

Кыргызстандын саламаттык сактоо
илимий-практикалык журналы
2024, № 3, б. 35-41

Здравоохранение Кыргызстана
научно-практический журнал
2024, № 3, с. 35-41

Health care of Kyrgyzstan
scientific and practical journal
2024, No 3, pp. 35-41

УДК: 616.1

Аллергиялык пурпура оорусу менен жабыркагандардын интерлейкин-6, α -некроз шишигинин фактору жана гомоцистеиндин генетикалык метаболизминин аномалиялары

О.А. Джакыпбаев, М.О.Эралиева, Р.К.Садыев, Т.О. Нарбеков

И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, Бишкек, Кыргыз Республикасы

МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

Негизги сөздөр:

Аллергиялык пурпура
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)
 α -некроз шишигинин фактору (α НШФ)
Гомоцистеин
Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР)
Метионин-синтаза-редуктаза (МСР)
Фолий кычкылы

Киришүү. Аллергиялык пурпура (АП,) гиперсенситивдик системдик васкулиттерге караштуу эң көп кездешүүчү геморрагиялык диатездерге кирет.

Изилдөөнүн максаты – АП сезгенткич цитокиндерди: интерлейкин-6, α -некроз шишигинин факторунун жана гомоцистеиндин метаболизминин генетикалык аномалияларын текшерүү.

Материал жана методдор. Изилденүүлөр КР ССМ караштуу Улуттук онкология жана гематология борборунун (УОЖГБ) гематология бөлүмүндө дарыланган 119 АП бейтаптарын камтыды. Жалпы базистик изилдөөлөрдөн тышкары, төмөндөгүдөй атайын изилдөөлөр жүргүзүлдү: цитокиндер, гомоцистеин, фолий циклынын гендери - МТНFR, МТRR.

Натыйжалар жана аны талкуулоо. Бейтаптардын асептикалык сезгенүүлөрүнүн бийик көрсөткүчтөрүндө интерлейкин-6 (ИЛ-6), α -некроз шишигинин факторунун (α НШФ) жогорулашы аныкталынды. АП бейтаптарынын гипергомоцистеинемиясы метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНFR) С677Т (41,5%) жана метионин-синтаза-редуктаза (МТRR) А66G (58,4%) генетикалык аномалиялары менен айкалышаары далилделинди. Ал эми АП бейтаптарынын 40% МТНFR С677Т жана МТRR А66G генетикалык аномалиялары параллелдүү түрдө катталды.

Жыйынтыгы. АП бейтаптарында ИЛ-6, α НШФ, гомоцистеинди жана МТНFR С677Т жана МТRR А66G мутацияларын текшерүү эң маанилүү. Гипергомоцистеинемиянын МТНFR С677Т жана МТRR А66G генетикалык полиморфизми аныкталынганда фолий кычкылын дарылоого кошуу зарыл.

Адрес для переписки:

Джакыпбаев Ормонбек Асанбекович, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 92
КГМА им. И.К. Ахунбаева,
Тел.: + 996 772636559
E-mail: ormonbek@bk.ru

Contacts:

Dzhakypbaev Ormonbek Asanbekovich, 720020,
92, Akchunbaev str, Bishkek, Kyrgyz Republic
KSMA named after. I.K. Akhunbaev
Phone: +996 772636559
E-mail: ormonbek@bk.ru

Для цитирования:

Джакыпбаев О.А., Эралиева М.О., Садыев Р.К., Нарбеков Т.О. Интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и генетические аномалии метаболизма гомоцистеина у больных аллергической пурпурой. Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана» 2024, № 3, с.35-41.
doi.10.51350/zdravkg2024.3.9.4.35.41

Citation:

Dzhakypbaev O.A., Eralieva M.O., Sadiyev R.K., Narbekov T.O. Interleukin-6, tumor necrosis factor- α and genetic abnormalities of homocysteine metabolism in patients with allergic purpura. Scientific and practical journal "Health care of Kyrgyzstan" 2024, No.3, p.35-41.
doi.10.51350/zdravkg2024.3.9.4.35.41

Интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и генетические аномалии метаболизма гомоцистеина у больных аллергической пурпурой

О.А. Джакыпбаев, М.О.Эралиева, Р.К.Садыйев, Т.О. Нарбеков

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика***ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ****РЕЗЮМЕ***Ключевые слова:*

Аллергическая пурпура
 Интерлейкин-6 (ИЛ-6)
 Фактор некроза опухоли- α (ФНО α)
 Гомоцистеин
 Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНФР)
 Метионин-синтаза-редуктаза (МСР)
 Фолиевая кислота

Введение. Аллергическая пурпура (АП) является одной из самых распространенных геморрагических диатезов, относящейся к гиперсенситивным системным васкулитам.

Цель исследования – изучить провоспалительные цитокины: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и генетические аномалии метаболизма гомоцистеина у больных АП.

Материал и методы. В исследования включены 119 больных АП, пролеченных в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии (НЦОиГ) МЗ КР. Кроме базисных методов исследования нами проводились следующие специальные исследования: цитокины, гомоцистеин, и гены фолатного цикла, такие как МТНФР, МТНФР.

Результаты и их обсуждение. У больных с высокой степени активности асептического воспаления наблюдались повышение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО α). Выявлено, что гипергомоцистеинемия у пациентов с АП ассоциирована генетическими аномалиями метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) С677Т (41,5%) и метионин-синтазы-редуктазы (МТНФР) А66G (58,4%). У 40% больных АП зарегистрированы параллельный полиморфизм генов МТНФР С677Т и МТНФР А66G.

Заключение. В диагностику АП целесообразно включить определение уровня ИЛ-6, ФНО α , гомоцистеина и наличия мутаций МТНФР С677Т и МТНФР А66G. При обнаружении полиморфизма генов МТНФР С677Т и МТНФР А66G с гипергомоцистеинемией необходимо назначение препаратов фолиевой кислоты.

Interleukin-6, tumor necrosis factor- α and genetic abnormalities of homocysteine metabolism in patients with allergic purpura

О.А. Dzhakypbaev, M.O. Eralieva, R.K. Sadiyev, T.O. Narbekov

*Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic***ARTICLE INFO****ABSTRACT***Key words:*

Allergic purpura
 Interleukin-6 (IL-6)
 Tumor necrosis factor- α (TNF α)
 Homocysteine
 Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)
 Methionine synthase reductase (MSR)
 Folic acid

Introduction. Allergic purpura (AP) is one of the most common hemorrhagic diathesis, related to hypersensitive systemic vasculitis.

The purpose of the study was to study pro-inflammatory cytokines: interleukin-6, tumor necrosis factor- α and genetic abnormalities of homocysteine metabolism in patients with AP.

Material and methods. The study included 119 patients with AP treated in the hematology department of the National Center of Oncology and Hematology (NCOiH) of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. In addition to basic research methods, we conducted the following special studies: cytokines, homocysteine, and folate cycle genes, such as MTHFR, MTRR.

Results and its discussion. In patients with a high degree of aseptic inflammation activity, an increase in the concentration of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) was observed. It was revealed that hyperhomocysteinemia in patients with AP is associated with genetic abnormalities of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T (41,5%) and methionine synthase reductase (MTRR) A66G (58,4%). In 40% of patients with AP, parallel polymorphism of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes was registered.

Conclusion. In the diagnosis of AP, it is advisable to include determination of the level of IL-6, TNF α , homocysteine and the presence of MTHFR C677T and MTRR A66G mutations. If a polymorphism of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes with hyperhomocysteinemia is detected, folic acid supplements should be prescribed.

Введение

Аллергическая пурпура (АП, геморрагический микротромбоваскулит, пурпура Шенлейна-Геноха) – одна из самых распространенных геморрагических диатезов, относящейся к гиперсенситивным системным васкулитам, в основе которой лежат асептическое воспаление и дезорганизация стенок микрососудов, множественное микротромбообразование, поражающее капилляры кожи и внутренних органов [1,2,3]. АП по частоте занимает одно из ведущих мест среди системных васкулитов и, как правило, поражает людей в первой половине жизни, а у людей старшего возраста является предвестником хронических заболеваний, в том числе, паранеопластических [1,2,3,4].

В настоящее время доказана иммунокомплексная природа АП, при которой в микрососудах развивается «асептическое воспаление» с деструкцией стенок микрососудов с тромбированием и появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активированных компонентов системы комплемента (С) [2,3,5]. Одним из типов ЦИК при АП являются криоглобулины, которые определяются как популяция иммунных комплексов, обладающих зависимой от температуры аномальной растворимостью. Они вызывают криоглобулинопатии, проявляющиеся триадой, сочетающей разнообразные поражения кожи, артралгию и капилляротоксический нефрит, которые отмечаются у 50% больных [6]. В последние годы в патогенезе системных васкулитов, в том числе при АП, особое значение придают антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА), которые являются не только серологическими маркерами системных васкулитов, но и играют важную роль в патогенезе заболеваний [2, 5].

В последнее время изучение концентрации цитокинов и гомоцистеина при различных тромбофилиях, в том числе и при АП, ассоциированных нарушением основных механизмов гемостаза заслу-

живают особого внимания. Так, по данным Toralo glu R. et al. [7], наряду с увеличением α ФНО и ИЛ-6, пациенты с АП при острой фазе заболевания имеют повышение уровня сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF). Увеличение концентрации VEGF может быть вызвано многими стимулами, например, ИЛ-1, ИЛ-6. Нарушение регуляции тонуса сосудов при ПШ-Г связано с увеличением выработки эндотелиальных пептидов – вазоконстрикторов в ответ на повышение концентрации α ФНО. У пациентов с АП как правило, наблюдается увеличение уровня ИЛ-1 и α ФНО в моче по сравнению с пациентами с другими формами гломерулонефритов, что указывает на участие именно этих цитокинов в патогенезе нефропатии при АП [8,9,10]. Гипергомоцистеинемия усиливает образование провоспалительных цитокинов и факторов роста, что сопровождается экспрессией тканевого фактора и развития гиперкоагуляции. Далее под воздействием провоспалительных цитокинов уменьшается синтез естественных антикоагулянтов, таких как АТ-III, РС, PS и др. Все это ведет к развитию гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза [3]. В литературе встречаются сведения о том, что между уровнем гомоцистеина, концентрацией фибриногена, фактором Виллебранда и Д-димером, имеется прямая корреляционная связь, что указывает на активацию внутрисосудистого свертывания крови [3,11].

Обмен гомоцистеина контролируется рядом ферментов фолатного цикла, среди которых заслуживают внимания метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) [12,13]. По мнению исследователей [12,13,14,15], причиной гипергомоцистеинемии является дефицит фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12, избыток метионина в пище, а также коморбидные состояния (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, псориаз, патология почек), курение, злоупотребление кофеином и алкоголем, малоподвижный образ жизни. Вместе с тем, к повышению содержания в крови гомоцистеина, могут привести и полиморфизмы генов, кодирующих MTHFR (полиморфизмы C677T) и MTRR (A66G) [13].

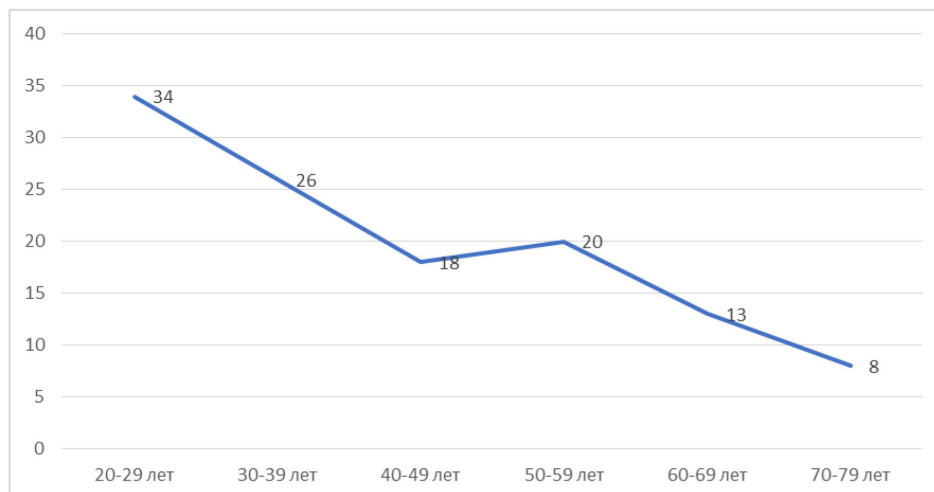


Рисунок 1. Распределение больных по возрасту

Figure 1. Distribution of patients by age

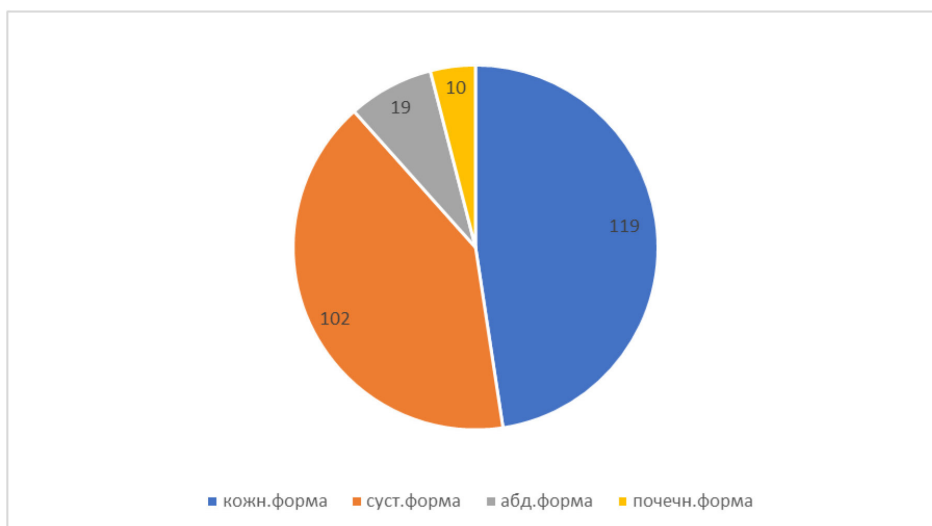


Рисунок 2. Распределение больных по клинической локализации

Figure 2. Distribution of patients by clinical location

Цель исследования: Изучить провоспалительные цитокины: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и генетические аномалии метаболизма гомоцистеина у больных АП.

Материалы и методы исследования

В исследования включены 119 больных АП, пролеченных в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии (НЦОиГ) МЗ КР.

Как видно из рис.1, среди пролеченных больных, больше всех (28,5%) было пациентов в возрасте 20-29 лет. Больные в возрасте 30-39 лет, составляли 21,8%. На третьем месте зарегистрированы пациенты в возрасте 50-59 лет (16,8%). Наименьшее ко-

личество пациентов, получивших стационарное лечение, приходилось на возраст свыше 70 лет (6,7%).

По локализации геморрагического синдрома пациенты были распределены следующим образом (рис.2).

У всех пациентов зарегистрированы поражение капилляров кожи, из них у 8 больных (6,7%) наблюдались атрофические язвочки. Артралгия крупных нагруженных суставов наблюдались у 85,7% больных с АП. Абдоминальная локализация геморрагического синдрома, отмечена у 15,9% пациентов. У 10 чел. (8,4%) параллельно отмечались протеинурия и гематурия, из них у 2 больных, ассоциированные с сахарным диабетом, были проявления диабетической нефропатии.

Таблица 1. Концентрация провоспалительных цитокинов у больных АП на фоне проводимой терапии

Table 1. Concentration of pro-inflammatory cytokines in patients with AP during therapy

№	Наименование	ИЛ-6, пг/мл	α -ФНО, пг/мл
1	2	3	4
1	Контроль (n=12)	6,4 \pm 0,008	4,5 \pm 0,078
2	Кожно-суставная форма (n=30, до лечения)	8,6,005 ^{^^}	5,4 \pm 0,130 ^{^^}
3	Кожно-суставная форма (n=30, после лечения)	8,3 \pm 0,134	4,8 \pm 0,003
4	Генерализованная форма (n=24, до лечения)	11,8 \pm 0,005 ^{**}	7,4 \pm 0,104 ^{**}
5	Генерализованная форма (n=24, после лечения)	10,6 \pm 0,104	6,0 \pm 0,121 [^]

Примечание: * - $p < 0,05$ у больных, в сравнении с контролем; ** - $p < 0,001$ у пациентов, в сравнении с контролем; ^ - $p < 0,001$ внутри группы больных в различные сроки лечения; ^^ - $p < 0,05$ фоновые значения различных групп больных.

Методы диагностики

Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Диагноз устанавливался на основании клинических, лабораторных исследований. Лабораторные исследования проводились общепринятыми методами: в процессе лечения нами исследовались у больных общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, лактатдегидрогеназа), маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, общая гемостазиограмма (агрегация тромбоцитов, протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, тромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, РФМК). Из специальных исследований нами проводились следующие методы:

1. Изучение цитокинов на ИФА – БЕСТ (Sun Rise).
2. Исследование гомоцистеина на ИФА диагностической лаборатории AQUA lab.
3. Исследование гена MTHFR, MTRR на ПЦР в режиме реального времени диагностической лаборатории AQUA lab.

Методы лечения

Комбинированное лечение больных АП в условиях отделения гематологии НЦОиГ включало: соблюдение постельного, далее полупостельного режима, гипоаллергенную диету, при поражении капилляров желудочно-кишечного тракта, режим полного голода с деконтаминацией/стерилизацией кишечника с использованием антибактериальных препара-

тов, не всасывающиеся в кишечнике; базисная терапия с применением антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и простаглицлина; при II и III степени активности аутоиммунного/иммунокомплексного процесса, особенно при поражении почек – стероидные гормональные препараты в средних дозах под прикрытием антикоагулянтов, антиагрегантов и сеансов лечебного плазмафереза. Пациентам с гипергомоцистеинемией параллельно назначались препараты фолиевой кислоты.

Пациенты, кому проводилось исследование провоспалительных цитокинов, в зависимости от локализации поражений микрососудов, разделены на кожно-суставную форму АП (n=30) и генерализованную форму АП (n=24). Изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных с кожным, суставным, абдоминальным и почечными синдромами АП показало о количественном повышении провоспалительных цитокинов в виде ИЛ-6 и α -ФНО по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,001$) и пациентов с кожным и суставным синдромами АП ($p < 0,05$).

После проведенного лечения у больных с генерализованной формой АП повышенные концентрации ИЛ-6 и α -ФНО уменьшились на 10% и 18,3% соответственно ($p < 0,001$), но уровень ИЛ-6 оставался выше нормальных значений.

Из 119 пролеченных больных АП, 65 проводилось обследование на метаболизм гомоцистеина, кодирующих MTHFR (полиморфизм С677Т) и MTRR (полиморфизм А66G). У 64,6% больных в крови выявлен повышенный уровень гомоцистеина.

Таблица 2. Показатели генетических аномалий у пациентов с АП

Table 2. Indicators of genetic abnormalities in patients with AP

№	Генетический полиморфизм	Группа пациентов с нормальным гомоцистином в крови (n=23)	Группа пациентов с гипергомоцистеинемией в крови (n=42)
1	MTHFR C677T гомозигота	2 (8,6%)	6 (14,2%)*
2	MTHFR C677T гетерозигота	5 (21,7%)*	14 (33,3%)*
3	MTRR A66G гомозигота	4 (17,3%)*	11 (26,1%)*
4	MTRR A66G гетерозигота	7 (30,4%)*	16 (38%)*

Примечание: * - статистически значимое различие между группами, $p < 0,05$.

Аномалия гена MTHFR C677T обнаружена у 27 (41,5%) больного АП (у 19 гетерозигота, у 8 гомозигота), свидетельствующие о замене основания цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677, в результате чего изменяются биохимические свойства фермента, в котором происходит замена аминокислоты аланина на валин в сайте связывания фолата. Согласно литературным данным [12,13], мутация гена MTHFR C677T вызывает термоллабильность фермента и снижение его функциональной активности на 35% от среднего уровня, что приводит к гипергомоцистеинемии.

Исследование гена MTRR, кодирующего цитоплазматический фермент MTRR, играющую важную роль в синтезе белка, катализирующего метионинсинтазу в обратном превращении гомоцистеина в метионин, показало о наличии генетической аномалии MTRR A66G у 38 больных (у 60,5% пациентов гетерозигота; у 39,5% - гомозигота) с АП. В результате данной генетической мутации происходило замена аденина (А) в позиции 66 на гуанин (G), обозначаемый как генетический маркер A66G, приводящее к изменению биохимических свойств фермента, где произошла замена аминокислоты изолейцина на метионин. В результате, это приводило к увеличе-

нию содержания гомоцистеина в крови, что и наблюдалась у наших 58,4% пациентов (n=38) с АП.

Выводы

1. Изучение провоспалительных цитокинов у больных АП выявило повышение концентрации изучаемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и α ФНО), подтверждающие иммунокомплексное происхождение болезни.
2. У 64,6% больных АП выявлена гипергомоцистеинемия (n=42).
3. Полиморфизм гена MTHFR C677T определена у 41,5% (n=27) пациентов АП, а генетическая мутация MTRR A66G выявлена у 58,4% (n=38) больных, приводящие к гипергомоцистеинемии.
4. Параллельный полиморфизм генов MTHFR и MTRR зарегистрированы у 40% пациентов (n=26).
5. Всем пациентам АП с гипергомоцистеинемией, наряду со стандартной терапией, назначены препараты фолиевой кислоты.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

Литература / References

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. Медицина. 1988. 463 С. [Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. M. Medicine. 1988. 463 p.]
2. Раимжанов А.Р., Джакыпбаев О.А. Геморрагический васкулит и современная анти тромботическая терапия. Бишкек. 2008. 144 С. [Raimzhanov A.R., Dzhakupbaev O.A. Hemorrhagic vasculitis and modern antithrombotic therapy. Bishkek. 2008. 144 p.]
3. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Ново сибирск. «Наука». 2012. 456 С. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Maksimova O.G. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children. Novosibirsk. "Science". 2012. 456 p.]

4. Раимжанов А.Р., Джакыпбаев О.А. Геморрагический микротромбоваскулит: первичный гемостаз и иммунологические показатели. Клиническая онкогематология. Том 9. №1. 2016. С. 70-74. [Raimzhanov A.R., Dzhakypbaev O.A. Hemorrhagic microthrombovasculitis: primary hemostasis and immunological parameters. Clinical oncohematology. Vol. 9. No. 1. 2016. P. 70-74.]
5. Насонов Е.Л., Галушко Е.А., Алекберова З.С. и др. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва. Гэотар-Медиа. 2017. [Nasonov E.L., Galushko E.A., Alekberova Z.S. et al. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow. Geotar-Media. 2017.]
6. Тоголян А.А., Лапин С.В. Иммунологическая диагностика поражений почек при васкулитах. Нефрол. 2003. №1. С. 109-119. [Totolyan A.A., Lapin S.V. Immunological diagnostics of kidney damage in vasculitis. Nephrol. 2003. No. 1. P. 109-119.]
7. Topaloglu R., Sungur A., Baskin E. et al. Vascular endothelial growth factor in Henoch – Schonlein purpura. J. Rheumatol. 2001. Vol. 28 (10). P. 2269-2273.
8. Насонов Е.Л., Шилкина Н.П., Баранов А.А. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга. 1999. 616 С. [Nasonov E.L., Shilkina N.P., Baranov A.A. Vasculitis and vasculopathy. Yaroslavl: Upper Volga. 1999. 616 pp.]
9. Емануйлов В.И. Фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-4 С-реактивный белок и гемостазиологические показатели у больных системной красной волчанкой и геморрагическим васкулитом. Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Ярославль. 2007. 19 С. [Emanuilov V.I. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-4 C-reactive protein and hemostatic parameters in patients with systemic lupus erythematosus and hemorrhagic vasculitis. Abstract of dissertation for a PhD in Medicine. Yaroslavl. 2007. 19 p.]
10. Jensen T., Kierulf P., Per M. Sandset et al. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. J. of Thrombosis and Haemostasis. 2007. Vol. 97 (5). P. 822-829.
11. McCully K.S. Homocysteine, vitamins and prevention of vascular disease. Mil. Med. 2004. Vol. 169. №4. P. 325-329.
12. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: Клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. Клиническая геронтология. №4. 2007. [Kostyuchenko G.I. Hyperhomocysteinemia: Clinical significance, age-related features, diagnostics and correction. Clinical gerontology. No. 4. 2007.]
13. Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Том 16. №5(4). 2014. [Berman Yu.O., Davydkin I.L., Krivova S.P. Folic acid in the treatment of patients with hemorrhagic vasculitis with hereditary disorders of homocysteine metabolism. Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Vol. 16. No. 5 (4). 2014.]
14. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе У.И. и др. Практическая коагулология. Москва. 2012. С. 136-144. [Panteleev M.A., Vasiliev S.A., Sinauridze U.I. and others. Practical coagulology. Moscow. 2012. pp. 136-144.]
15. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Черепанова Л.А. и др. Качество жизни подростков – носителей полиморфизмов генов фолатного цикла. Российский педиатрический журнал. 2017. 20 (1). С. 11-18. [Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Cherepanova L.A. et al. Quality of life of adolescents - carriers of folate cycle gene polymorphisms. Russian Pediatric Journal. 2017. 20 (1). P. 11-18.]

Авторы:

Джакыпбаев Ормонбек Асанбекович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, заведующий отделением гематологии Национального центра онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5119-156X>

Эралиева Мээри Омуровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4676-6277>

Садыйев Рысбек Качкынбаевич, ассистент кафедры терапевтической стоматологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Нарбеков Тимур Оморбаевич, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>

Authors:

Dzhakypbaev Ormonbek Asanbekovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Hematology of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Head of the Hematology Department of the National Center for Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5119-156X>

Eralieva Meeri Omurovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Hematology of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4676-6277>

Sadyiev Rysbek Kachkynbaevich, Assistant Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

Narbekov Timur Omorbaevich, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with a Course in Hematology, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-0480>