

5. Association between polymorphisms in the coagulation factor VII gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analysis / X. Mo [et al.] // BMC Med Genet. – 2011. – Vol.12. – P.107. doi:10.1186/1471-2350-12-107.
6. Association Between the G20210A Polymorphism of Prothrombin Gene and Myocardial Infarction in Tunisian Population / A. Kallel [et al.] // Biochem Genet. – 2016. – Vol.54(5). – P. 653-664. doi:10.1007/s10528-016-9744-y.
7. Association of coagulation-related and inflammation-related genes and factor VIIc levels with stroke: Cardiovascular Health Study / N.A. Zakai [et al.] // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol.9(2). – P.267-274. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04149.x.
8. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the ST3GAL4 Gene with VWF Antigen and Factor VIII Activity / J. Song [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11(9). – P.160757. doi: 10.1371/journal.pone.0160757.
9. Barkagan Z.S. Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disturbances. – The 2nd edition supplemented / Z.S. Barkagan, A.P. Momot. – M.: Newdiamed. – 2001. – P.296
10. Dashti A.A. Race differences in the prevalence of the factor V Leiden mutation in Kuwaiti nationals / A.A. Dashti, M.M. Jadaon // Mol Biol Rep. – 2011. – Vol.38(6). – P.3623-8. doi: 10.1007/s11033-010-0474-7.
11. Dziadosz M. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and iMPLications in women's health: a systematic review / M. Dziadosz, L.V. Baxi // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2016. – Vol.27(5). – P. 481-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000562.
12. Epidemiology of factor V Leiden: clinical iMPLications / V. De Stefano [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 1998. – Vol.24(4). – P.367-79.
13. Epistatic and pleiotropic effects of polymorphisms in the fibrinogen and coagulation factor XIII genes on plasma fibrinogen concentration, fibrin gel structure and risk of myocardial infarction / M.N. Mannila [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – Vol. 95. – P.420-427.
14. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. iMPLications for venous thromboembolism screening / P. M. Ridker [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol.277(16). – P.1305-7.
15. Fibrinogen and clot-related phenotypes determined by fibrinogen polymorphisms: Independent and IL-6-interactive associations / H.T. Cronjé [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol.12(11). – P.187712. doi:10.1371/journal.pone.0187712.
16. Gene-centric approach identifies new and known loci for FVIII activity and VWF antigen levels in European Americans and African Americans / W. Tang [et al.] // Am J Hematol. – 2015. – Vol.90(6). – P.534-40. doi: 10.1002/ajh.24005.
17. Genetic Analysis of Venous Thromboembolism in UK Biobank Identifies the ZFPM2 Locus and iMPLicates Obesity as a Causal Risk Factor / D. Klarin [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2017. – Vol.10(2). doi:10.1161/circgenetics.116.001643.
18. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis / J. Li [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2015. – Vol.32(5). – P.817-825. doi:10.1007/s10815-015-0471-9.
19. Genetic polymorphisms influencing total and γ' fibrinogen levels and fibrin clot properties in Africans / R.C. Kotzé [et al.] // Br J Haematol. – 2015. – Vol.168(1). – P.102-112. doi:10.1111/bjh.13104.
20. Genetic variants in PLG, LPA, and SIGLEC 14 as well as smoking contribute to plasma plasminogen levels / Q. Ma [et al.] // Blood. – 2014. – Vol.124(20). – P.3155-64. doi: 10.1182/blood-2014-03-560086
21. Genome-wide association study for circulating levels of PAI-1 provides novel insights into its regulation / J. Huang [et al.] // Blood. – 2012. – Vol.120(24). – P.4873-81.
22. Global fibrinolytic activity, PAI-1 level, and 4G/5G polymorphism in Thai children with arterial ischemic stroke / R. Natesiririnkul [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2014. – Vol.23(10). – P.2566-72. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.016
23. Global Hepatitis Alliance Annual Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. (<https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789241565455-eng.pdf>)
24. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association / K.C. Desch [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2013. – Vol.110(2). P. 588-93. doi: 10.1073/pnas.1219885110.
25. Meta-analysis of Factor V Leiden G1691A polymorphism and osteonecrosis of femoral head susceptibility / X. Shang [et al.] // Biomed Rep. – 2013. – Vol.1(4). – P. 594-598. doi: 10.3892/br.2013.93
26. Multiethnic meta-analysis of genome-wide association studies in >100 000 subjects identifies 23 fibrinogen-associated Loci but no strong evidence of a causal association between circulating fibrinogen and cardiovascular disease / M. Sabater-Lleal [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol.128(12). – P.1310-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002251
27. Pearson T.A. How to interpret a genome-wide association study / T.A. Pearson, T.A. Manolio // JAMA. – 2008. – Vol. 299, No. 11. – P. 1335-1344. – DOI:10.1001/jama.299.11.1335.
28. Poort S.R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S.R. Poort [et al.] // Blood. – 1996. – Vol. 88(10). – P. 3698-703.
29. Prevalence of factor V Leiden G1691A, MTHFR C677T, and prothrombin G20210A among Asian Indian sickle cell patients / S. K. Pandey [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2012. Vol.18(3). – P. 320-3. doi: 10.1177/1076029611425830.
30. Prevalence of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the Thai population / P. Angchaisuksiri [et al.] // Am J Hematol. – 2000. –Vol.65(2). – P.119-22.
31. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis / C. Li [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7(1). P. 13550. doi:10.1038/s41598-017-13623-6.
32. Relationship of plasminogen activator inhibitor 1 gene 4G/5G polymorphisms to hypertension in Korean women / K.N. Kim [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2012. – Vol.125(7). – P.1249-53.
33. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the b fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration / F.M. Van't Hooft [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1999. – Vol.19. – P.3063-3070.
34. Variant of PAI-2 gene is associated with coronary artery disease and recurrent coronary event risk in Chinese Han population / X. Li [et al.] // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 16(1)4. – P.148. doi: 10.1186/s12944-015-0150-y.
35. Varied association of prothrombin G20210A polymorphism with coronary artery disease susceptibility in different ethnic groups: evidence from 15,041 cases and 21,507 controls / B. Jin [et al.] // Mol Biol Rep. – 2011. – Vol.38(4). – P. 2371. doi: 10.1007/s11033-010-0370-1

Т.Н. Александрова, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РН-НЕГАТИВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.27

УДК 575.153

ЯНЦ КМП: **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Нионовна** – м.н.с., врач гематолог КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ, alexandrova_tuyara@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с., solnishko_84@inbox.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru; **МУЛИНА Инна Ивановна** – гл. внешт. гематолог МЗ РС(Я), зав. отд. гематологии КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ; **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

В статье представлен обзор литературы, где описываются современные представления о молекулярной биологии хронических миелопролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, *JAK2*, *MPL*, *CALR*.

The paper presents a review, which demonstrates current understanding of the molecular biology of chronic myeloproliferative diseases.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, *JAK2*, *MPL*, *CALR*.

Введение. Хронические миелопролиферативные заболевания (Рн-негативные ХМПЗ) представляют со-

бой группу клональных заболеваний, возникающих на уровне стволовой кроветворной клетки. Характеризуют-

ся избыточной пролиферацией клеток одного или нескольких ростков миелоидной линии (эритроидного, мегакариоцитарного, гранулоцитарного), дифференцирующихся до зрелых форм. Классические Ph-негативные ХМПЗ включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ).

ИП характеризуется пролиферацией трех миелоидных ростков – эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного – и спленомегалией [1]. Для ЭТ характерна пролиферация преимущественно мегакариоцитарного ростка [4]. При ИП и ЭТ типичное течение заболеваний связано с возникновением симптомов нарушений микроциркуляции на фоне предшествующего бессимптомного повышения показателей крови на протяжении нескольких лет. Для первичного миелофиброза (ПМФ) характерно замещение костного мозга фиброзной тканью, приводящее к развитию цитопении и появлению экстрамедуллярных очагов кроветворения, в первую очередь в селезенке. ПМФ является прогностически самым неблагоприятным заболеванием из группы Ph-негативных ХМПЗ. Средняя продолжительность жизни этих больных составляет 5-7 лет [3]. Больные ХМПЗ характеризуются высоким риском тромбогеморрагических осложнений, а также прогрессирования заболевания с трансформацией во вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), бластный криз [2].

Современные представления о патогенезе ХМПЗ. Открытие мутации гена *JAK2* в 2005 г. сделало прорыв в понимании механизмов развития ХМПЗ. Было продемонстрировано, что точечная мутация 1849 G/T в экзоне 14 гена *JAK2*, приводящая к замене валина на фенилаланин в позиции 617 нуклеотидной цепи, приводит к активации продукта гена – тирозинкиназы *JAK2* и бесконтрольной пролиферации клеток миелоидного ростка [10]. *JAK2* — нерецепторная тирозинкиназа, играющая ключевую роль в трансдукции сигнала от цитокинов к рецепторам по *JAK-STAT* сигнальному пути. Семь гомологичных участков фермента (JH) включают в себя домены – JH1, JH2, SH2 (JH3 и JH4) и FERM (JH6 и JH7) (рисунок). Домен JH1, расположенный на С-конце (карбоксильном) белка, представляет собой активный киназный домен, в то время как JH2 (псевдокиназный) считается каталитически неактивным участком фермента. Его роль заключается в отрицательной

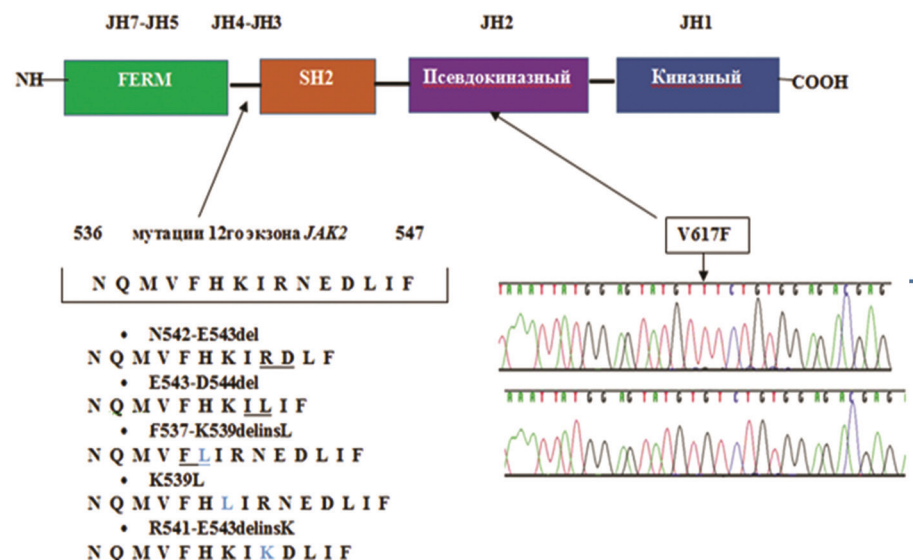
ауторегуляции активности *JAK2* путем ингибирования домена JH1. Домены FERM и SH2 обеспечивают связывание *JAK*-киназы и трансмембранных цитокиновых рецепторов и регулируют киназную активность фермента. При воздействии на тирозинкиназу цитокиновых лигандов (эритропоэтин, тромбопоэтин, интерлейкины) происходит фосфорилирование тирозина на конечном участке JH1 домена, что вызывает передачу сигнала через протеины STAT5, STAT3, PAS-MARK и PI3K-AKT. Мутация V617F, расположенная на регуляторном домене JH2, приводит к потере аутоингибиторных свойств *JAK2*-тирозинкиназы, его гиперактивации и цитокин-независимой дифференцировке миелоидных клеток [5,6,14]. В большинстве случаев среди пациентов с ИП и ПМФ *JAK2*V617F мутация выявляется в гомозиготной форме с аллельной нагрузкой более 50%. У таких больных в результате митотической рекомбинации хромосомы 9p и дупликации мутантного аллеля происходит превращение гетерозиготной мутации *JAK2*V617F в гомозиготную форму. Среди пациентов с ЭТ мутация чаще встречается в гетерозиготной форме с аллельной нагрузкой менее 50% [17].

Второй клинически значимой мутацией гена *JAK2* является мутация 12-го экзона, включающая в себя более 40 различных мутаций, расположенных между псевдокиназным и SH2 доменами (рисунок). Наиболее распространенными из них являются мутации N542-E543del (23%), E543-D544del (11%), F537-K539delinsL и K539L (10%) и R541-E543delinsK (8%) [12, 24]. Из-

меняя структуру домена JH2, они приводят к модификации ответа на воздействие фактора роста [2].

В патогенезе пролиферации мегакариоцитарного ростка ведущее место занимают мутации в генах *MPL* и *CALR*. Ген *MPL* (myeloproliferative leukaemia virus) расположен на хромосоме 1p34, кодирует тромбопоэтиновый рецептор и является ключевым фактором пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов. Клиническое значение имеют мутации в 515) положении гена *MPL*: W515L (замена триптофана на лейцин в положении 515; W515K (замена триптофана на лизин) [20]. Аминокислотный остаток триптофана в позиции 515 (W515) является частью трансмембранного домена, в норме поддерживает рецептор тромбопоэтина в неактивном состоянии, ингибируя его димеризацию [23]. Мутации W515L/K приводят к спонтанной активации рецептора *MPL*, повышению его чувствительности к тромбопоэтину и цитокин-независимой пролиферации кроветворных клеток.

Ген *CALR* (кальретикулин) расположен на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2). Кальретикулин представляет собой многофункциональный белок, экспрессирующийся в эндоплазматическом ретикулуме, цитоплазме, поверхности клеток, внеклеточном матриксе. Основная его роль заключается в поддержании гомеостаза ионов кальция, а также в участии в процессах пролиферации, апоптоза, фагоцитоза и иммунного ответа [27]. К настоящему времени описаны две мутации 9-го экзона *CALR*, имеющие значение в патогенезе развития ХМПЗ – мутация 1-го



Строение *JAK2*-тирозинкиназы: JH1-JAK homology domain 1, JH2-JAK homology domain 1, FERM – 4.1, ezrin/radixin/moesin, SH2 – Src homology2

типа (p.L367fs*46), представляющая собой делецию 52 п.н., и мутация 2-го типа (p.K385fs*47) – инсерция TTGTC. Мутации *CALR* приводят к сдвигу рамки считывания, образованию новой С-концевой последовательности белка и потере сигнальной последовательности KDEL [3].

Распространенность *JAK2V617F* мутации среди пациентов с ИП более 95%, а мутации 12-го экзона – 4%. Среди пациентов с ЭТ и ПМФ мутация *JAK2V617F* выявляется в 60% случаев. Среди пациентов с ЭТ и ПМФ в 20-25% случаев выявляются мутации *CALR*, в 5% – *MPL*, а у 5-10% не выявляется никаких мутаций [26].

Мутации генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* являются драйверными, активирующими *JAK2*-сигнальный путь. Помимо основных драйверных мутаций, описаны ряд соматических мутаций (в генах *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *CBL*, *LNK*, *IDH1/2*, *IKF1*, *EZH2*, *TP53*, *SRSF2*), кодирующих транскрипционные и эпигенетические факторы. Роль этих мутаций, по мнению ряда авторов, заключается в модулировании активности заболевания [26].

Наследственная предрасположенность к развитию ХМПЗ. Несмотря на то, что пусковым механизмом развития ХМПЗ являются соматические мутации, в литературе описаны семейные случаи ХМПЗ [11]. Поиск корреляций между драйверными соматическими мутациями и генетическими вариациями, детальное изучение роли различных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в области четырех генов-кандидатов (*EPOR*, *MPL*, *GCSFR* и *JAK2*) разными группами ученых привел к открытию связи между наличием специфических SNP гена *JAK2* и развитием ХМПЗ [17]. В результате проведенных исследований было доказано, что наследственная предрасположенность к ХМПЗ обусловлена носительством гаплотипа 46/1 гена *JAK2*. Он представлен 4 основными SNP (rs3780367, rs10974944, rs12343867 и rs1159782), которые приводят к замене трех тимидиновых остатков (Т) и одного цитозинового (С) на два гуанозиновых (G) и два цитозинового (С), образуя комбинацию «GGCC» [28].

Распространенность *JAK2* 46/1 гаплотипа в здоровой популяции составляет около 24%, тогда как среди больных ХМПЗ пациенты с мутациями *V617F* и 12-го экзона гена *JAK2* составляют 40-80 и 64% соответственно. Потенциальная связь между гаплотипом GGCC_46/1 и соматическими мутациями *JAK2V617F* и мутацией

12-го экзона объясняется гипотезой «гипермутабельности», согласно которой гаплотип каким-то образом может стимулировать частоту мутаций в гене *JAK2* [28].

Мутационный статус и фенотип заболевания. Определение аллельной нагрузки мутации *JAK2V617F* имеет огромное значение в прогнозировании развития осложнений и исходов ХМПЗ. Множеством исследований было продемонстрировано, что чем выше аллельная нагрузка, тем агрессивнее протекает заболевание – с высокими показателями форменных элементов крови, массивной спленомегалией и высоким риском тромботических осложнений [2].

Уровень аллельной нагрузки *JAK2V617F* выше среди пациентов с ИП, по сравнению с пациентами с ЭТ и ПМФ [13]. *JAK2V617F*-позитивные пациенты с ИП чаще характеризуются трехростковой гиперплазией, тогда как для случаев с мутацией 12-го экзона *JAK2* характерны высокий уровень гемоглобина при относительно низких уровнях тромбоцитов и лейкоцитов. В целом изолированный эритроцитоз при ИП, особенно у лиц молодого возраста, является характерным проявлением заболевания при наличии мутации 12-го экзона [2].

При ЭТ *JAK2V617F*-позитивность характеризуется клинической картиной похожей на ПМФ – высоким уровнем гемоглобина, относительно невысоким тромбоцитозом [29] и высокой частотой прогрессии в ИП [16]. Мутация гена *CALR* у пациентов с ЭТ ассоциирована с гипертромбоцитозом ($>1000 \times 10^9$), однако риск тромботических осложнений ниже, чем у пациентов с мутацией *JAK2V617F* [7]. При сравнении групп пациентов с ИП и ЭТ и мутацией *JAK2V617F* частота тромбозов не отличалась, что позволяет считать мутацию *V617F* гена *JAK2* основным маркером тромбогенного риска [8]. Высокая распространенность тромбозов среди *JAK2*-положительных пациентов с ЭТ связана с синдромом гипервязкости вследствие повышенного гематокрита и лейкоцитоза. Роль мутации *MPL* у пациентов с ЭТ до конца не изучена. По мнению ряда авторов, наличие мутации гена *MPL* ассоциируется с высокой частотой трансформации во вторичный миелофиброз и низкими показателями выживаемости [21, 22].

Больные ПМФ с мутацией *JAK2V617F* имеют большие размеры селезенки, высокий лейкоцитоз, тромбоцитоз, низкий уровень гемоглоби-

на, что является неблагоприятными факторами развития бластного криза и невысоких показателей общей выживаемости [2]. Для *CALR*-позитивных пациентов с ПМФ характерны молодой возраст, низкий уровень лейкоцитов, высокий тромбоцитоз. При длительном наблюдении пациентов с мутацией *CALR* было продемонстрировано, что по сравнению с другими мутационными группами у них ниже кумулятивный риск развития анемии, тромбоцитопении, лейкоцитоза более $25 \times 10^9/\text{л}$ и длительнее интервал развития массивной спленомегалии. Риск развития тромбозов, бластной трансформации также ниже у пациентов с мутацией *CALR* [18].

Мутационный статус и прогноз заболевания. ЭТ и ИП относятся к заболеваниям с относительно доброкачественным течением (средняя выживаемость 19,8 и 13,5 лет соответственно), тогда как для ПМФ характерны низкие показатели средней выживаемости (5,9 лет), высокий риск бластной трансформации и связанная с ним летальность [18].

Мутационный статус *JAK2* не оказывает влияния на исход заболевания. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что среди пациентов с мутациями *JAK2V617F* и 12-го экзона частота тромботических осложнений, развития вторичного миелофиброза, острого лейкоза и летального исхода не отличаются [19]. Однако у пациентов с высокой аллельной нагрузкой чаще наблюдаются тромбозы и трансформация в миелофиброз [25]. Различий в выживаемости в зависимости от аллельной нагрузки не наблюдалось [15].

Среди пациентов с ЭТ более благоприятный прогноз имеют пациенты с мутацией *CALR* по сравнению с пациентами с мутацией *JAK2* [1]. Для *CALR*-позитивных пациентов также характерен лучший ответ на терапию интерфероном, а для *MPL*-позитивных, по мнению ряда авторов – высокая частота трансформации в посттромбоцитомический фиброз [18] и низкие показатели общей выживаемости [22].

В случае ПМФ наличие мутации *CALR* также ассоциировано с благоприятным прогнозом заболевания с поздним развитием анемии, лейкоцитоза, массивной спленомегалией и низкой частотой тромбозов (средняя общая выживаемость 17,7 лет, кумулятивный 10-летний риск бластной трансформации 9,4%). Для *JAK2*-позитивных пациентов с ПМФ характерны частые тромботические осложнения, как и в

случае ИП и ЭТ, причем, по мнению ряда авторов, чем ниже аллельная нагрузка, тем хуже прогноз [9]. Наихудшим прогнозом характеризуются пациенты с «тройной негативностью», для которых риск бластной трансформации составляет 34%, а средняя общая выживаемость 3,2 года [25].

Заключение. Открытие мутаций генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* коренным образом изменило представление о патогенезе Ph-негативных ХМПЗ. Внедрение в клиническую практику различных методов молекулярно-генетического исследования улучшило диагностику заболеваний, способствовало разработке прогностических шкал и персонализированного подхода к терапии. Разнообразие фенотипов ХМПЗ, обусловленное генетической гетерогенностью, требует обязательного проведения молекулярного генетического исследования на выявление драйверных мутаций для определения прогноза, риска развития осложнений и выбора тактики ведения пациента. Однако необходимы дополнительные исследования для уточнения роли других молекулярных событий в патогенезе и формировании фенотипа заболеваний.

Литература

1. Истинная полицитемия: обзор литературы и собственные данные / И.Н. Суборцева, Т.И. Колейникова, Е.И. Пустова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8. – №4. – С.397-412.
2. Polycythemia Vera: literature review and own data / I.N. Subortseva, T.I. Kolosheina, E.I. Pustova [et al.] // Clinical oncohematology. – 2015. – V.8, №4. – P.397-412.
3. Меликян А.Л. Биология миелолифферативных заболеваний / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т.9, №3. – С.314-325. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
4. Melikyan A.L. Biology of myeloproliferative malignancies / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva // Clinical oncohematology. – V.9, №3. – P.314-325. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
5. Модели миелофиброза (обзор литературы и собственные данные) / А.А. Силиутина, И.И. Гин, Н.М. Матюхина [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №1. – С.75-84. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-75-84.
6. Myelofibrosis models: literature review and own data / A.A. Silyutina, I.I. Gin, N.M. Matyukhina [et al.] // Clinical oncohematology. – 2017. – V.10, №1. – P.75-84. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-75-84.
7. Молекулярно-генетические маркеры и особенности течения эссенциальной тромбоцитемии / А.А. Жернякова, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №3. – С.402-408. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-402-408.
8. Molecular Genetic Markers and Clinical Characteristics of Essential Thrombocythemia / A.A. Shernyakova, I.S. Mashtynkevich, V.A. Shuvaev [et al.] // Clinical oncohematology. – 2017. – V.10, №3. – P.402-408. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-402-408.
9. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders / E.J. Baxter, L.M. Scott, P.J. Campbell // Lancet. – 2005. – V.365, №9464. – P.1054-1061. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
10. Allelic expression imbalance of JAK2V617F mutation in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms / H.R. Kim, H.J. Choi, Y.K. Kim [et al.] // PLoS one. – 2012. – V.8, №1. – e52518. doi: 10.1371/journal.pone.0052518.
11. CALR mutational status identifies different disease subtypes of essential thrombocythemia showing distinct expression profiles / R. Zini, P. Guglielmelli, D. Pietra [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2017. – V.7, №12. – P.638. doi: 10.1038/s41408-017-0010-2.
12. Chao MP. Two faces of ET: CALR and JAK2 / M.P. Chao, J. Gotlib // Blood. – 2014. – V.123, №10. – P.1438-1440. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-547596
13. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR and MPL in myelofibrosis / E. Rumi, D. Pietra, C. Pascutto [et al.] // Blood. – 2014. – V.124, №7. – P.1062-1069. doi: 10.1182/blood-2014-05-578435.
14. De Freitas RM. Myeloproliferative neoplasms and the JAK/STAT signaling pathway: an overview / R.M. De Freitas, C.M. da Costa Maranduba // Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2015. – V.37, №5. – P.348-353. doi: 10.1016/j.bjh.2014.10.001.
15. Familial MPN predisposition / T. Tashi, S. Swierczek, J.T. Prchal // Current hematologic malignancy reports. – 2017. – V.12, №5. – P.442-447. doi: 10.1007/s11899-017-0414-x.
16. High frequency of JAK2 exon 12 mutations in Korean patients with polycythemia vera: novel mutations and clinical significance / C.H. Park, K.O. Lee, J.H. Jang // Journal of clinical pathology. – 2016. – V.69, №8. – P.737-741. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203649.
17. JAK2 Allele Burden in the Myeloproliferative Neoplasms: Effects on Phenotype, Prognosis and Change with Treatment / A.M. Vannucchi, L. Pierri, P. Guglielmelli // Therapeutic advances in hematology. – 2011. – V.2, №1. – P.21-32. doi: 10.1177/2040620710394474.
18. JAK2V617F expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis / C. Lacout, D.F. Pisani, M. Tulliez [et al.] // Blood. – 2006. – Vol.108, №5. – P.1652-1660. doi: 10.1182/blood-2006-02-002030.
19. JAK2V617F monitoring in PV and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events / A. Alvarez-Larran, B. Bellosillo, A. Pereira [et al.] // American Journal of Hematology. – 2014. – V.89, №5. – P.517-523. doi: 10.1002/ajh.23676.
20. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of ET with substantially different clinical course / E. Rumi, D. Pietra, V. Ferretti [et al.] // Blood. – 2014. – V.123, №10. – P.1544-1551. doi: 10.1182/blood-2013-11-539098.
21. Jones AV. Inherited predisposition to myeloproliferative neoplasms / A.V. Jones, N. Cross CP // Therapeutic advances in hematology. – 2013. – V.4, №4. – P.237-253. doi: 10.1177/2040620713489144.
22. Long-term survival and blast transformation in molecularly-annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis / A. Tefferi, P. Guglielmelli, D.R. Larson [et al.] // Blood. – 2014. – V.124, №16. – P.2507-2513. doi: 10.1182/blood-2014-05-579136.
23. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations / F. Passamonti, C. Elena, S. Schnittger [et al.] // Blood. – 2011. – V.117, №10. – P.2813-2816. doi: 10.1182/blood-2010-11-316810.
24. Molecular diagnostics of myeloproliferative neoplasms / S.E. Langabeer, H. Andriakovic, J. Asp [et al.] // European journal of haematology. – 2015. – V.95, №9. – P.270-279. doi: 10.1111/ejh.12578.
25. MPL mutations and palpable splenomegaly are independent risk factors for fibrotic progression in ET / M. Haider, Y.C. Elala, N. Gangat [et al.] // Blood cancer journal. – 2016. – V.10, №6. – P.487. doi: 10.1038/bcj.2016.98.
26. Mutation status of ET and PMF defines clinical outcome / L. Asp, B. Andreasson, U. Hansson [et al.] // Haematologica. – 2016. – V.101, №4. – P.129-132. doi: 10.3324/haematol.2015.138958.
27. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms / R.C. Skoda, A. Duek, J. Grisouard // Experimental hematology. – 2015. – V.43, №8. – P.599-608. doi: 10.1016/j.exphem.2015.06.007.
28. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review / L.M. Scott // American Journal of Hematology. – 2011. – V.86, №8. – P.668-676. https://doi.org/10.1002/ajh.22063.
29. Shampo JM. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions / J.M. Shampo, B.L. Stein // American Society of Hematology Education Program book Education Program book. – 2016. – №1. – P.552-560. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.552.
30. Silvennoinen O. Molecular insights into regulation of JAK2 in myeloproliferative neoplasms / O. Silvennoinen, S.R. Hubbard // Blood. – 2015. – V.125, №22. – P.3388-3392. doi: 10.1182/blood-2015-01-621110.
31. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2 / J. Nangalia, C.E. Massie, E.J. Baxter [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – V.369, №25. – P.2391-2405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
32. The JAK2 GGCC (46/1) Haplotype in Myeloproliferative Neoplasms: Causal or Random? / L. Anelli, A. Zagaria, G. Specchia [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2018. – V.19, №4. – 1152. doi: 10.3390/ijms19041152.
33. Them NC. Genetic basis of MPN: Beyond JAK2-V617F / N.C. Them, R. Kralovic // Current hematologic malignancy reports. – 2013. – V.8, №4. – P.299-306. doi: 10.1007/s11899-013-0184-z.