ABL1* (филадельфийская хромосома Ph) [6]. Из *BCR-ABL1*-негативных ХМПЗ «классическими» считают три заболевания: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Их отличают от «неклассических» ХМПЗ: хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, мастоцитоз и ХМПЗ неклассифицируемые [7].

Молекулярный патогенез Ph-негативных ХМПЗ долгое время оставался неизвестен. С учетом способности к эритропоэтин-независимому росту эритроидных колоний, характерной для 98-100% пациентов с ИП, было высказано предположение о повышенной тирозин-

киназной активности в эритроидных предшественниках [8, 9].

В 2005 году была впервые описана ассоциация мутации V617F гена *JAK2* с ХМПЗ, в том числе ИП, ЭТ и ПМФ [9, 10, 11]. Клональная и рекуррентная мутация, приводящая к замене аминокислоты валина на фенилаланин в JH2 псевдокинажном домене гена Янус-киназы 2 (*JAK2*), была определена у большинства (> 80%) больных ИП [12]. Позже эта мутация также была описана с более низкой частотой при других миелоидных патологиях, включая «неклассические» ХМПЗ и МДС. В то же время мутация *JAK2* V617F не была обнаружена при лимфоидных пролиферативных заболеваниях, в солидных опухолях и при вторичной миелопролиферации [7].

В последние годы показана ассоциация диагноза ЭТ и ПМФ с наличием соматических мутаций со сдвигом рамки считывания в 9 экзоне гена калретикулина (*CALR*) [2]. Тестирование данных мутаций позволяет расширить панель диагностических маркеров ХМПЗ и улучшить диагностику за счет комплексной оценки молекулярных изменений.

Цель данного исследования – дать оценку распространенности соматических мутаций генов *JAK2* и *CALR* в группах пациентов с различными формами ХМПЗ.

Материал и методы исследования

Выявление соматических мутаций генов *JAK2* и *CALR* осуществлялось с использованием в качестве источника ДНК образцов цельной венозной крови. Группа исследования сформирована из числа пациентов, проходивших курс лечения в гематологическом отделении для взрослых ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Образцы материала для исследования отбирались только после получения письменного информированного согласия на исследование по утвержденной форме до проведения курса соответствующего лечения. По каждому пациенту осуществлялся сбор общей и клинической информации. В группу исследования были включены 214 пациентов с медианой возраста 61,0 лет (25% и

75% – 51,0 и 71,0 лет), в том числе 90 пациентов с диагнозом «Истинная полицитемия» (ИП) с медианой возраста 61,5 лет (53,0 и 71,0 лет), 43 пациента с диагнозом «Эссенциальная тромбоцитемия» (ЭТ) – 59,0 лет (46,0 и 65,0 лет) и 81 пациент с диагнозом «Идиопатический миелофиброз» (ИМ) – 64,0 лет (54,0 и 75,0 лет). Группа исследования состояла из 131 пациента женского пола (61,2%) и 83 – мужского (38,8%).

Материалом для исследования являлись образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови посредством набора «Нуклеосорб»-В (Праймтех) в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению. Мутацию V617F гена *JAK2* анализировали методом ARMS-PCR, применяя 4 различных праймера для избирательной амплификации как фрагмента с мутацией, так и фрагмента ДНК с нормальной структурой, а также фрагмента в области экзона 14 для контроля качества амплификации. Мутации del/ins гена *CALR* анализировали методом ПЦР с использованием двух праймеров, фланкирующих 9 экзон. Характеристика используемых праймеров и параметры проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) приведены в таблице 1.

Электрофоретическая детекция продуктов амплификации осуществлялась в 1,7% агарозном геле с окраской бромистым этидием. Примеры электрофоретической детекции приведены на рисунке 1 (Применена цветовая инверсия).

Факты выявленных мутаций подтверждены прямым секвенированием посредством генетического анализатора АВ 3500. Секвенирующую реакцию осуществляли как с прямым, так и с обратным праймером (таблица 1) с использованием реагентов из набора для секвенирования ABI PRISM BigDye Terminator v 3.1 Ready Reaction Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems Int.) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Очистка продуктов секвенирующей реакции проводилась с использованием реагентов из на-

Таблица 1 – Олигонуклеотидные праймеры для ПЦР

Ген	Название праймера	Последовательность нуклеотидов 5'-3'	Параметры ПЦР		
			MgCl ₂ , mM	T _{отж.} , °C	циклы
JAK2	JAK2-FO	TCCTCAGAACGTTGATGGCAG	2,0	58	40
	JAK2-RO	ATTGCTTTCCTTTTTTACACAAGAT			
	JAK2-Fwt	GCAATTTGGTTTTAAATATGAGATATG			
	JAK2-Rmt	GTTTTACTTACTCTCGTCTCCACAAAA			
CALR	CALR-F	GCAGCAGAGAAACAAATGAAGG	1,25	58	35
	CALR-R	CTTCCTCCTGTCTCCTCA			

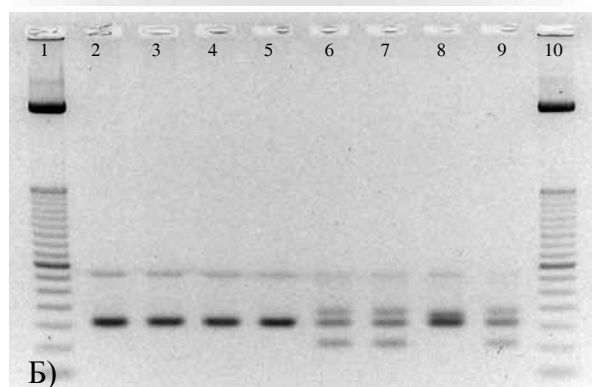
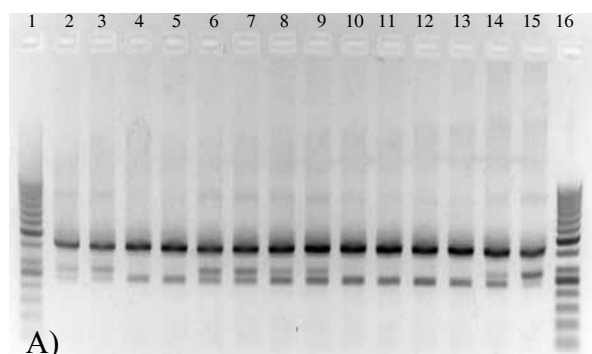


Рисунок 1 – Электрофоретическая детекция: А) мутация V617F гена JAK2. Дорожки 4, 5, 10-13 – образцы без мутации, дорожки 2, 3, 6-9, 14 и 15 – образцы, содержащие мутацию V617F гена JAK2, дорожка 1 и 16 – маркер молекулярного веса; Б) мутации гена CALR. Дорожки 6, 7 и 9 – образцы с мутацией del, дорожка 8 – образец с мутацией ins, дорожки 2-5 – образцы без мутаций, дорожка 1 и 10 – маркер молекулярного веса

бора BigDye X Terminator TM Purification Kit (Applied Biosystems Int.) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Результаты секвенирования для выявленных мутаций генов JAK2 и CALR представлены на рисунке 2.

Результаты исследований

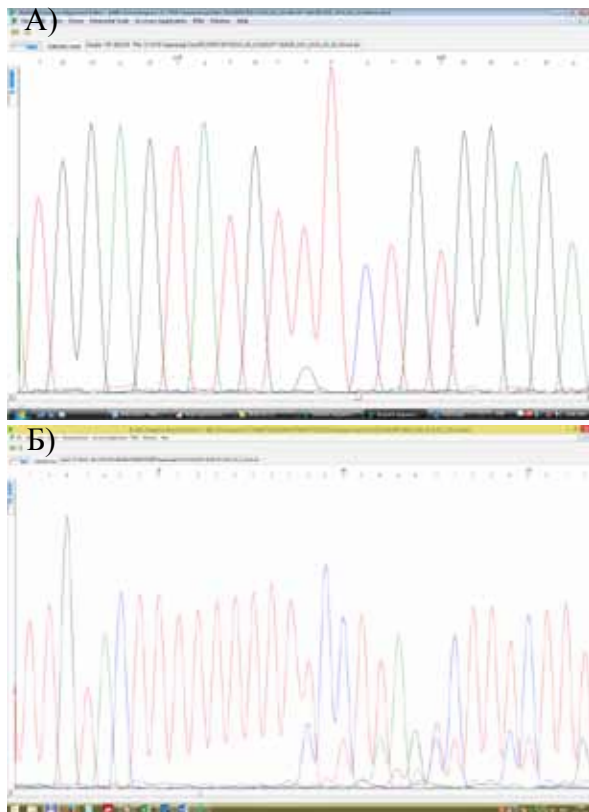
Проведенный сравнительный анализ возрастной структуры подгрупп пациентов с ИП, ЭТ и ИМ не выявил каких-либо различий по данному критерию, уровень значимости $p=0,082$ для теста Краскела-Уолисса (рисунок 3).

Однако были выявлены различия по полу: доля женщин была наибольшей в подгруппе ЭТ – 76,7%, наименьшей в подгруппе ИМ – 54,3%, а среди пациентов с ИП была равна 60,0%, уровень значимости для критерия χ^2 Пирсона $p=0,049$.

В результате проведенного молекулярно-генетического анализа образцов ДНК 214 пациентов с ХМПЗ мутация V617F гена JAK2 выявлена в 157 случаях, что составило 73,4±3,0%, у 71,0% (93/131) пациентов женского пола и 77,1% (64/83) пациентов мужского пола, различия в частотах статистически не значимы, $p=0,324$ для критерия χ^2 .

Возраст пациентов с ХМПЗ, имеющих мутацию V617F, был статистически значимо больше, медиана возраста составила 63,0 лет (25% и 75% – 55,0 и 74,0 лет), чем среди пациентов без указанной мутации, медиана – 53,0 лет (44,0 и 67,0 лет), уровень значимости для критерия Манна-Уитни $p<0,001$. В группе пациентов старше 50 лет частота мутации V617F была равна 95,7% (157/164), что значимо больше, чем среди пациентов в возрасте 50 и менее лет – 82,0% (41/50), $p=0,003$ для точного критерия Фишера.

В общей группе пациентов с ХМПЗ мутация del/ins гена CALR обнаружена в 16 случаях из 214 (7,5±1,8%). При этом преобладала мутация del, выявленная у 13 пациентов (6,1%), что составило 81,3% от всех определенных мутаций гена CALR. Из 16



А) – *JAK2* V617F (с.1849G>T);
 Б) – *CALR* ins (с.1154_1155insTTGTC)

Рисунок 2 – Результаты секвенирования образцов ДНК с мутациями:

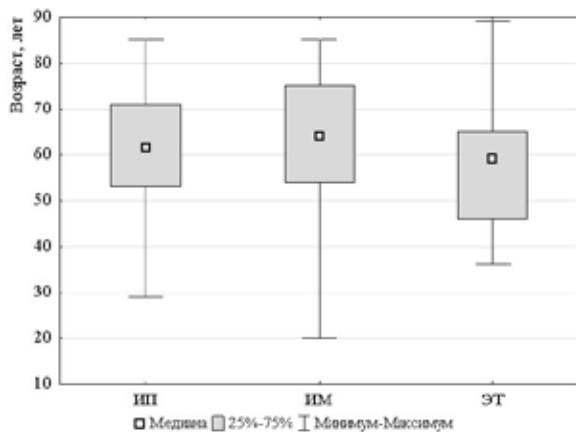


Рисунок 3 – Возраст пациенток на момент диагноза в подгруппах исследования

носителей мутации del/ins 3 пациента были мужчинами и 13 – женщинами. Частота мутации среди пациентов разного пола составила соответственно 3,6% и 9,9%, но различия оказались статистически незначимыми при $p=0,087$ для критерия χ^2 .

Пациенты с мутацией del/ins характеризовались меньшим возрастом, медиана

47,0 лет (41,5 и 65,5 лет), чем пациенты без данных мутаций гена *CALR* – 61,0 лет (52,0 и 72,0 лет), $p<0,019$ для критерия Манна-Уитни. В группе пациентов старше 50 лет частота мутации del/ins была равна 4,5% (5/112), а среди пациентов с возрастом 50 и менее лет – 10,8% (11/102), $p=0,001$ для точного критерия Фишера, различия статистически значимы.

Соответственно, пациенты с del/ins мутацией гена *CALR* были значимо младше таковых с мутацией V617F гена *JAK2*, у последних медиана возраста была на 6 лет больше, $p<0,009$ для критерия Манна-Уитни.

Суммарная частота мутаций V617F гена *JAK2* del/ins и гена *CALR* среди пациентов с ХМПЗ составила $80,8\pm 2,7\%$ (173/214). При этом среди женщин мутации были выявлены в 80,9% (106/131) случаев, среди мужчин – в 80,7% (67/83), что очень близко.

Выше было показано, что мутации генов *CALR* и V617F гена *JAK2* разнонаправленно связаны с возрастом. Несмотря на это, при анализе общей группы установлено, что для подгруппы пациентов, имевших одну из мутаций, в целом характерен больший возраст – 62,0 лет (54,0 и 73,0 лет), чем для подгруппы без мутаций – 56,0 лет (46,0 и 67,0 лет), $p=0,016$ для критерия Манна-Уитни, что может быть связано с высокой (в 9,8 раз больше) частотой мутации V617F, в сравнении с частотой мутации del/ins. Также было установлено, что в возрастной группе старше 50 лет суммарная частота мутаций двух генов была статистически значимо больше – 84,8% (139/164), чем в группе пациентов с возрастом 50 лет и меньше – 68,0% (34/50), $p=0,013$ для критерия Фишера.

В подгруппе ИП, насчитывающей 36 мужчин с медианой возраста 65,0 лет (56,0 и 64,0 лет) и 54 женщины 62,0 лет (47,5 и 75,0 лет), $p=0,336$, отличия по возрасту не значимы, мутация V617F присутствовала у 82 пациентов ($91,1\pm 3,0\%$). У мужчин она встречалась с частотой $88,9\pm 5,2\%$, а у женщин – $92,6\pm 3,6\%$, различия по частоте между полами незначимы, $p=0,709$ для критерия Фишера.

Отличий в возрасте между носителями мутации V617F и пациентами без таковой с использованием критерия Манна-Уитни не было выявлено, $p=0,076$. Однако частота мутации среди пациентов старше 50 лет 94,5% (69/73) была статистически значимо больше, чем среди пациентов в возрасте 50 и менее лет 76,5% (13/17), $p=0,039$ для критерия Фишера.

Мутации del/ins гена *CALR* в подгруппе пациентов с ИП отсутствовали.

У пациентов из подгруппы ЭТ, насчитывающей 10 мужчин с медианой возраста 61,0 лет (48,0 и 62,0 лет) и 33 женщин в возрасте 58,0 лет (46,0 и 63,0 лет), мутация V617F выявлена в 23 случаях (53,5±7,6%). У мужчин она встречалась с частотой 60,0±15,5%, а у женщин – 51,5±8,7%. Кроме того, в пяти случаях были выявлены мутации *CALR* (11,6±4,9%) – у одного мужчины (10,0±9,5% среди мужчин) и четырех женщин (12,1±5,7% среди женщин). Различия между полами по частоте мутаций генов *JAK2* и *CALR* в подгруппе были статистически не значимы, $p=0,728$ и $p=0,999$ для критерия Фишера, соответственно.

В подгруппе ИМ, насчитывающей 37 мужчин с медианой возраста 65,0 лет (56,0 и 74,0) и 44 женщины в возрасте 62,0 лет (47,5 и 75,0 лет) мутация V617F присутствовала у 52 пациентов (64,2±5,3%). У мужчин из данной подгруппы она встречалась с частотой 70,3±7,5%, а у женщин – 59,1±7,4%, различия в частотах статистически не значимы, $p=0,296$ для критерия χ^2 . Мутации гена *CALR* выявлены у 11 пациентов из этой подгруппы (13,6±3,8%). У мужчин мутации *CALR* встречались с частотой 5,4±3,7%, а у женщин – 20,5±6,1%, что в 3,8 раз больше, при уровне значимости различий $p=0,049$ для критерия χ^2 .

Не выявлено ни одного случая совместного проявления мутации V617F гена *JAK2* и del/ins мутаций *CALR*.

Заключение

В общей группе пациентов с ХМПЗ мутация V617F гена *JAK2* выявлена в 73,4±3,0% случаев, значимо чаще встре-

чаясь у пациентов старше 50 лет. Мутации del/ins гена *CALR* выявлены в общей группе в 7,5±1,8% случаев, преобладая у пациентов моложе 50 лет. Суммарная частота всех выявленных мутаций в общей группе пациентов с ХМПЗ составила 80,8±2,7%.

Тестирование мутации V617F гена *JAK2* позволяет осуществлять генетическую верификацию ИП, ЭТ и ИМ в 91%, 54% и 64% случаев соответственно. Включение в тестирование мутаций гена *CALR* позволяют выявлять дополнительно 12% и 14% генетически подтвержденных случаев ЭТ и ИМ соответственно. Отмечено отсутствие совместного проявления мутаций генов *JAK2* и *CALR*.

Работа выполнена в рамках НИР «Провести поиск диагностически значимых молекулярно-генетических маркеров миелопролиферации у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине».

Библиографический список

1. Саврилова, А.М. Выявление мутации *Jak2* V617F при хронических Рн-негативных заболеваниях / А.М. Саврилова, А. Костерина, А.Р. Ахмадеев // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 4 (80). – С. 100-102.
2. A sensitive detection method for MPLW515L or MPLW515K mutation in myeloproliferative disorders / J. Chi [et al.] // Euro. J. Exp. Bio. – 2014. – Vol. 4, № 5. – P. 33-36.
3. Детекция мутации V617F в гене *Jak2* – основа диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний / И.Ю. Сабурова [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – С. 23-26.
4. Количественная оценка мутации V617F гена *JAK2* при хронических миелопролиферативных заболеваниях / А.О. Абдуллаев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 7. – С. 24-28.
5. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 5. – P. 937-951.

6. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) / А.Л. Меликян [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 31-56.
7. Tefferi, A. *JAK2* Mutations and Clinical Practice in Myeloproliferative Neoplasms / A. Tefferi // *The Cancer Journal*. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 366-371.
8. Моисеев, С.И. Хронические миелопролиферативные заболевания. Классификация, диагностика и лечение: Пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей [Электронный ресурс] / С.И. Моисеев, А.Ю. Зарицкий, Г.Н. Салогуб. – СПб. – 2005. – С. 39. – Режим доступа: http://window.edu.ru/resource/209/70209/files/metod_mielo.pdf. – Дата доступа: 16.05.2016.
9. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders / E.J. Baxter [et al.] // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9464. – P. 1054-1061.
10. Activating mutation in the tyrosine kinase *JAK2* in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. / R.L. Levine [et al.] // *Cancer cell*. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 387-97.
11. Jones, A.V. Widespread occurrence of the *JAK2* V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders / A.V. Jones // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 6. – P. 2162-2168.
12. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera / C. James [et al.] // *Nature*. – 2005. – Vol. 434, № 7037. – P. 1144-1148.

A. Silin, D. Novik, V. Martinkov, I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropaeva

THE PREVALENCE OF JAK2 AND CALR SOMATIC GENE MUTATIONS WITHIN THE GROUP OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

In the result of the molecular genetic analysis in the overall group of patients with chronic myeloproliferative diseases V617F mutation of *JAK2* gene was detected in 73,4±3,0% cases, this mutation was significantly more often detected within the patients over 50 years old. Del/ins mutations of *CALR* gene were detected in the overall group in 7,5±1,8% cases, prevailing within the patients younger than 50 years old. The total frequency of mutations identified in the overall group of patients with CMPD was 80,8 ± 2,7%.

Testing of V617F mutation of *JAK2* gene allows to perform the genetic verification of polycythemia vera, essential thrombocythemia and idiopathic myelofibrosis in 91%, 54% и 64% cases respectively. Including into testing the mutation of *CALR* gene allows detecting of 12% and 14% of genetically confirmed cases of essential thrombocythemia and idiopathic myelofibrosis in addition respectively. It was noted the absence of the joint manifestation of mutation of *JAK2* и *CALR* genes.

Key words: *chronic myeloproliferative diseases, polycythemia vera, essential thrombocythemia, idiopathic myelofibrosis, JAK2, CALR, polymerase chain reaction*

Поступила: 28.08.16