

УДК616.151.5+575.113

О. Ю. Мішенюк<sup>1</sup>✉, О. М. Костюкевич<sup>1</sup>, Л. А. Беньковська<sup>1</sup>, О. М. Кравченко<sup>1</sup>,  
С. В. Клименко<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, вул. Верхня, 5, Київ, 01014<sup>2</sup>Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної наукової академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050<sup>3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112

## ВНЕСОК НОСІЙСТВА АЛЕЛЬНОГО ВАРІАНТА *G1691A* ГЕНА V ФАКТОРУ КОАГУЛЯЦІЇ В РОЗВИТОК ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОСІБ З РЕАКТИВНИМИ ЗМІНАМИ У ПЕРИФЕРІЙНІЙ КРОВІ, ЩО ЗАЗНАЛИ РАДІАЦІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ

До тригерів розвитку тромбозів, окрім «класичних» факторів ризику (ФР) серцево-судинних подій, належать реактивні зміни в периферійній крові, спадкова тромбофілія та радіаційний анамнез. Проте результати більшості випробувань продемонстрували, що ФР спроможні нівелювати протромбогенний потенціал спадкової тромбофілії та інших, менш потужних, предикторів тромбозів.

**Мета:** визначити вплив носійства алеля *G1691A* гена проакцелерину на розвиток тромбозів з урахуванням судинного русла їх виникнення, залежно від супутньої наявності ФР в осіб з реактивними змінами в периферійній крові (реактивним лейкоцитозом і тромбоцитозом, а також вторинним еритроцитозом), як із радіаційним анамнезом так і без нього.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз клінічних, молекулярно-генетичних даних 152 пацієнтів з реактивними змінами в периферійній крові, 19 із них мали радіаційний анамнез, 133 – ні. У 5 (26,31 %) пацієнтів з радіаційним анамнезом і 25 (18,79%) без нього виявлені тромботичні ускладнення. *G1691A* алель гена проакцелерину (АГП) (Лейденську мутацію (ЛМ)) визначали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати.** У загальній когорті пацієнтів із реактивними змінами в периферійній крові ЛМ зустрічалась у 5,92 % (9 носіїв) випадків, різниці в її частоті не виявлено між пацієнтами з радіаційним анамнезом та без нього ( $p = 0,312$ ). У групі як із радіаційним анамнезом ( $p = 0,017$ ), так і без нього ( $p = 0,031$ ), тільки венозні тромбози спостерігалась частіше в носіїв ЛМ. За наявності радіаційного анамнезу, носії *G1691A* АГП, що належали до підгрупи з наявністю ФР мали більшу частоту ( $p = 0,008$ ) та вищий рівень ризику розвитку венозних тромбозів (відносний ризик (ВР) = 25,00; ДІ 95%: 1,56–399,68). У групі без радіаційного анамнезу частота венозних тромбозів у носіїв ЛМ більше у молодшій віковій підгрупі ( $p = 0,001$ ), без ФР ( $p = 0,044$ ) і в осіб без ФР молодше 60 років ( $p = 0,023$ ). Ризик венозних тромбозів у носіїв *G1691A* АГП групи без радіаційного анамнезу складає 5,78 (95% ДІ: 1,58–21,13). У носіїв ЛМ без радіаційного анамнезу та ФР, а також за віку молодше 60 років ймовірність венозних тромбозів дорівнювала 6,85 (95 % ДІ: 1,86–25,22) і 19,40 (95% ДІ: 4,64–81,09), відповідно; за відсутності обох критеріїв – 9,57 (95% ДІ: 2,49–36,73).

**Висновки.** У пацієнтів як із радіаційним анамнезом, так і без нього, ризик саме венозних тромбозів зростає за носійства ЛМ. Наявність *G1691A* АГП у пацієнтів з реактивними змінами в периферійній крові без радіаційного анамнезу збільшує ймовірність венозних тромбозів за відсутності ФР та в підгрупі молодше 60 років. За радіаційного анамнезу частота венозних тромбозів у носіїв ЛМ більша в підгрупі з ФР, ймовірно, за рахунок особливості вибірки, або протромбогенної взаємодії між ЛМ і перенесеним радіаційно-асоційованим пошкодженням ендотелію.

**Ключові слова:** реактивні зміни в периферичній крові, *G1691A* алель фактора коагуляції V, фактори ризику тромбозів.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 502–515. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-502-515

✉ Мішенюк Ольга Юріївна, e-mail: omische@gmail.com

O.Yu. Mishcheniuk<sup>1</sup>✉, O.M. Kostiukovich<sup>1</sup>, L.K. Benkovska<sup>1</sup>, O.M. Kravchenko<sup>1</sup>, S.V. Klymenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>State Institution of Sciences «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine», State Administrative Department, 5 Verkhnia St., Kyiv, 01014, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 9 Dorohozhytska St., Kyiv, 04112, Ukraine

## CONTRIBUTION OF THE *G1691A* ALLELE CARRYING OF THE COAGULATION FACTOR V GENE TO THE DEVELOPMENT OF THROMBOSES IN RADIATION-EXPOSED PATIENTS WITH REACTIVE CHANGES IN PERIPHERAL BLOOD

Thrombosis triggers, in addition to «classic» risk factors (RFs) of cardiovascular events, includes the reactive changes of peripheral blood (RCPB), markers of the hereditary thrombophilia and radiation anamnesis. However, results of most studies suggest the «classic» RFs are able to neutralize the prothrombogenic potential of the hereditary thrombophilia and other, less powerful predictors of thrombosis.

**Objective:** to determine the influence of the *G1691A* allele of the proaccelerin gene carrying to the thrombosis development, taking into account the vascular type of their occurrence, the presence of RFs in individuals with RCPB (reactive leukocytosis and thrombocytosis, and secondary erythrocytosis), as well as with and without radiation anamnesis.

**Material and methods.** In general, it was analyzed the results of clinical and molecular-genetic data of 152 patients with RCPB, 19 patients had radiation anamnesis, 133 – did not have. The thrombotic complications were detected in 5 (26.31 %) of radiation-exposer patients and 25 (18.79 %) patients without radiation anamneses. The carrying of the *G1691A* allele proaccelerin gene (APG) (Leiden mutation (LM)) was detected using the allele-specific polymerase chain reaction.

**Results.** The LM was found in 5.9 % (9 carriers) of the general cohort (GC) of RPBC patients. There were no difference in the LM frequency between the groups of patients with and without radiation anamnesis ( $p = 0.312$ ). In the group of radiation-exposer patients ( $p = 0.017$ ), as well as in the group without its ( $p = 0.031$ ), venous thromboses only were more frequently in the LM carriers. In the presence of a radiation anamnesis, *G1691A* APG carriers with RFs have the higher frequency ( $p = 0.008$ ) and the probability of the occurrence (relative risk [RR] = 25.00; CI 95 %: 1.56–399.68) of venous thrombosis. In the group without radiation anamnesis, the frequency of venous thrombosis in the LM carriers is higher in the younger age subgroup ( $p = 0.001$ ), without RFs ( $p = 0.044$ ) and without RFs under 60 years ( $p = 0.023$ ). The risk of venous thrombosis in the *G1691A* APG carriers of the group without radiation anamnesis is 5.78 (95 % CI: 1.58–21.13). In LM carriers without radiation anamnesis and RFs, as well as under the 60 years of age, the probability of venous thrombosis was 6.85 (95 % CI: 1.86–25.22) and 19.40 (95 % CI: 4.64–81.09), respectively, and in the absence of both criteria – 9.57 (95 % CI: 2.49–36.73).

**Conclusions.** In patients with and without radiation anamnesis, the risk of venous thrombosis are observed more often in carriers of LM. The carrying of the *G1691A* APG in patients with RPBC and without RA increased the risk of venous thrombosis development in subjects without RFs and below 60 years of age. In the radiation-exposure group, the frequency and the risk of venous thrombosis in the *G1691A* APG carriers was higher in the subgroup with RFs. It is probably due to the peculiarity of the samples, or prothrombogenic interaction between LM and radiation-associated endothelial damage.

**Key words:** reactive changes of peripheral blood, the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene, risk factor of thrombosis.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:502-515. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-502-515*

### ВСТУП

В усьому світі перше місце у структурі захворюваності та смертності займають тромботичні епізоди. До три-

### INTRODUCTION

In the global morbidity and mortality structure, thrombotic events occupy one of the leading posi-

✉ Olga Yu. Mishcheniuk, e-mail: omische@gmail.com

герів виникнення артеріальних та венозних тромбозів, окрім факторів серцево-судинного ризику (ФР) і класичних предикторів розвитку ускладнень у венозному руслі, відповідно, деякі автори відносять реактивні зміни показників периферійної крові (ПК), радіаційний анамнез та маркери спадкової тромбофілії.

Зокрема, згідно з низкою досліджень, пацієнти, які зазнали терапевтичного опромінення середостіння, мають підвищений ризик серцево-судинної смертності та в цілому розвитку кардіоваскулярних захворювань. Так, відносний ризик (ВР) серцево-судинної смертності, незалежно від віку та діагнозу, зростає в діапазоні від 2,2 до 7,2, порівняно із загальною когортою [1].

Цікаво, що патофізіологічний механізм, який лежить в основі радіаційно-індукованої коронарної патології, за своєю суттю такий же, як і при радіаційно неасоційованій ішемічній хворобі серця і представлений міграцією макрофагів в інтиму судинної стінки, що містить ліпіди, проліферацією міофібробластів в ній, призводячи до утворення бляшки, яка з часом здатна до тромбування [2].

Іншим фактором ризику судинних епізодів є реактивні зміни ПК. Відповідно до багатоцентрового випробування, до якого входило понад 18 тисяч осіб [3], лейкоцитоз і нейтрофіліоз протягом двох років збільшують ризик ішемічних інсультів, інфаркту міокарда і серцево-судинної смертності в 1,4 і 1,5 рази, відповідно. Крім того, існують дані, що реактивний тромбоцитоз, а також вторинна поліцитемія асоціюються з підвищеною вірогідністю судинних епізодів у венозному руслі [4, 5].

Значний внесок у тромбогенез здійснює носійство тромбофільного генотипу. Асоціація Гематологів Великобританії, Комітет Стандартів Гематології Великобританії рекомендують визначати наступні маркери тромбофілії в когорті осіб високого ризику їх носійства: недостатність антитромбіну, протеїну С та S, Лейденську мутацію V фактора коагуляції (*G1691A* алельний варіант проакцелерину) та *G20210A* алель гена протромбіну. Асоціація Медичної Генетики Сполучених Штатів Америки обмежує коло своїх рекомендацій виключно скринінгом Лейденської мутації гена проакцелерину та *G20210A* алеля гена протромбіну [6–8].

Найчастішою спадковою причиною тромбозу серед представників європеїдної раси є мутація гена V фактор коагуляції – проакцелерину, що виникає внаслідок заміни гуаніну на аденін у кодоні 1691 [9]. Так, у осіб з тромбозами та серед сімей зі спадковою тромбофілією носійство *G1691A* алеля гена проакце-

tion. In addition to the cardiovascular risk factors (RFs) and classical venous episodes predictors of arterial and venous thromboses, respectively, some authors consider reactive changes of peripheral blood (PB), radiation anamnesis and the hereditary hemophilia also.

Among other things, some studies have shown that patients treated with mediastinal irradiation had an increased risk of cardiovascular death and of cardiovascular disease development in broad terms. Accordingly, the relative risk estimates regardless of age and diagnosis rise in diapason from 2.2 to 7.2 compared with the general population [1].

Interestingly, that the pathomorphological mechanism, that underlying radiation-induced coronary pathology, is the same, as in not radiation associated coronary artery disease (CAD). Thus, the migration of macrophages to the lipid-containing intima along with proliferation of myofibroblasts result in the formation of atherosclerotic plaques that thrombose may eventually [2].

Another risk factor of thrombosis is reactive changes of peripheral blood (PB). According to the multicenter study, which included above 18 thousand patients [3], the leukocytosis and neutrophilosis increased the risk of ischemic strokes, myocardial infarctions and cardiovascular death by 1.4 and 1.5 times, respectively, during next 2 years. There are also some data, showing that reactive thrombocytosis, as well as secondary polycythemia, associated with the increased frequency of venous vascular events [4, 5].

The genotype of thrombophilia makes a significant contribution to thrombogenesis. The British Society of Hematology, British Committee of Standards in Hematology recommend determining the following markers of thrombophilia in a cohort of people with the high risk of their carrying: antithrombin, C- and S-proteins insufficiency, Leiden mutation of the V factor coagulation gene (*G1691A* allele of the proaccelerin gene) and the *G20210A* allele of the prothrombin gene. The American Association of Medical Genetics recommendations are limited only by the Leiden mutation of the proaccelerin gene and the *G20210A* allelic variant of prothrombin gene [6–8].

Among Caucasians, the most frequent inherited cause of thrombosis is the mutation in the gene coding the coagulation factor V – the proaccelerin that had happened due to the substitution guanine to adenine at 1691 position [9]. Among patients with thrombosis and families with an thrombophilia, the

лерину визначається у 20 % та 50 % випадків, відповідно, збільшуючи ризик венозних подій від 3,5 до 7,8 раз, відповідно [10].

Згідно з більшістю досліджень та діючими стандартами, скринінг Лейденської мутації є доцільним за умови маніфестації тромбозів у осіб молодого віку за відсутності в них незалежних класичних ФР та не рекомендований у пацієнтів похилого віку [6, 11].

Отже, результати низки випробувань свідчать, що класичні ФР належать до більш потужних тригерів розвитку судинних епізодів, наявність яких невілює протромбогенний потенціал носійства спадкової тромбофілії. З іншого боку, існують дані, які доводять патоморфологічну ідентичність радіаційно-асоційованого, класичному ураженню судинної стінки з її наступним тромбозом. Тому можна припустити, що в групі з радіаційним анамнезом, внесок спадкової тромбофілії у розвиток судинних подій буде нижчим, ніж в загальній когорті осіб.

Натепер відсутні дані щодо оцінки впливу носійства Лейденської мутації на розповсюдженість тромботичних ускладнень у когорті як з реактивними змінами в ПК, які також є тригером судинних епізодів, так і з їх класичними ФР, а також із наявністю радіаційного анамнезу.

## МЕТА

Визначити внесок носійства *G1691A* алелі гена V фактору коагуляції в розвиток тромботичних ускладнень, враховуючи судинне русло їх виникнення, залежно від наявності класичних ФР в осіб із реактивними змінами в ПК (вторинним еритроцитозом, реактивним лейкоцитозом і тромбоцитозом), як із радіаційним анамнезом, так і без нього.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз результатів загальноклінічного та молекулярно-генетичного дослідження 152 пацієнтів із реактивними змінами в ПК тривалістю від двох місяців і більше, включаючи 30 осіб (19,73 %) з тромботичними ускладненнями в анамнезі. Серед означеної когорти осіб 19 мали радіаційний анамнез, 133 – ні. Судинні епізоди спостерігались у 5 (26,31 %) пацієнтів з радіаційним анамнезом та у 25 (18,79 %) осіб без нього.

До групи осіб із радіаційним анамнезом було включено учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у 1986–1991 роках та мешканців радіаційно забруднених територій України, що було підтверджено наявністю Чорнобильського посвід-

*G1691A* allele of the proaccelerin gene was found in 20 % and 50% cases, accordingly, and increased the risk of venous episodes from 3.5 to 7.8 times [10].

According to most studies and to the current technical standards, the Leiden mutation testing is appropriate in the presence of thrombosis in young age in the absence of independent cardiovascular RFs, but not in older patients [6, 11].

Therefore, the results of a number of studies suggest, that RFs are among the most powerful triggers of thrombotic episodes, and their presence reduces the thrombogenic capacity of hereditary thrombophilia. Otherwise, there is information, which proved the pathomorphological identity of the radiation-associated lesion of vascular wall with thrombosis to the classical involvement of vasculat intima. Therefore, it is possible to assume that in a cohort with the radiation anamnesis, the contribution of hereditary thrombophilia to the development of vascular events will be lower vs. in the general cohort.

Currently, there is not exist data regarding the role of the Leiden mutation in patient cohort with reactive PB, which are also a trigger for vascular episodes, as well as with classic RF of thrombotic complications (TCs) and with radiation anamnesis.

## OBJECTIVE

To define the contribution of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene to TC development taking into account the presence of RFs in persons with reactive changes in PB (secondary erythrocytosis, reactive leukocytosis and thrombocytosis), who had been either exposed or not exposed to ionizing radiation.

## MATERIALS AND METHODS

It was analyzed the results of clinical and molecular-genetic investigation of 152 patients with reactive PB changes lasting as long as two months and more, 30 of them (19.73 %) had the TCs in anamneses. The 19 patients had radiation anamnesis, 133 – had not. The vascular episodes were detected in 5 (26.31 %) of radiation-exposer patients and 25 (18.79) patients without radiation anamnesis.

In to the radiation-exposer group, we included participants in liquidation of the Chernobyl Nuclear Power Plant (NPP) in 1986–1991 and residents of the radioactively contaminated territories of Ukraine. Data were obtained from the Cher-

чення. Дані щодо індивідуальної дозиметрії на момент набору матеріалу не були доступні.

У групі пацієнтів із радіаційним анамнезом 16 (84,21 %) осіб мали ФР. Тромботичні ускладнення виявлені у 4 (80,00%) із 16 пацієнтів із ФР, а також в 1 із 3 осіб без них.

У свою чергу, серед пацієнтів без радіаційного анамнезу 55 (41,35 %) пацієнтів мали ФР, 78 (58,65 %) – ні. Тромбози спостерігалась у 19 (34,54 %) пацієнтів із ФР та 6 (7,69 %) – без них.

Дані клінічного, лабораторного обстеження осіб отримано під час збору анамнезу та аналізу медичної документації, а саме історій хвороб, виписних епікризів з них і амбулаторних карт осіб, яким проводилась диференційна діагностика між вторинними змінами в ПК та хронічними мієлопроліферативними неоплазіями в Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами та Державній установі «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України».

За порядком надходження до клініки, пацієнтів, яким підтверджено наявність реактивних змін в периферичній крові, включено в дослідження, з їх наступною рандомізацією відповідно до наявності в них тромбозів. Наявність тромбозів у пацієнтів підтверджувалась відповідним записом у попередній медичній документації. У дослідження включали осіб із тромбозами як в артеріальному, так і венозному руслі. Визначали тривалість реактивних змін в ПК та факт виникнення тромботичних ускладнень після появи реактивних змін в ПК.

У всіх осіб реєстрували факт наявності або відсутності такого інтегрального клінічного фактору розвитку судинних ускладнень, як вік понад 60 років. Серед ФР обрані такі: паління, надлишкова маса тіла, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок. Усі хворі з наявністю будь-якого фактору об'єднані в загальну групу пацієнтів із ФР. Зауважимо, що оцінка чоловічої статі як фактору розвитку кардіоваскулярних епізодів не проводилась.

Визначено носійство *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції за допомогою аналізу довжин рестрикційних фрагментів продуктів алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою рестрикцією ампліфікату ендонуклеазою Hind III (Fermentas, Литва) та гель-електрофорезу. Специфічні олігонуклеотидні праймери розроблено на підставі раніше опублікованих нуклеотидних послідовностей [12, 13].

nobyl Identity Card. Individual dosimetry data were not available.

The radiation-exposed patient cohort included 16 (84.21 %) persons with RFs. Vascular episodes were detected in 4 (80.00 %) from 16 RFs patients and in 1 from 3 RF-free subjects.

In turn, 55 (41.35%) patients without radiation anamnesis had RFs, 78 (58.65%) patients was without them. Thrombosis was observed in 19 (34.54%) and 6 (7.69%) patients with and without RFs, respectively.

Clinical data and laboratory examination results were obtained during anamneses taking and medical documentation studies, i. e. case reports, epi-crisis and outpatient cards of persons, whom differential diagnostic between secondary PB changes and chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs) was carried out. Such diagnostics was carried out at the State Institution of Sciences «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» (State Administrative Department) and the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

The patients, who arrived to the clinics and have had reactive PB changes were divided into two groups including persons with and without thromboses. The presence of thromboses was confirmed by data in medical documentation. The patients with arterial and venous thromboses were included to this study. The lasting of reactive changes in PB was taken into account. In the study was included the vascular episodes, which developed after the appearance of minimal RPBC.

The patient's age was taken into account, the age above 60 being considered as an integral clinical factor of cardiovascular complication development. For analysis, the following RFs were chosen: smoking, over-weight, diabetes mellitus, arterial hypertension, varicose veins. All the patients with any RFs were united in the common group of RF patients. It should be noted, the belonging to the male sex was not examined as a RF of cardiovascular episode development.

The carrying of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene was detected using the allele-specific polymerase chain reaction restriction fragment lengths technique. Restriction of amplification products was performed by the endonuclease Hind III (Fermentas, Lithuania). Specific oligonucleotide primers were made using previously published nucleotide sequences [11, 12].

Категоріальні показники порівнювали за допомогою критерію Фішера, взаємозв'язок між ними виражали у вигляді ВР з відповідними довірчими інтегралами (ДІ). У випадках існування нуля в матриці 2 × 2 під час обчислення ВР застосовували поправку Халдена. Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10,0 (StatSoft, США) та за допомогою програми «Excel» з пакету «Microsoft office 2010».

## РЕЗУЛЬТАТИ

У загальній когорті обстежених носійство *G1691A* нуклеотидного варіанта гена проакцелерину спостерігалось в 9 осіб (5,92 % випадків). У групі з радіаційним анамнезом (n = 19) та без нього (n = 133) *G1691A* алель V фактору коагуляції виявлено у 2 (10,52% випадків) і 7 (5,26 % випадків) пацієнтів, відповідно.

Під час порівняння частоти зустрічальності Лейденської мутації різниці між когортами пацієнтів із та без радіаційного анамнезу, враховуючи вікові підгрупи та когорти відповідно до наявності або відсутності ФР, не було виявлено (табл. 1).

### Таблиця 1

Частота *G1691A* алеля та алеля дикого типу гена V фактору коагуляції в групі з радіаційним анамнезом та без нього

Table 1

The frequency of the *G1691A* allele and wild-type allele the coagulation factor V in the group with and without radiation anamnesis

	Групи пацієнтів Patient subgroups	Пацієнти без радіаційного анамнезу Patients without radiation anamnesis n=133		Пацієнти з радіаційним анамнезом Radiation-exposed patients n=19		p
		<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)	<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)	
Із ФР With RFs	Загальна група Common subgroup	54 (98,18)	1 (1,82)	14 (87,50)	2 (12,50)	0,125
	Старші 60 років Above 60	22 (95,65)	1 (4,35)	7 (87,50)	1 (12,50)	0,455
	Молодші 60 років Below 60	32 (100)	0	7 (87,50)	1 (12,50)	0,200
Без ФР RFs-free	Загальна група Common subgroup	72 (92,30)	6 (7,70)	3 (100)	0	1,000
	Старші 60 років Above 60	7 (87,50)	1 (12,50)	0	0	НВ/ND
	Молодші 60 років Below 60	65 (92,85)	5 (7,15)	3 (100)	0	1,000
Усі пацієнти All patients	Старші 60 років Above 60	29 (93,54)	2 (6,46)	7 (87,50)	1 (12,50)	0,508
	Молодші 60 років Below 60	97 (95,09)	5 (4,91)	10 (90,90)	1 (9,1)	0,460
	Загальна група Common subgroup	126 (94,73)	7 (5,27)	17 (89,47)	2 (10,53)	0,312

Примітка. НВ – не визначається  
Note. ND – not detected

The categorical indices were compared using two-tailed Fisher's test; the correlation between them was expressed as relative risk (RR) with corresponding confident intervals (CI). When zero was present in 2 × 2 matrix during the RR calculation we used the Haldane's correction. Significant differences were assumed in cases of the error probability < 0.05. The digital data were analyzed using the software of the program packet Statistica 10.0 (StatSoft, USA) and the program «Excel» from the package «Microsoft office 2010».

## RESULTS

In the general cohort, the *G1691A* nucleotide variant of the proaccelerin gene is detected in 9 (5.92 % cases) person. In the group with (n = 19) and without (n = 133) radiation anamnesis the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene was found in 2 (10.52 % cases) and 7 (5.26% cases) persons, accordingly.

During the comparison of the Leiden mutation frequency, the difference between cohort of patients with and without radiation anamnesis in any age and RFs groups was not found (Table 1).

Алеель *G1691A* гена V фактора коагуляції, на межі статистичної значущості ( $p = 0,058$ ), спостерігався частіше за наявності у пацієнтів з радіаційним анамнезом тромботичних ускладнень, порівняно з когортою осіб без судинних подій (табл. 2).

Проведено аналіз внеску Лейденської мутації в розвиток тромботичних ускладнень у пацієнтів з радіаційним анамнезом, включаючи наявність у них ФР, а також віку понад 60 років. *G1691A* алеель гена V фактора коагуляції серед пацієнтів без ФР не виявлено (0 носіїв), натомість частота Лейденської мутації серед пацієнтів з наявністю ФР становила 12,50 % (2 носії).

Після стратифікації пацієнтів з радіаційним анамнезом, було виявлено, що на межі статистичної значущості лише у підгрупі з ФР поширеність тромботичних ускладнень була вищою за носійства *G1691A* варіанта гена проакцелерину (2 із 2 проти 2 із 14;  $p = 0,050$ ).

Більш високий рівень тромботичних ускладнень у носіїв алееля *G1691A* гена проакцелерину з радіаційним анамнезом, порівняно з суб'єктами з алеелем дикого типу, був визначений лише у підгрупі з ФР, що, ймовірно, зумовлено особливістю вибірки пацієнтів. Так, група з радіаційним анамнезом у 84,21 % випадків бу-

The *G1691A* allele of the coagulation factor V gene was found more often on the significance threshold ( $p = 0.058$ ) in case of TC in the patients with radiation anamnesis vs. subjects without thrombotic events (Table 2).

Then, it was performed the analysis of Leiden mutation contribution to the TC development in radiation-exposer patients with and without RFs, and in patients above and below 60 also. The *G1691A* allele of the coagulation factor V gene frequency among RF-free patients does not found (0 carriers), the Leiden mutation frequency among RFs patients with radiation anamnesis was 12.50 % (2 carriers).

After stratification of radiation-exposer patients, it was detected, that only in the subgroup with RFs the TC prevalence was higher in the *G1691A* variant of the proaccelerin gene carriers on the statistical significance threshold (2 from 2 vs. 2 from 14;  $p = 0.050$ ).

The higher level of TC in the radiation-exposer carriers of the *G1691A* allele of the proaccelerin gene, in the comparison of the wild-type allele subjects, was found only in the subgroup with RFs, probably, due to the specific proportion of patients. In the group with radiation anamnesis, subjects

**Таблиця 2**

**Частота тромбозів у носіїв *G1691A* алееля та дикого типу алееля гена фактору коагуляції V серед пацієнтів із реактивними змінами в ПК та радіаційним анамнезом**

**Table 2**

**Thrombosis frequency in the *G1691A* allele and wild-type allele the coagulation factor V gene carriers with reactive PB changes and radiation anamnesis**

	Групи пацієнтів Patient subgroups	n	Загальна кількість носіїв <i>G1691A</i> алееля Total quantity of the <i>G1691A</i> allele carriers n (%)	Пацієнти з тромбозами Patients with thromboses		p
				<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)	
Із ФР With RFs	Загальна група Common subgroup	16	2 (12,50)	2 (100)	2 (14,28)	<b>0,050</b>
	Старші 60 років Above 60	8	1 (12,50)	1 (100)	2 (28,57)	0,375
	Молодші 60 років Below 60	8	1 (12,50)	1 (100)	0	0,125
Без ФР RFs-free	Загальна група Common subgroup	3	0	0	1 (33,33)	HB/ND
	Старші 60 років Above 60	0	0	0	0	HB/ND
	Молодші 60 років Below 60	3	0	0	1 (33,33)	HB/ND
Усі пацієнти All patients	Старші 60 років Above 60	8	1 (12,50)	1 (100)	2 (28,57)	0,375
	Молодші 60 років Below 60	11	1 (9,09)	1 (100)	1 (10,00)	0,181
	Загальна група Common subgroup	19	2 (10,52)	2 (100)	3 (17,64)	0,058

Примітка. HB – не визначається  
Note. ND – not detected

ла представлена суб'єктами з ФР. Лише три особи були без ФР, а Лейденська мутація не була представлена в наведеній когорті. Отже, внесок носійства *G1691A* алеля гена проакцелерину в розвиток тромбозів у групі без ФР неможливо коректно оцінити.

Наступним кроком дослідження було визначення частоти тромбозів у носіїв *G1691A* алеля та алеля дикого типу V фактора коагуляції без радіаційного анамнезу.

У когорті без радіаційного анамнезу, частота тромбозів у носіїв Лейденської мутації, порівняно з особами з алелем дикого типу, була вищою у молодшій віковій підгрупі ( $p = 0,006$ ), підгрупі без ФР ( $p = 0,004$ ) та у пацієнтів молодше 60 років без ФР ( $p = 0,001$ ) (табл. 3). За наявності *G1691A* алеля гена V фактора згортання у молодшій підгрупі без радіаційного анамнезу ризик розвитку тромботичних ускладнень збільшується в 13,80 (ВР: 13,80; ДІ 95 %: 2,60–73,01) раз, у когорті без ФР та без ФР молодше 60 років – в 12,00 (ВР: 12,00; ДІ 95%: 3,06–47,0) та 19,50 (ВР: 19,50; ДІ 95%: 4,17–91,02) раз, відповідно.

Визначено частоту артеріальних та венозних тромбозів серед носіїв *G1691A* алеля та алеля дикого ти-

with RFs represented in 84.21 % cases. Only three persons were RFs-free and the Leiden mutation was not presented in this cohort. Therefore, the effect of the *G1691A* allele on the development of thrombosis in the RFs-free subgroup cannot be estimated.

The next step of the study was the determination of the thrombosis frequency in the cohort of the *G1691A* allele and wild-type allele the coagulation factor V gene carriers without radiation anamnesis.

In the cohort without radiation anamnesis, the thrombosis frequency in cases of the Leiden mutation carrying, comparing to the wild type allele carriers, was higher in the younger subgroup ( $p = 0.006$ ), the RFs-free subgroup ( $p = 0.004$ ) and RF-free young subjects ( $p = 0.001$ ) (Table 3). In the case of the presence of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene in the younger subgroup without radiation anamnesis, the risk of the TC development increases by 13.80 (RR: 13.80; CI 95 %: 2.60–73.01), in the RF-free subgroup and the young RFs-free subjects – by 12.00 (RR: 12.00; CI 95 %: 3.06–47.0) and 19.50 (RR: 19.50; CI 95 %: 4.17–91.02) times, respectively.

Then, it was determined the frequency of arterial and venous thromboses among the radiation-expos-

### Таблиця 3

Частота тромбозів у носіїв *G1691A* алеля та дикого типу алеля гена фактору коагуляції V серед пацієнтів із реактивними змінами в ПК та без радіаційного анамнезу

Table 3

Thrombosis frequency in the *G1691A* allele and wild-type allele the coagulation factor V gene carriers with reactive PB changes and without radiation anamnesis

Групи пацієнтів Patient subgroups	n	Загальна кількість носіїв <i>G1691A</i> алеля Total quantity of the <i>G1691A</i> allele carriers n (%)	Пацієнти з тромбозами Patients with thromboses		p	
			<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)		
Із ФР With RFs	Загальна група Common subgroup	55	1 (1,81)	0	19 (35,18)	1,000
	Старші 60 років Above 60	23	1 (4,34)	0	14 (60,87)	0,391
	Молодші 60 років Below 60	32	0	0	5 (15,62)	НВ/ND
Без ФР RFs-free	Загальна група Common subgroup	78	6 (7,69)	3 (50,00)	3 (4,16)	<b>0,004</b>
	Старші 60 років Above 60	8	1 (12,50)	0	1 (14,28)	1,000
	Молодші 60 років Below 60	70	5 (7,14)	3 (60,00)	2 (3,07)	<b>0,001</b>
Усі пацієнти All patients	Старші 60 років Above 60	31	2 (6,45)	0	15 (51,72)	0,483
	Молодші 60 років Below 60	102	5 (4,90)	3 (60,00)	7 (7,21)	<b>0,006</b>
	Загальна група Common subgroup	133	7 (5,26)	3 (42,85)	22 (17,46)	0,122

Примітка. НВ – не визначається  
Note. ND – not detected



пу гена V фактора коагуляції в осіб із радіаційним анамнезом.

Доведено, що в групі пацієнтів з радіаційним анамнезом і реактивними змінами в ПК, тільки венозні тромбози зустрічались частіше у випадку носійства протромбогенного алеля гена V фактора коагуляції ( $p = 0,017$ ). Стратифікація пацієнтів продемонструвала, що частота розвитку венозних тромбозів у носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину, порівняно з пацієнтами з диким його типом, більша в підгрупі з ФР ( $p = 0,008$ ) (табл. 4). Визначити внесок *G1691A* алельного варіанту гена V фактора коагуляції на розвиток артеріального або венозного тромбозу в підгрупі без ФР коректно оцінити неможливо через відсутність в ній носіїв Лейденської мутації.

У групі з радіаційним анамнезом та реактивними змінами в ПК ризик венозних тромбозів у носіїв Лейденської мутації становить 21,25 (ДІ 95%: 1,24–361,63), а в підгрупі з ФР – 25,00 (ДІ 95%: 1,56–399,68).

У групі пацієнтів без радіаційного анамнезу ( $p = 0,031$ ), так само, як і в групі з його наявністю, виключно венозні тромбози зустрічались частіше за

er carriers of the *G1691A* allele and of the wild-type allele of the coagulation factor V gene.

It was proved, that in the group of radiation-exposed patients with reactive PB changes, only venous thromboses was more frequently in the cases of the prothrombogenic allele of the coagulation factor V gene carrying ( $p = 0,017$ ). The patients stratification showed, that the frequency of venous thromboses development in the *G1691A* allele carriers, comparing to the patients with the wild-allele, was higher in the RFs subgroup ( $p = 0.008$ ) (Table 4). The effect of the *G1691A* allele variant of the coagulation factor V gene on the development of arterial or venous thrombosis in the RFs-free subgroup cannot be correctly estimated because of absence the Leiden mutation carriers.

In the radiation-exposer group, the risk of venous thromboses in the carriers of the Leiden mutation with reactive PB changes was 21.25 (CI 95 %: 1.24–361.63), and in the subgroup with RFs – 25.00 (CI 95 %: 1.56–399.68).

In the group of patients without radiation anamnesis ( $p = 0.031$ ), as well as in the radiation-exposer group, only venous thromboses were more frequent

**Таблиця 4**

**Частота артеріальних і венозних тромбозів у носіїв *G1691A* алеля та дикого типу гена фактору коагуляції V серед пацієнтів із реактивними змінами в ПК та радіаційним анамнезом**

**Table 4**

**Frequency of arterial and venous thromboses the *G1691A* allele and wild-type allele the coagulation factor V gene carriers with reactive PB changes and with radiation anamnesis**

Групи пацієнтів Patient subgroups	Пацієнти з артеріальними тромбозами Patients with arterial thromboses			Пацієнти з венозними тромбозами Patients with venous thromboses			
	<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)	P	<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)	p	
Із ФР With RFs	Загальна група Common subgroup	0	2 (14,28)	1,000	2 (100)	0	<b>0,0085</b>
	Старші 60 років Above 60	0	2 (28,57)	1,000	1 (100)	0	0,125
	Молодші 60 років Below 60	0	0	HB/ND	1 (100)	0	0,125
Без ФР RFs-free	Загальна група Common subgroup	0	0	HB/ND	0	1 (33,33)	HB/ND
	Старші 60 років Above 60	0	0	HB/ND	0	0	HB/ND
	Молодші 60 років Below 60	0	0	HB/ND	0	1 (33,33)	HB/ND
Усі пацієнти All patients	Старші 60 років Above 60	0	2 (25,00)	1,000	1 (100)	0	0,125
	Молодші 60 років Below 60	0	0	HB/ND	1 (100)	1 (10,00)	0,181
	Загальна група Common subgroup	0	2 (11,11)	1,000	2 (100)	1 (5,55)	<b>0,017</b>

Примітка. HB – не визначається  
Note. ND – not detected

**Таблиця 5**

Частота артеріальних і венозних тромбозів у носіїв *G1691A* алеля та дикого типу гена фактору коагуляції V серед пацієнтів із реактивними змінами в ПК без радіаційного анамнезу

**Table 5**

Frequency of arterial and venous thromboses the *G1691A* allele and wild-type allele the coagulation factor V gene carriers with reactive PB changes and without radiation anamnesis

	Групи пацієнтів Patient subgroups	Пацієнти з артеріальними тромбозами Patients with arterial thromboses			Пацієнти з венозними тромбозами Patients with venous thromboses		
		<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)	P	<i>G1691A</i> позитивні <i>G1691A</i> positive n (%)	<i>G1691A</i> негативні <i>G1691A</i> negative n (%)	p
Із ФР With RFs	Загальна група Common subgroup	0	10 (18,51)	1,000	0	9 (16,66)	1,000
	Старші 60 років Above 60	0	6 (27,27)	1,000	0	8 (36,36)	1,000
	Молодші 60 років Below 60	0	4 (12,5)	HB/ND	0	1 (3,12)	HB/ND
Без ФР RFs-free	Загальна група Common subgroup	0	0	HB/ND	2 (33,33)	3 (4,16)	<b>0,044</b>
	Старші 60 років Above 60	0	0	HB/ND	0	1 (14,28)	1,000
	Молодші 60 років Below 60	0	0	HB/ND	2 (40,00)	2 (3,07)	<b>0,023</b>
Усі пацієнти All patients	Старші 60 років Above 60	0	6 (20,68)	1,000	0	9 (31,03)	1,000
	Молодші 60 років Below 60	0	4 (4,12)	1,000	3 (60,00)	3 (3,09)	<b>0,001</b>
	Загальна група Common subgroup	0	10 (7,93)	1,000	3 (42,85)	12 (9,52)	<b>0,031</b>

Примітка. HB – не визначається  
Note. ND – not detected

носійства Лейденської мутації. Після стратифікації доведено, що частота розвитку венозних тромбозів у носіїв *G1691A* алеля гена проакцелерину, порівняно з хворими з диким його типом, вища у підгрупі молодше 60 років ( $p = 0,001$ ), без ФР ( $p = 0,044$ ) та без ФР молодше 60 років ( $p = 0,023$ ) (табл. 5).

Ризик венозних тромбозів у носіїв *G1691A* алеля гена V фактора згортання без радіаційного анамнезу становив 5,78 (ДІ 95%: 1,58–21,13). У свою чергу, підраховано, що ризик судинних подій у венозному руслі у носіїв Лейденської мутації без ФР складав 6,85 (ДІ 95%: 1,86–25,22), у молодших вікових підгрупах та когорті без ФР молодше 60 років – 19,40 (ДІ 95%: 4,64–81,09) та 9,57 (ДІ 95%: 2,49–36,73), відповідно.

## ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні визначено, що в групі пацієнтів із радіаційним анамнезом, так само, як і без нього, тільки венозні тромбози зустрічаються частіше за носійства Лейденської мутації, що в цілому збігається з результатами інших досліджень [10].

in case of the Leiden mutation carrying. After stratification, it was proved, that the frequency of venous thromboses development in the *G1691A* allele carriers, compared to the wild-allele patients, is higher in the subgroup below 60 ( $p = 0.001$ ), the RFs-free ( $p = 0.044$ ) and RFs-free below 60 ( $p = 0.023$ ) subgroups (Table. 5).

In the carriers of the *G1691A* allele the coagulation factor V gene without radiation anamnesis, the risk of venous thromboses was 5.78 (CI 95 %: 1.58–21.13). In addition, it was estimated, that the risk of venous thromboses in the Leiden mutation RFs-free carriers was 6.85 (CI 95 %: 1.86–25.22), in the younger age subgroups and in the RF-free below 60 subgroup – 19.40 (CI 95 %: 4.64–81.09) and 9.57 (CI 95 %: 2.49–36.73), respectively.

## DISCUSSION

Therefore, in our study was confirmed, that in the group of radiation-exposer patients, as well as in the group without radiation anamnesis, venous thromboses only were more frequently in carriers of the Leiden mutation. Which generally coincides with the results of other studies [10].

У пацієнтів без радіаційного анамнезу частота розвитку венозних тромбозів за носійства *G1691A* алеля гена проакцелерину більша в осіб молодших за 60 років та без ФР. Отже, опосередковано підтверджено, що «класичні» тригери розвитку серцево-судинних подій невілюють внесок Лейденської мутації в зростання частоти тромботичних ускладнень серед осіб з реактивними змінами в ПК.

Згідно з даними більшості досліджень, які включали пацієнтів із клональними гематологічними захворюваннями або відносно здорових осіб без реактивних змін в ПК, тромбогенний вплив спадкової тромбофілії здійснювався, у першу чергу, за відсутності додаткових ФР їх виникнення, враховуючи вік. Так, Лейденська мутація та *G20210A* алель гена протромбіну є тригером тромбозу в осіб молодших 50 років без значущого коронаростенозу [10], проте не впливали на виникнення тромботичних ускладнень в осіб похилого віку [11].

Подібний результат отримано і в когорті пацієнтів із клональними мієлопроліферативними неоплазіями, в яких збільшення ризику виникнення тромботичних ускладнень за носійства *G1691A* алеля гена проакцелерину або *G20210A* алеля гена фактору II коагуляції спостерігається тільки у групі пацієнтів, молодших за 60 років [14].

Цікаво, що відповідно до нашого аналізу лише в групі пацієнтів із радіаційним анамнезом, частота розвитку венозних тромбозів за наявності *G1691A* алеля гена проакцелерину вища в підгрупі з ФР. Більш високий рівень частоти розвитку венозних тромбозів у носіїв Лейденської мутації виявлений лише у підгрупі з ФР, ймовірно, через особливість вибірки пацієнтів. Так, пацієнти з радіаційним анамнезом у 84,21 % випадків представлені суб'єктами з ФР. Натомість, без ФР було тільки три особи. Також, у підгрупі пацієнтів з радіаційним анамнезом без ФР Лейденська мутація не була представлена. Таким чином, вплив варіанту *G1691A* гена V фактора згортання на розвиток артеріального або венозного тромбозу підгрупі без ФР із радіаційним анамнезом коректно оцінити неможливо через відсутність в ній носіїв Лейденської мутації. З іншого боку, не виявлено різниці між частотою носіїв *G1691A* гена V фактора згортання у всіх підгрупах пацієнтів із радіаційним анамнезом та без нього. Отже, знахідку щодо превалювання частоти тромбозів за наявності *G1691A* алеля гена проакцелерину в пацієнтів із радіаційним анамнезом та ФР, порівняно з носіями алеля дикого типу, можна пояснити кумулятивною взаємодією між гіперкоагуляцією,

In the *G1691A* allele of the proaccelerin gene carriers without radiation anamnesis, the frequency of venous thromboses development is higher in individuals below 60, as well as in RFs-free subjects. Thus, it is indirectly confirmed that the «classic» triggers of cardiovascular events do not prevent the contribution of the Leiden mutation in the increase in the frequency of C among people with reactive changes in PB.

The majority of studies, which included patients with clonal hematological disorders or healthy individuals without any PB reactive changes, proved that the thrombogenic effect of the hereditary thrombophilia was carried out, first of all, in cases of the absence of additional RFs of their occurrence. So, the Leiden mutation and the *G20210A* allele of the coagulation factor II gene are more powerful predictors in persons below 50 without coronary stenosis [10], but not in old patients [11].

Similar results were also obtained from cohorts of patients with clonal MPNs, in which the risk of development of thrombotic events/complications due to the *G1691A* allele carriership of the proaccelerin gene or the *G20210A* allele of coagulation factor II gene was only in patients below 60 [14].

Interesting that, in our study, only in the group of radiation-exposer patients the frequency of venous thromboses development due to the carrying of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene is higher in the subgroup with RFs. The higher level of venous thrombosis in the radiation-exposer carriers of the Leiden mutation, in comparison of the wild-type allele subjects, was found only in the RFs subgroup, probably, due to the specific proportion of patients. The patients with radiation anamnesis in 84.21 % cases were represented by subjects with RFs. Only three persons were without RFs and the Leiden mutation was not presented in this cohort. Therefore, the effect of the *G1691A* variant of the coagulation factor V gene on the development of arterial or venous thrombosis in the RFs-free subgroup cannot be correctly estimated because of the absence of the Leiden mutation carriers. On the other hand, it was not found any difference between the frequency of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene carriers in all subgroups of the patients with and without radiation anamnesis. Therefore, in the radiation anamnesis and RFs subgroup the prevalence of thrombosis in the *G1691A* allele of the proaccelerin gene carriers, in comparison to wild-type allele sub-

зумовленою наведеною мутацією і перенесеним радіаційно-асоційованим пошкодженням ендотелію.

## ВИСНОВКИ

Реактивні зміни в крові не спроможні нівелювати протромбогенний вплив «класичних» ФР та носійства Лейденської мутації. Також, у нашому дослідженні визначено, що в групі з радіаційним анамнезом, так само, як і без нього, спостерігається вища частота венозних тромбозів за носійства Лейденської мутації. Наявність *G1691A* алеля гена фактору V коагуляції у пацієнтів з реактивними змінами в ПК без радіаційного анамнезу збільшує ризик розвитку тромбозів, за рахунок венозних судинних подій передусім у пацієнтів без ФР та молодше 60 років. У пацієнтів з радіаційним анамнезом частота венозних тромбозів за носійства Лейденської мутації більша у підгрупі з ФР, що можна пояснити як особливостями вибірки, так і кумулятивною взаємодією між гіперкоагуляцією, зумовленою мутацією *G1691A* алеля гена проакцелерину, та перенесеним радіаційно-асоційованим пошкодженням ендотелію.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Radiation associated cardiovascular disease: manifestations and management / M. J. Adams, L. E. Steven, C. Schwartz et al. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003. Vol. 13, no. 3. P. 346–356. doi: 10.1016/s1053-4296(03)00026-2.
2. Rutqvist L. E. Novel approaches using radiation therapies. *Recent Results Cancer Res.* 1998. Vol. 152. P. 255–264. doi: 10.1007/978-3-642-45769-2\_24.
3. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events / A. J. Grau, A. W. Boddy, D. A. Dukovic et al. *Stroke.* 2004. Vol. 35. P. 1147–1152.
4. Postsplenectomy reactive thrombocytosis / P. N. Khan, R. J. Nair, J. Olivares et al. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2009. Vol. 22, n. 1. P. 9–12. doi: 10.1080/08998280.2009.11928458.
5. Nagaraju S.P., Bairy M., Attur R.P., Sambhaji C.J. Cerebral venous thrombosis and secondary polycythemia in a case of nephrotic syndrome. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2016. Vol. 27, no. 2. P. 391–394. doi: 10.4103/1319-2442.178575.
6. Technical standards and guidelines: venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G >A testing): a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories / E. B. Spector, W. W. Grody, C. J. Matteson et al. *Genet. Med.* 2005. Vol. 7, no. 6. P. 444–453. doi: 10.1097/01.gim.0000172641.57755.3a.
7. Clinical guidelines for testin for heritable thrombophilia / T. Baglin, E. Gray, M. Greavegs et al; British Committee for Standards in Haema-

jects, can be explained by the cumulative interaction between hypercoagulation due to Leiden mutation and radiation-induced damage of the endothelium.

## CONCLUSIONS

Reactive changes in the blood are not able to prevent the prothrombogenic effect of «classic» RFs and the Leiden mutation carrying. In our study was confirmed, that in the group of radiation-exposer patients, as well as in the group without radiation anamnesis, only venous thromboses were more frequently in the Leiden mutation carrying. The carrying of the *G1691A* allele of the coagulation factor V gene in the patients with reactive changing of PB increases the risk of venous thrombosis development, first of all, in the subjects without FRs and below 60. In the radiation-exposer group, the frequency of venous thromboses development in the *G1691A* allele the coagulation factor V gene carriers, comparing to the patients with the wild-allele, is higher in the subgroup with RFs. It is probably because the specific proportion of patients or prothrombogenic interaction between hypercoagulation due to the Leiden mutation and radiation-associated endothelial damage.

## REFERENCES

1. Adams MJ, Steven LE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol.* 2003. Vol. 13, no. 3. P. 346–356. doi: 10.1016/s1053-4296(03)00026-2.
2. Rutqvist LE. Novel approaches using radiation therapies. *Recent Results Cancer Res.* 1998. Vol. 152. P. 255–264. doi: 10.1007/978-3-642-45769-2\_24.
3. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke.* 2004. Vol. 35. P. 1147–1152.
4. Khan PN, Nair RJ, Olivares J, Tingle LE, Li Z. Postsplenectomy reactive thrombocytosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2009. Vol. 22, n. 1. P. 9–12. doi: 10.1080/08998280.2009.11928458.
5. Nagaraju SP, Bairy M, Attur RP, Sambhaji CJ. Cerebral venous thrombosis and secondary polycythemia in a case of nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016. Vol. 27, no. 2. P. 391–394. doi: 10.4103/1319-2442.178575.
6. Spector EB, Grody WW, Matteson CJ, Palomaki GE, Bellissimo DB, Wolff DJ, et al. Technical standards and guidelines: venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G >A testing): a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories. *Genet Med.* 2005. Vol. 7, no. 6. P. 444–453. doi: 10.1097/01.gim.0000172641.57755.3a.
7. Baglin T, Gray E, Greavegs M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines

- tology. *Br. J. Haematol.* 2010. Vol. 149, no. 2. P. 209–220. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x.
8. Walker I. D., Greaves M., Preston F. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 114, no. 3. P. 512–528. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02981.x>
  9. Franchini M., Lippi G. Factor V Leiden and hemophilia. *Thromb. Res.* 2010. Vol. 125, no. 2. P. 119–23. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.003.
  10. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin *G20210A* in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review / J. B. Segal, D. J. Brotman, A. J. Necochea et al. *JAMA.* 2009. Vol. 301, no. 23. P. 2472–2485. doi: 10.1001/jama.2009.853.
  11. Do Factor V Leiden and prothrombin *G20210A* mutations predict recurrent venous thromboembolism in older patients? / M. Mean, A. Limacher, O. Stalder, et al. *Am. J. Med.* 2017. Vol. 130, no. 10. P. 1220.e17–1220.e22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.05.026.
  12. Absence of factor V Leiden (*G1691A*) mutation, FII *G20210A* allele in coronary artery disease in North India / N. Gupta, F. Khan, M. Tripathi et al. *Indian J. Med. Sci.* 2003. Vol. 57, no. 12. P. 535–542.
  13. Gandrille S., Alhenc-Gelas M., Aiach M. A rapid screening method for the factor V *Arg506-->Gln* mutation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1995. Vol. 6, no. 3. P. 245–248. doi: 10.1097/00001721-199505000-00008.
  14. Influence of the *JAK2 V617F* mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia / V. De Stefano, T. Za, E. Rossi et al. *Haematologica.* 2009. Vol. 94, no. 5. P. 733–737. doi: 10.3324/haematol.13869.
- for testin for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010. Vol. 149, no. 2. P. 209–220. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x.
  8. Walker ID, Greaves M, Preston F. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001. Vol. 114, no. 3. P. 512–528. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02981.x>
  9. Franchini M, Lippi G. Factor V Leiden and hemophilia. *Thromb Res.* 2010. Vol. 125, no. 2. P. 119–23. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.003.
  10. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin *G20210A* in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA.* 2009. Vol. 301, no. 23. P. 2472–2485. doi: 10.1001/jama.2009.853.
  11. Mean M, Limacher A, Stalder O, Angelillo-Scherrer A, Alberio L, Fontana P, et al. Do factor V Leiden and prothrombin *G20210A* mutations predict recurrent venous thromboembolism in older patients? *Am J Med.* 2017. Vol. 130, no. 10. P. 1220.e17–1220.e22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.05.026.
  12. Gupta N, Khan F, Tripathi M, Singh VP, Tewari S, Ramesh V, et al. Absence of factor V Leiden (*G1691A*) mutation, FII *G20210A* allele in coronary artery disease in North India. *Indian J Med Sci.* 2003. Vol. 57, no. 12. P. 535–542.
  13. Gandrille S, Alhenc-Gelas M, Aiach M. A rapid screening method for the factor V *Arg506-->Gln* mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995. Vol. 6, no. 3. P. 245–248. doi: 10.1097/00001721-199505000-00008.
  14. De Stefano V, Za T, Rossi E, Fiorini A, Ciminello A, Luzzi C, et al. Influence of the *JAK2 V617F* mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2009. Vol. 94, no. 5. P. 733–737. doi: 10.3324/haematol.13869.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Міщенко Ольга Юріївна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Державна наукова установа «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами, м. Київ

**Костюкевич Оксана Михайлівна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Державна наукова установа «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами, м. Київ

**Беньковська Лариса Константинівна**, кандидат біологічних наук, науковий співробітник, Державна наукова установа «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами, м. Київ

**Кравченко Анатолій Миколайович**, доктор медичних наук, доцент, завідувач наукового відділу внутрішньої медицини, Державна наукова установа «Нау-

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Olga Yu. Mishcheniuk**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, State Institution of Sciences «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine», State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Oksana M. Kostiukevych**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, State Institution of Sciences «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine», State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Larysa K. Benkovska**, Candidate of Biological Sciences, Researcher, State Institution of Sciences «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine», State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Anatolii M. Kravchenko**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Internal Medicine, State Institution of Sciences «Research and Practical Center of Preventive and Clinical

ково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами, м. Київ  
**Клименко Сергій Вікторович**, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу медичної генетики, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»; завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики, «Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика», м. Київ

Medicine», State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Sergii V. Klymenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Genetics, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

*Стаття надійшла до редакції 24.05.2020*

*Received: 24.05.2020*