

Частота выявления соматической мутации V617F в гене *JAK2* у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

И.А. Ольховский^{1,2}, А.С. Горбенко¹, М.А. Столяр^{1,2}, Д.А. Грищенко³, О.А. Ткаченко³, Т.Л. Марцинкевич³

¹Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», Красноярск, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, Россия

Резюме

Соматическая мутация V617F в гене *JAK2* является одним из наиболее частых маркеров клонального гемопоэза «неопределенного потенциала», так называемого синдрома CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential). Синдром CHIP характеризуется наличием в периферической крови клона миелоидных клеток при отсутствии достаточных оснований для диагноза онкогематологического заболевания. Наличие CHIP предложено рассматривать как потенциальный независимый фактор риска сосудистой патологии.

Цель работы – выявление мутации V617F в гене *JAK2* у пациентов, поступивших на плановую госпитализацию в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Красноярск.

Материалы и методы. В исследование включено 930 образцов венозной крови пациентов. Выявление мутации V617F в гене *JAK2* выполняли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Среди обследованного контингента выявлены 15 (1,6%) пациентов с мутацией V617F в гене *JAK2*, при этом только у двух из них показатели гемограммы могли указать на возможность гематологического заболевания.

Заключение. Включение теста выявления мутации V617F гена *JAK2* в меню лабораторных исследований пациентов кардиологического профиля может способствовать своевременному выявлению больных с повышенным тромботическим риском, а также своевременной диагностике миелопролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, соматическая мутация V617F *JAK2*, клональный гемопоэз неопределенного потенциала (CHIP), хронические миелопролиферативные заболевания.

Для цитирования: Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Частота выявления соматической мутации V617F в гене *JAK2* у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Терапевтический архив. 2019; 91 (7): 25–28. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245

Somatic mutation of the V617F *JAK2* gene in patients of the cardiovascular diseases

I.A. Olkhovskiy¹, A.S. Gorbenko¹, M.A. Stolyar^{1,2}, D.A. Grischenko³, O.A. Tkachenko³, T.L. Martsinkevich³

¹Krasnoyarsk branch of the «National Research Center for Hematology», Krasnoyarsk, Russia;

²Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch of RAS, Krasnoyarsk, Russia;

³The Federal Center of Cardiovascular Surgery of Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, Russia

The *JAK2* V617F somatic mutation is one of the most frequent markers of CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential). CHIP is characterized by the presence of a myeloid cells clone in peripheral blood in the absence of the sufficient reasons to diagnose the hematologic disease. The CHIP is proposed as a potential independent risk factor for vascular pathology.

The aim of this study is to identify carriers of *JAK2* V617F mutation among patients admitted for planned hospitalization at the Federal Center of Cardiovascular Surgery of Krasnoyarsk.

Materials and methods. The study included 930 venous blood samples. *JAK2* V617F mutation was detected by using the allele-specific real time polymerase chain reaction.

Results. *JAK2* V617F mutation was detected in 15 (1.6%) patients, but only two of them had blood cell count that could cause a hematological disease to be suspected.

Conclusion. The inclusion of the *JAK2* V617F mutation detection in the complex of laboratory tests of the cardiovascular patients can facilitate the timely identification of patients with increased thrombotic risk, as well as the timely diagnosis of myeloproliferative diseases.

Keywords: atherosclerosis, CHD (coronary heart disease), somatic mutation *JAK2* V617F, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), MPN (myeloproliferative neoplasms)

For citation: Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., et al. Somatic mutation of the V617F *JAK2* gene in patients of the cardiovascular diseases. Therapeutic Archive. 2019; 91 (7): 25–28. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

CHIP – клональный гемопоэз неопределенного потенциала (clonal hematopoiesis of indeterminate potential)

Соматическая мутация V617F, выявленная в 2005 г. в гене янускиназы-2 (*JAK2*) на коротком плече 9-й хромосомы, приводит к активации JAK-STAT сигнального пути, независимо от его физиологической рецепторной регуля-

ции. Обусловленная мутацией пролиферативная активность миелоидного ростка кроветворения вовлечена в патогенез хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований и миелодиспластического синдрома [1, 2]. Вме-

сте с тем распространенность данной мутации среди населения разных стран значительно превышает официально регистрируемую заболеваемость хроническими миелоидными новообразованиями (0,002–0,02%) и составляет от 0,3 до 1,2%, увеличиваясь с возрастом обследуемых [1–4]. Данные о распространенности мутации V617F в гене *JAK2* среди доноров крови и у пациентов «не гематологического» профиля были опубликованы нами ранее [5–7]. Феномен носительства соматических мутаций клонального миелоидного гемопоэза у лиц без симптомов онкогематологического заболевания ранее был обозначен как «клональный гемопоэз неопределенного потенциала» [clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)] [8].

Показано, что мутация V617F в гене *JAK2* обнаруживается у 3,8–6,6% пациентов с ишемическими инсультами, в 16% случаев развития тромбозов висцеральных вен кишечника и почти в 40% случаев синдрома Budd–Chiari [9–12]. Продемонстрирована также связь между мутацией *JAK2* V617F и ишемической болезнью сердца (ИБС), системной гипертензией, мерцательной аритмией и атеросклерозом периферических артерий [8, 13–16]. Вместе с тем до сих пор целенаправленного исследования распространенности мутации V617F в гене *JAK2* среди пациентов кардиологического профиля в Российской Федерации не проводилось.

Целью настоящей работы являлось выявление носителей мутации *JAK2* V617F среди пациентов, поступивших на плановую госпитализацию в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Красноярск.

Материалы и методы

Для выявления частоты встречаемости соматической мутации V617F *JAK2* в пробах крови пациентов, поступивших на плановую госпитализацию в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Красноярск, использовали методику тестирования пулированных образцов [17]. Учитывая эпидемиологические цели данного исследования, сбор и обработка персональной информации пациентов в настоящей работе не проводились. В исследование включено 930 анонимных образцов венозной крови, оставшихся после гематологического исследования на анализаторе Sysmex XT–2000i (Япония). Проводилась процедура пулирования, обеспечивающая равное соотношение ядродержащих клеток. Каждый пул включал по 10 отдельных образцов крови пациентов. Оставшиеся после пулирования образцы замораживали и хранили при –20°C до окончания тестирования пулов. ДНК из лейкоцитов цельной крови выделяли с ис-

Характеристика пациентов с выявленной мутацией V617F *JAK2* (медиана; мин–макс)

Общее число пациентов с выявленной мутацией	15
Мужчины/женщины	5/10
Возраст, лет	62,5 (44–74)
Гемоглобин, г/л:	
Мужчины	145 (124–160)
Женщины	135 (114–147)
Гематокрит, г/л:	
Мужчины	43,2 (35,9–46,4)
Женщины	40,7 (40,3–48,6)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$:	
Мужчины	5,2 (4,3–5,7)
Женщины	4,9 (4,2–5,5)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	268 (181–409)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,9 (4,7–9,6)
Количество проб с патологическими изменениями гемограммы, <i>n</i> (%)	2 (15)
Аллельная нагрузка мутации <i>JAK2</i> V617F, %	0,95 (0,01–4,7)

пользованием набора «ДНК-сорб-В» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Россия). Выявление мутации V617F гена *JAK2* выполняли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применялся метод, разработанный в лаборатории Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России [17]. Для проведения статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0. Описательная статистика представлена в виде значений медианы (Me), минимального и максимального значений (мин–макс).

Результаты

Среди 930 обследованных пациентов выявлено 15 (1,6%) человек с мутацией V617F в гене *JAK2* (см. таблицу).

Возраст пациентов с выявленной мутацией не отличался от средних показателей возраста пациентов, не имеющих данной мутации. Вместе с тем если среди всех госпитализированных пациентов мужчины составляли 43%, то среди пациентов с мутацией только 30%, хотя из-за малой выборки различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). В анамнезе пациентов с мутацией V617F гена *JAK2* отмечались повторные инфаркты миокарда – 5 (30%) случаев, ишемические (чаще лакунарные) инсульты – 8 (53%), варикозная болезнь и язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – у 3 (20%) пациентов, сахарный диабет типа 2 и бронхиальная астма – у 2 (12%). При этом у 3 пациентов в анамнезе отмечена сочетанная патология – лакунарные инсульты и инфаркты миокарда. Вместе с тем по клинической картине заболевания, анамнестическим данным и исходам лечения пациенты с выявленной мутацией не

Сведения об авторах:

Горбенко Алексей Сергеевич – биолог Красноярского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8756-2660

Столяр Марина Александровна – биолог Красноярского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; лаборант ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН»; ORCID: 0000-0002-8037-9844

Грищенко Джон Александрович – зав. клинко-диагностической лаб. ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»; ORCID: 0000-0003-2545-6904

Ткаченко Олеся Анатольевна – зав. клинко-диагностической лаб. НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО РЖД»; ORCID: 0000-0002-0392-0094

Марцинкевич Татьяна Леонидовна – врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»; ORCID: 0000-0002-1652-5202

Контактная информация:

Ольховский Игорь Алексеевич – директор Красноярского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; с.н.с. ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН», тел.: +7(950)985-02-50; e-mail: krashemcenter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2311-2219

отличались от пациентов без мутации V617F гена *JAK2*, госпитализируемых в те же отделения. Вполне очевидно, что выявление клинических различий требует большего количества наблюдаемых случаев.

Только у двух пациентов с мутацией V617F гена *JAK2* исследованные параметры гемограммы выходили за пределы референсных значений. У одной женщины повышено количество эритроцитов и гематокрит, что могло бы насторожить врача в отношении истинной полицитемии, и у одной пациентки наблюдалось повышенное количество тромбоцитов, позволяющее заподозрить эссенциальную тромбоцитемию при наличии соответствующей клинической симптоматики. При этом следует отметить, что у 1 (4,7%) из 2 пациентов с наибольшей нагрузкой мутантного аллеля не наблюдалось никаких патологических сдвигов в гемограмме.

Обсуждение

Сосудистые катастрофы — наиболее частое осложнение и причина летальности пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией, причем инфаркт миокарда, ишемический инсульт или тромбоз глубоких вен в ряде случаев являются первичной клинической манифестацией заболевания [1, 2, 14]. Причинами повышенной тромбоцитарной готовности у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями служат как количественное увеличение циркулирующих клеток миелоидного ряда, определяющее сдвиг реологических характеристик крови, так и качественные изменения клеток крови: повышенная адгезивность мембраны эритроцитов, избыточная активация гранулоцитов и высокая агрегационная активность тромбоцитов [18–20]. Также продемонстрировано, что показатели импедансной агрегометрии тромбоцитов у пациентов с мутацией V617F в гене *JAK2* повышаются независимо от количества циркулирующих клеток и уровня нагрузки мутантным аллелем [20]. Вероятно, даже небольшое количество измененных тромбоцитов может обуславливать повышенную склонность к тромбозам.

Янускиназа-2 опосредует ряд известных патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии: внутриклеточная трансляция сигнала активации рецепторов ангиотензина II и активация синтеза минералокортикоидов [14, 21]. Обнаружение мутации V617F гена *JAK2* в эндотелиальных клетках как возможной причины тромбозов позволяет высказать предположение, что соматические мутации сигнальных путей в клетках негематологического ряда могут играть роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Сигнальный путь JAK/STAT является критическим регулятором воспалительных процессов, передавая внеклеточные сигналы от цитокинов и активируя пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз иммунокомпетентных клеток. Из-за тесной связи между воспалением и атеросклерозом путь JAK/STAT вовлечен в патогенез сосудистых заболеваний [23]. Недавно описан также случай кардиомиопатии «Takotsubo» у пациента с мутацией V617F в гене *JAK2*, что позволяет предположить ее роль в патогенезе данного заболевания [24].

В нашем исследовании как минимум две пациентки имели гематологические показатели, свидетельствующие о возможном миелопролиферативном заболевании, и выявление мутации V617F в гене *JAK2* является важным подтверждающим доводом. Вместе с тем в соответствии с клиническими рекомендациями 2016 г. обязательным критерием верификации онкологического характера миело-

пролиферации являются результаты исследования морфологии костного мозга [1]. Очевидно, что специалистам необходимо иметь повышенную настороженность в отношении хронических миелопролиферативных новообразований, и каждый случай тромбоцитоза и эритроцитоза рассматривать как повод для дифференциальной диагностики.

Отсутствие специфической клинической симптоматики и гематологических сдвигов при выявлении низких уровней нагрузки мутантным аллелем у данных пациентов можно отнести к феномену СНР. Молекулярно-генетический синдром СНР — «клональный гемопоэз неопределенного потенциала», характеризуется наличием в периферической крови клеток клонального миелопоэза с соматическими мутациями в генах *JAK2* и реже в генах *TET2*, *DNMT3A* и *ASXL1* при отсутствии критериев диагноза онкогематологического заболевания, в настоящее время рассматривается как потенциальный независимый фактор риска сосудистой патологии [8, 25]. Так, сильная связь обнаружена в отношении инфаркта миокарда в раннем возрасте [отношение шансов 4,0], а также в независимом анализе данных двух ретроспективных исследований «случай–контроль» у пациентов с ИБС моложе 50 лет [8].

Как правило, клинические и гематологические проявления миелопролиферативных новообразований наблюдаются при аллельной нагрузке более 1–2%, однако, поскольку выявленные в исследовании С. Nielsen и соавт. пациенты и с более низкой аллельной нагрузкой демонстрировали ее прогрессивное увеличение с возрастом, следует признать, что своевременное выявление даже низких уровней циркулирующих клональных клеток с данной мутацией будет способствовать ранней диагностике онкогематологических заболеваний и коррекции тромбогенных осложнений [3]. Полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности скрининга мутации V617F гена *JAK2* у пациентов старше 40 лет или как минимум о необходимости проведения такого тестирования у пациентов с коронарной патологией или при манифестации тромботических событий [12, 15].

В целом понимание механизмов, лежащих в основе связи между клональным гемопоэзом, обусловленным соматическими мутациями миелоидных клеток и сердечно-сосудистым заболеванием, будет актуально в контексте персонализированной медицины, поскольку это может предоставить ключевую информацию для разработки эффективных диагностических, профилактических и терапевтических стратегий.

Заключение

Соматическая мутация в гене *JAK2* наблюдается у пациентов с тромбозом, ишемией и другими сердечно-сосудистыми осложнениями даже без определенного клинического диагноза гематологического заболевания. В настоящей работе впервые на территории Российской Федерации была апробирована технология скрининга пациентов на носительство соматической мутации V617F в гене *JAK2* у пациентов центра сердечно-сосудистой хирургии. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте выявления носителей исследуемой мутации (1,6%) среди обследованного контингента. Включение данного теста в меню лабораторных исследований может способствовать своевременному выявлению групп повышенного тромбогенного риска, а также своевременной диагностике онкогематологических заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М., Суборцева И.П., Судариков А.Б., Соколова М.А., Зарицкий А.Ю., Ломаи Е.Г., Шуваев В.А., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Голеньков А.К., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1):1-60 [Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, Suborceva IP, Sudarikov AB, Sokolova MA, Zarickij AJu, Lomaia EG, Shuvaev VA, Gricev SV, Martynkevich IS, Afanas'ev BV, Morozova EV, Bajkov VV, Golenkov AK, Ivanova VL, Kaplanov KD, Pospelova TI, Ageeva TA, Shatohin JuV, Savchenko VG. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (2016 edition). *Hematology and Transfusiology*. 2017;62(1):1-60 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60
- Patterson-Fortin J, Moliterno A. Molecular Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms: Influence of Age and Gender. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(5):424-31. doi:10.1007/s11899-017-0411-0
- Nielsen C, Bojesen S, Nordestgaard B, Kofoed K, Birgens H. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica*. 2014;99(9):1448-55. doi:10.3324/haematol.2014.107631
- Hinds D, Barnholt K, Mesa R, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N1, Moun-tain JL, Francke U, Tung JY, Nguyen HM, Zhang H, Gojenola L, Zehnder JL, Gotlib J. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016;128(8):1121-8. doi:10.1182/blood-2015-06-652941
- Ольховский И.А., Филина Н.Г., Горбенко А.С., Столяр М.А., Колотвина Т.Б., Субботина Т.Н. Частота обнаружения мутации гена JAK2 среди доноров крови. *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(1):65-70 [Olkhovskiy IA, Philina NG, Gorbenko AS, Stolyar MA, Kolotvina TB, Subbotina TN. The frequency of detection of JAK2 gene mutations among blood donors. *Hematology and Transfusiology*. 2018;63(1):65-70 (In Russ.)]. doi: 10.25837/HAT.2018.49..1.006
- Ольховский И.А., Карапетян Г.Э., Горбенко А.С., Субботина Т.Н., Столяр М.А., Дюпина Т.Н., Галко Е.В. Выявляемость пациентов с онкогенной соматической мутацией янускиназы-2 (V617F JAK2) в рамках программ диспансерного и профилактического осмотров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(5):275-8 [Olkhovskiy IA, Karapetyan GE, Gorbenko AS, Subbotina TN, Stolyar MA, Dyupina TN, Galko EV. The identifiability of patients with carcinogenic somatic mutation of Janus kinase-2 (V617F JAK2) within the framework of programs of dispensary and preventive examinations. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(5):275-8 (In Russ.)]. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278
- Ольховский И.А., Столяр М.А., Горбенко А.С., Дюпина Т.Н., Галко Е.В., Карапетян Г.Э., Бабушкин В.А., Кайкова Т.Б. Частота встречаемости соматической мутации V617F в гене янускиназы 2 среди пациентов многопрофильного лечебного учреждения. *Справочник заведующего КДЛ*. 2016;11:3-12 [Olkhovskiy IA, Stolyar MA, Gorbenko AS, Dyupina TN, Galko EV, Karapetyan GE, Babushkin VA, Kaykova TB. The frequency of occurrence of somatic mutation V617F in the gene for Janus kinase 2 among patients of a multidisciplinary medical institution. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2016;11:3-12 (In Russ.)].
- Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ1, Bick AG1, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, Baber U, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neuberg D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1701719
- Passamonti S, Biguzzi E, Cazzola M, Franchi F, Gianniello F, Bucciarelli P, Pietra D, Mannucci PM, Martinelli I. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(6):998-1003. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04719.x
- Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., Ольховский И.А., Столяр М.А., Горбенко А.С., Грицан Г.В., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танашиян М.М., Шипулин Г.А. Частота обнаружения мутации V617F в гене JAK2 у лиц, перенесших ишемический инсульт. *Молекулярная диагностика*. 2017;75-6 [Mironov KO, Dunaeva EA, Dribnochodova OP, Olkhovskiy IA, Stolyar MA, Gorbenko AS, Gritsan GV, Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Tanashyan MM, Shipulin GA. The frequency of detection of mutations V617F in the JAK2 gene in persons who have had ischemic stroke. *Molecular Diagnosis*. 2017;75-6 (In Russ.)].
- Smalberg J, Arends L, Valla D, Kiladjian J, Janssen H, Leebeek F. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012;120(25):4921-8. doi:10.1182/blood-2011-09-376517
- Xavier S, Gadelha T, Rezende S, Zalberg I, Spector N. JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen? *Int J Lab Hematol*. 2010;33(2):117-24. doi:10.1111/j.1751-553x.2010.01275.x
- Tuchayi A, Sheth S, Smith R. The Evaluation of Cardiac Disorders and Systemic Hypertension in JAK2V617F Positive Patients at a Multi-center Institution. *J Hematol Thromb*. 2016;2(1). doi:10.13188/2380-6842.1000014
- Haybar H, Khodadi E, Shahjehani M, Saki N. Cardiovascular Events: A Challenge in JAK2-positive Myeloproliferative Neoplasms. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2018;17(3):161-6. doi: 10.2174/1871529x17666171030122345
- Muendlein A, Gasser K, Kinz E, Stark N, Leiberer A, Rein P, Saely CH, Grallert H, Peters A, Drexel H, Lang AH. Evaluation of the prevalence and prospective clinical impact of the JAK2 V617F mutation in coronary patients. *Am J Hematol*. 2014;89(3):295-301. doi:10.1002/ajh.23632
- Muendlein A, Kinz E, Gasser K, Leiberer A, Rein P, Saely CH, Grallert H, Peters A, Fraunberger P, Drexel H, Lang AH. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in patients with peripheral arterial disease. *Am J Hematol*. 2015;90:E17-E21. doi: 10.1002/ajh.23874
- Горбенко А.С., Столяр М.А., Субботина Т.Н., Михалёв М.А., Ольховский И.А. Разработка метода определения аллельной нагрузки соматической мутации V617F в гене JAK2 (янус-киназы-2) в пулах проб венозной крови. *Лабораторная служба*. 2016;1:19-25 [Gorbenko AS, Stolyar MA, Subbotina TN, Mihalev MA, Olkhovskiy IA. Developing method for allelic somatic mutations burden of Janus kinase 2 (V617F JAK2) detection in pools of venous blood samples. *Laboratornaya sluzhba*. 2016;1:19-25 (In Russ.)]. doi:10.17116/labs20165119-25
- Nemer W, De Grandis M, Brusson M. Abnormal adhesion of red blood cells in polycythemia vera: a prothrombotic effect? *Thromb Res*. 2014;133:S107-111. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50018-7
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2005;33:523-30.
- Ольховский И.А., Столяр М.А. Особенности агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с мутацией в гене JAK2: гендерные отличия и эффект аспирина. *Гематология и трансфузиология*. 2014;1:11-4 [Olkhovskiy IA, Stolyar MA. Features of platelet aggregation in patients with JAK2 gene mutation: gender differences and aspirin effect. *Hematology and Transfusiology*. 2014;1:11-4 (In Russ.)].
- Kirabo A, Sayeski P. Jak2 Tyrosine Kinase: A Potential Therapeutic Target for AT1 Receptor Mediated Cardiovascular Disease. *Pharmaceuticals*. 2010;3(11):3478-93. doi:10.3390/ph3113478
- Guadall A, Lesteven E, Letort G, Balducci D, Barbui T. Endothelial Cells Harbouring the JAK2V617F Mutation Display Pro-Adherent and Pro-Thrombotic Features. *Thromb Haemost*. 2018;118(09):1586-99. doi:10.1055/s-0038-1667015
- Wang W, Wang Y, Woods B, Abramowicz S, Welch C, Levine RL, Tall A, Wang N. JAK2V617F promotes atherosclerosis. *Blood*. 2016;128:706.
- Basnet S, Rajagopalan P, Dhital R, Tharu B. Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Polycythemia Vera. *Case Rep Cardiol*. 2018;2018:1-4. doi: 10.1155/2018/4542925
- Fuster J, Walsh K. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis. *Circ Res*. 2018;122(3):523-32. doi:10.1161/circresaha.117.312115

Поступила 06.02.2019