

DOI: 10.33741/0435-1991.42.21

МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ТРОМБОТИЧНИХ ЯВИЩ ПРИ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ НЕОПЛАЗІЯХ

Вороняк М. І., Кокоруж М. В., Худзій С. С., Новак В. Л.

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
Львів, Україна*

Резюме

Класичні філадельфійські хромосомно-негативні новоутворення включають справжню поліцитемію (СП), есенціальну тромбоцитемію (ЕТ) та первинний мієлофіброз (ПМФ), що характеризуються надлишковою продукцією диференційованих клітин різних ліній. Ці захворювання супроводжуються підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень (як венозних, так і артеріальних кровотеч) та прогресування до гострої мієлоїдної лейкемії. Незважаючи на різну етіологію, вони мають схожі клінічні прояви, що ускладнює діагностику. Генетичною ознакою мієлопроліферативних неоплазій (МПН) є конститутивна активація шляху JAK-STAT. Гемопоетичні стовбурові клітини при цих захворюваннях набувають соматичних мутацій в генах JAK2, CALR і MPL, що приводить до синтезу мутантних білків, які впливають на шлях JAK-STAT і призводять до неконтрольованої проліферації клітин у всіх трьох лініях. Тромбози та кровотечі – найбільш поширені ускладнення захворювання та причини смертності при МПН. При цих розладах циркулюючі еритроцити, лейкоцити і тромбоцити, а також деякі судинні ендотеліальні клітини мають аномалії, отримані під впливом драйверних мутацій. Коли ці клітини активуються, їх взаємодія одна з однією створює в кровообігу проагредивне і протромботичне середовище, яке сприяє виникненню у пацієнтів з МПН венозного, артеріального і мікросудинного тромбозу та геморагій. Проблеми з кровотечами при МПН викликані розвитком набуті хвороби фон Віллебранда, ініційованої клітинами крові. Запальний стан, ініційований стовбуровими клітинами при МПН в їх мікросередовищі, сприяє подальшому клональному поширенню стовбурових клітин МПН, запускаючи механізм, що сприяє протромботичному стану при цих захворюваннях. В огляді розглянуто фактори, що ведуть до розвитку тромбозів та геморагій при хронічних МПН.

Ключові слова: огляд, хронічні мієлопроліферативні неоплазії, драйверні мутації генів, тромбоз, геморагії, прозапальні цитокіни.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

MECHANISMS OF THE OCCURRENCE OF THROMBOTIC PHENOMENA IN MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA

Voroniak M. I., Kokoruz M. V., Hudzij S. S., Novak V. L.

*SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine»
Lviv, Ukraine*

Abstract

Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are related to classic Philadelphia chromosome negative neoplasms and manifested by over expression of differentiated cells from the different hematopoietic lines. High risk of thromboembolic complications (both venous and arterial), bleeding and progression to acute myeloid leukemia are characterized for these three diseases. Though, that each of these neoplasms has different characteristics, it may have similar clinical manifestations, which complicates diagnosis; both PV and ET may progress to secondary myelofibrosis. The constitutive activation of the JAK-STAT pathway is a genetic feature of MPN. Hematopoietic stem cells can acquire somatic driver mutations (JAK2 V617F, CALR, MPL), which leads to the formation of mutant proteins that affect the JAK- STAT and lead to uncontrolled cell proliferation in all three lines. Thrombosis and bleeding are the most common complications of morbidity and mortality in MPN. At these disorders circulating erythrocytes, leukocytes and platelets, vascular endothelial cells have abnormalities obtained under the influence of driver mutations. Then these cells are activated, they interact with each other and create a proadhesive and prothrombotic environment in the blood circulation, and lead to the occurrence of venous, arterial and microvascular thrombosis and hemorrhages in MPN patients. Bleeding problems in MPN are caused by development acquired von Willebrand disease initiated by blood cells. Inflammatory state, initiated by stem cells in MPN in their microenvironment, contributes to the further clonal spread of MPN stem cells, triggering a mechanism that promotes a prothrombotic state in these diseases. The factors leading to the development of thrombosis and hemorrhages in chronic myeloproliferative neoplasms are discussed in the article.

Keywords: *review, chronic myeloproliferative neoplasms, driver gene mutations, thrombosis, hemorrhages, proinflammatory cytokines.*

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Мієлопроліферативні новоутворення (МПН) – група злоякісних гематологічних порушень, що виникають внаслідок соматичних мутацій у гемопоетичних стовбурових клітинах і характеризуються надмірним накопичення зрілих мієлоїдних клітин у крові. Порушення діяльності

стовбурих клітин супроводжується автономною проліферацією одного або більше паростків гемопоєзу (еритроїдного, мієлоїдного, мегакаріоцитарного) в кістковому мозку, результатом чого є надмірна кількість клітин периферичної крові і, в деяких випадках, печінці і селезінці. Найчастіше серед них зустрічаються: справжня поліцитемія (СП), первинний мієлофіброз (ПМФ), есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ). Сучасна класифікація ВООЗ відносить до цієї групи і більш рідкісні патології мієлопоєзу: хронічну нейтрофільну лейкемію, хронічну еозинофільну лейкемію, а також некласифіковані мієлопроліферативні синдроми (до яких відносять поодинокі випадки важко діагностованих станів при яких мають місце різні порушення мієлопоєзу) [1–4]. Їх клінічний перебіг характеризується як тромботичними, так і геморагічними ускладненнями та схильністю до трансформації мієлофіброзу в гостру лейкемію. Діагностика МПН та розуміння їх патофізіології значно покращилися після виявлення молекулярних аномалій, перш за все, мутації V617F в екзоні 14 гена JAK2, яка зустрічається у 95% випадків при СП та у 60–70% хворих на ЕТ та ПМФ. Пізніше були відкриті й інші мутації, що ініціюють виникнення МПН: мутації JAK2 в екзоні 12 при СП, мутації кальретикуліну (CALR) та гена, що кодує рецептор тромбопоєтину (білок мієлопроліферативного лейкозу, MPL) при ЕТ та ПМФ [3, 5].

Поширеним ускладненням в таких пацієнтів є тромбоз, часто незвичної локалізації (наприклад церебральний венозний тромбоз та тромбоз шлуночкових вен, що включає портальну вену, брижу та селезінку, тромбоз вен та синдром Бадда-Кіарі), та тромбоз венозних судин і артеріальний тромбоз, а також геморагічні явища [3, 6]. Хоча доведено зв'язок між МПН і тромбозом, але механізм цього явища вивчений не достатньо. Якщо у пацієнтів виявлено тромбози невідомого походження та незвичної локалізації, то слід провести дообстеження хворих на виявлення драйверних мутацій при МПН. У деяких хворих розвивається тромбоз, пов'язаний із мутацією JAK2, але без змін у показниках крові. Ізольовані мутації JAK2 зустрічаються приблизно у 0,1–2,2% загальної популяції, і мієлопроліферативний фенотип може розвинути у осіб, що мають цю алель, протягом 4–5 років [6]. Тромбоз є провідною ознакою захворювання та може бути причиною смертності при МПН. Артеріальний тромбоз, особливо ішемічний інсульт, є найбільш поширеним і виявляється у 3 рази частіше у пацієнтів з МПН відносно загальної популяції. Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) в 10 разів підвищений при МПН в порівнянні з загальною популяцією, зі своєрідною схильністю до

тромбоза спланхнічних вен. Мікросудинні порушення також часто зустрічаються при МПН, що призводить до головного болю, т. зв. мігрень, еритромегалій, транзиторних ішемічних атак та дисфункції коронарних артерій [7].

Поширеність тромботичних подій коливається від 10 до 29 % при ЕТ та від 34 до 39% у хворих на СП. У хворих на мієлофіброз, скоригована частота тромботичних явищ становить 2,2% пацієнтів на рік, і наближається до показника, що спостерігається в пацієнтів при ЕТ (2–4% пацієнтів на рік). Дослідження, проведені в рамках проекту «Європейська Співпраця з низькими дозами аспірину при справжній поліциємії» (ECLAP) показали, що тромбоз є суттєвою причиною серцево-судинної смертності у хворих на СП (41% усіх смертей).

У багатьох пацієнтів з попереднім тромбозом в анамнезі було виявлено суттєві відхилення загального аналізу крові, що вказує на запізнілу діагностику МПН. Артеріальні тромбози є більш поширеними, ніж венозні, а тромбози виникають значно частіше, ніж великі кровотечі. Артеріальні тромбози, на частку яких припадає від 60 до 70 % тромботичних подій, пов'язаних з МПН, включають ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні приступи, стенокардію, гострий інфаркт міокарда та оклюзії периферичних артерій, які можуть проявлятися як ішемією так і гангреною кінцівок. Дослідження також виявили підвищену частоту тромбоемболії у молодих пацієнтів та вагітних жінок з МПН. Венозні тромбози зустрічаються як на звичайних ділянках, так і на незвичних – тромбоз селезінкових вен (СВТ), синдром Бадда-Кіарі, тромбоз ворітної вени та мезентеріальний тромбоз. Інші важливі локалізації включають тромбоз глибоких вен (ТГВ), легеневу емболію та тромбоз мозкових венозних синусів [6, 8].

Тромбоз дрібних судин при МПН призводить до порушення психічної концентрації, супроводжується пульсуючими головними болями, нудотою, блювотою, судомами або втратою свідомості. Крім того, мікро-васкулярно-ішемічні та тромботичні ускладнення, такі як еритромегалія, периферична парестезія, мігреноподібний головний біль, періодичні ішемічні атаки та тимчасові дефекти зору або слуху, домінують у клінічній картині при МПН.

Виникнення артеріального або венозного тромбозу є основним ризиком під час цих захворювань. даний час визнаними факторами ризику є вік старше 60 років та тромбоз в анамнезі [5, 7].

Згідно з діагностичними критеріями ВООЗ від 2016 року, пацієнти з тромбозом глибоких вен та легеневою емболією або артеріальним

тромбозом, повинні обстежуватись для виявлення МПН у випадках, якщо у них підвищений гемоглобін (Hb) >165 г/л у чоловіків і >160 г/л у жінок, гематокрит (Hct) $>0,49$ у чоловіків і $>0,48$ у жінок або кількість тромбоцитів $>450 \times 10^9$ /л [2, 5, 6].

Патогенез тромбозу при МПН складний і викликаний багатофакторністю. Утворенню тромбів, крім аномальної сигнальної трансдукції, ще більше сприяє активація тромбоцитів, дисфункція ендотеліальних клітин, надмірна продукція тканинних факторів, утворення тромбоцитарно-нейтрофільних агрегатів і збільшення еритроцитарної маси [9]. Фактори, пов'язані із захворюваннями, а саме збільшення кількості клітин крові (тобто лейкоцитоз, еритроцитоз та тромбоцитоз), а також наявність мутації JAK2 можуть взаємодіяти з факторами, що не стосуються безпосередньо МПН, наприклад, вік, анамнез тромботичних подій, ожиріння, гіпертонія, гіперліпідемія та наявність тромбофільних дефектів. Загальна частота рецидивуючого тромбозу після ВТЕ становить 6,0–6,5 випадків на 100 пацієнтів в рік у хворих з МПН, порівняно з 2,7 до 3,7 випадків на 100 пацієнтів в рік у хворих без МПН, а в свою чергу, антитромботична терапія з антагоністами вітаміну К (ВКА) зменшує частоту рецидивів на 48–69 %. Протягом усього життя пероральна антикоагуляція з ВКА є основою антитромботичного лікування тромбозу шлункових вен. Пацієнти з МПН та мозковими тромбозами потребують тривалого лікування ВКА. Дані про роль пероральних антикоагулянтів прямої дії у пацієнтів з тромбозом при МПН відсутні. Призначення цих антикоагулянтів слід розглядати індивідуально, враховуючи ризики рецидиву ВТЕ та кровотеч [1, 6].

У дослідженні ECLAP було встановлено, що вік 65 років та попередній тромботичний анамнез є важливими факторами прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень. Кількість лейкоцитів крові (WBC) $> 15 \times 10^9$ /л є важливим предиктором тромбозу, що призводить до зростання ризику інфаркта міокарда. Після розпочатого лікування СП, серцево-судинні події частіше трапляються в пацієнтів з підвищеними показниками Hct та WBC. Зв'язок між кількістю тромбоцитів та тромботичними ризиками при СП не встановлений, але важкий тромбоцитоз ($>1500 \times 10^9$ /л), пов'язаний з підвищеним ризиком кровотеч через набутий синдром фон Віллебранда і є показанням до проведення циторедуктивної терапії. Прогностичний біомаркер тромботичних подій у пацієнтів з МПН – мутація JAK2 V617F, що виявляється у 95% пацієнтів з СП та близько у 60% пацієнтів з ЕТ або ПМФ. Соматичні мутації в екзоні 12 гена JAK2 зустрічаються у решті 5% пацієнтів з СП. Тромбоз значно

частіше зустрічається у пацієнтів з мутацією V617F (30,2%), ніж без неї (9,2%) [6]. Пацієнти з МПН, у яких виявлена мутація JAK2 V617F, зазвичай, старшого віку та мають високий рівень Hb і Hct, низький рівень еритропоєтину. Крім того, у тій же групі пацієнтів спостерігалось триразове збільшення лейкоцитозу і дворазове збільшення тромбоцитозу та спленомегалії, що корелює з високими показниками лейкоцитів >10000/мкл. Тому, мутацію JAK2 V617F слід визначати у пацієнтів з МПН, особливо у віці старше 60 років та з наявністю в анамнезі попередніх тромбозів і лейкоцитозу.

Небагаточисельні публікації свідчать, що хворі СП з мутаціями в екзоні 12 гена JAK2 мають такий самий ризик тромбозу, як і з мутацією JAK2 V617F, проте для підтвердження цього необхідні подальші дослідження [7, 9].

Мутації в екзоні 10 гена MPL присутні приблизно у 5% пацієнтів з ЕТ та ПМФ. Не було встановлено кореляції між мутаціями MPL і тромбозом, великою кровотечею та фіброзною трансформацією. На підставі існуючих доказів, мутації MPL, здається, не пов'язані з розвитком артеріального тромбозу. Однак, ці мутації можуть бути пов'язані з венозними тромботичними подіями у пацієнтів з МПН [7, 9].

Кальретикулін (CALR) розташований у хромосомі 19p13.13 є кальцій-зв'язуючим шапероном, який регулює передачу кальцієвих сигналів, спричиняє згортання білка та збирання олігомерів і бере участь у системі контролю якості в ендоплазматичному ретикулумі через цикли калнексин/CALR. Значно рідше венозний тромбоз спостерігається у пацієнтів з ЕТ з мутацією CALR, ніж у пацієнтів з мутацією JAK2. Інші коагуляційні ускладнення, такі як артеріальний тромбоз і кровотеча, не відрізняються суттєво у пацієнтів з ЕТ з мутаціями JAK2 та у пацієнтів з CALR-мутаціями. Тому було запропоновано також визначати мутацію гена CALR у пацієнтів з МПН для профілактики та лікування СБТ [9].

У JAK2- або MPL-негативних пацієнтів (67–71 % хворих з ЕТ та 56–88 % пацієнтів з ПМФ) виявлено мутації гена CALR. У пацієнтів з CALR мутацією спостерігався нижчий ризик спленомегалії та тромбозу у порівнянні з JAK2-позитивними пацієнтами. Тим не менш, ризик тромбозу у пацієнтів, у яких виявлена мутація в гені CALR, значно вищий, ніж у пацієнтів, у яких не діагностовано МПН [4, 6, 7, 10].

Чому JAK2 V617F мутації призводять до більш високого тромботичного ризику, ніж мутації MPL і CALR, якщо всі вони призводять до активації шляху JAK-STAT, поки що не з'ясовано. Можливо причиною є те, що мутації диференційовано впливають на шлях JAK-STAT. Алеельне

навантаження фракції (АНФ) – це відношення кількості мутованих до немуваних алелей у вибірці. Для JAK2 V617F АНФ вище, що пов'язано з підвищеною мієлопроліферацією, а також артеріальним і венозним тромбозом. Це нещодавно підтверджено дослідженням, при якому особи з АНФ >1 %, але без діагнозу МПН, мали підвищений ризик тромбозу в порівнянні з тими, хто не мав мутації [11, 12]. За останні п'ять років фундаментальні дослідження розширили наше розуміння та виявили нові потенційні механізми, що обумовлюють прозапальну та тромботичну патофізіологію при МПН з JAK2 V617F. Крім того, досліджуються кілька нових таргетних препаратів, які впливатимуть на протромботичну активність [6, 7, 10, 13].

Основні драйверні мутації при МПН – мутації генів JAK2, CALR і MPL. Однак існує підгрупа, в якій не спостерігається жодної з цих мутацій, ця група називається «потрійно-негативною» МПН. У таких пацієнтів спостерігається вищий рівень лейкемічної трансформації та нижча виживаність без лейкемії. Розподіл потрійно-негативних випадків у класичному МПН становить <1% при СП, 14–32% при ЕТ та 10–35% при ПМФ [7].

Потрійно-негативні пацієнти з СП, як правило, молодші, з переважанням чоловіків, з вищою кількістю тромбоцитів, нижчим рівнем лейкоцитів та гемоглобіну. У тій же групі пацієнтів спостерігаються аналогічні низькі показники тромбозу, що і у пацієнтів з мутацією CALR при ЕТ, і мають набагато нижчий тромботичний ризик порівняно з мутаціями JAK2.

Зв'язок між лейкоцитозом та ризиком тромбозу у пацієнтів з МПН спостерігається, хоча і статистично не доведений. Кількість лейкоцитів >15×10⁹/л при СП і >11×10⁹/л при ЕТ були пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу. Цей зв'язок спостерігається при артеріальному тромбозі у пацієнтів з ЕТ. Більшість останніх досліджень показують, що лейкоцитоз є фактором ризику тромбозу, зокрема, у пацієнтів з ЕТ та СП [14].

Активовані лейкоцити – це тромбогенні клітини, які вивільняють прозапальні молекули, що впливають на утворення тромбів в поєднанні з активацією тромбоцитів та системою згортання. Лейкоцити і тромбоцити активуються *in vivo* при МПН, утворюючи протромботичні циркулюючі мікроагрегати. Активовані циркулюючі нейтрофіли також викликають утворення так званих нейтрофільних позаклітинних пасток (NET), які послаблюються JAK2-сигнальним гальмуванням. NET, що складаються з ядерного матеріалу, витісняються активованими нейтрофілами з утворенням міжклітинної сітки. Цей процес «NETosis» грає важливу роль в

патобіології тромбозу в цілому. NET служать платформою для обробки та активації цитокінів сімейства IL-1. NETs також індукують активацію ендотеліальних клітин (ЕК) і генерацію тканинних факторів. Таким чином, встановлюється зв'язок, в якому NETosis підтримується злоякісним клоном (тобто лейкоцитами та тромбоцитами активованими мутацією JAK2 V617F), а також хронічним запальним станом, що призводить до клональної еволюції. NETosis може відігравати важливу роль у розвитку тромбозу при МПН, індукованих іншими тромбогенними факторами, включаючи хронічні запалення, лейкоцитоз, тромбоцитоз, активацію цих клітин *in vivo*, мутацію JAK2 V617F та інші види онкозахворювань [4, 14–16].

МПН з JAK2 V617F мутацією характеризуються підвищеною кількістю нейтрофілів. Незалежно від кількості, нейтрофіли при МПН демонструють підвищену активацію шляху JAK-STAT порівняно з нейтрофілами у здорових осіб [7, 15–17]. Активовані нейтрофіли при МПН вивільняють медіатори, такі як, протеолітичні ферменти і активні форми кисню, що пошкоджують ЕК і тим самим каскад коагуляції. Активовані моноцити при МПН мають підвищену поверхневу експресію тканинного фактора (ТФ), основного ініціатора генерації тромбіну і утворення фібринового згустка [14].

Еритроцитоз спричинює тромбоз, безпосередньо підвищуючи в'язкість цільної крові. У пацієнтів з СП спостерігається підвищена адгезія еритроцитів до ЕК, опосередкована ланцюгом ламініну $\alpha 5$ та молекулою адгезії лютеранських/базальних клітин (Lu/BCAM). Виявлено новий, незалежний від рецепторів еритропоєтину, сигнальний шлях Rap1/Akt, який активується мутацією JAK2 V617F, що призводить до фосфорилювання Lu/BCAM та активації в циркулюючих еритроцитах при СП. За допомогою протеомного підходу в мембранах еритроцитів була виявлена аномальна експресія Lu/BCAM і білків ендоплазматичної сітки. Це вказує на те, що мутація JAK2 V617F відповідає не тільки за збільшення кількості еритроцитів, але й за зміни в репертуарі проадгезивних білків еритроцитів. У схильних до атеросклерозу JAK2 V617F-трансгенних мишей, у порівнянні з диким типом, виявлено еритрофагоцитоз, що свідчить не тільки про аномалії макрофагів, але й про внутрішні дефекти еритроцитів та їх підвищену продукцію [14]. При СП, а також при інших видах еритроцитозу, підвищений гематокрит пов'язаний із підвищеним ризиком артеріального та венозного тромбозу. Оскільки, еритроцитів кількісно є найбільше в кровообігу, деякі біофізичні властивості еритроцитів можуть сприяти протромботичній фізіології. Наприклад, з часом повторювані цикли деформації знижують стабільність

мембрани еритроцитів, що призводить до утворення мікроезикаул і збільшення впливу негативно зарядженого прокоагулянтного фосфоліпиду – фосфатидилсерину (PS). Припускається, що мікроезикаули, отримані з еритроцитів, можуть збільшувати утворення тромбіну та активувати тромбоцити. Ці дослідження показують, що при МПН підвищена кількість еритроцитів, адгезія та наявність PS сприяють підвищенню опірності судин, а також посиленню взаємодії еритроцитів. Підвищення Hct також гальмує тромбоцити, що посилює їх взаємодію зі зростаючим тромбом.

Доведено, що Hct <45% призводить до меншої кількості тромбоцитарних подій при СП [6, 7, 15, 16]. Загалом, підвищена кількість тромбоцитів не пов'язана з тромбозом при МПН. Якісні зміни тромбоцитів були пов'язані як і з тромбоутворенням, так і зі збільшенням кровотечі при МПН. Особи з ПМФ мають більші ризики кровотечі, ніж спостерігаються при ЕТ або ІП. Стосовно тромбозу, тромбоцити пацієнтів з МПН мають підвищену експресію тромбозапальних генів, що корелює з підвищеним тромбоцитарним ризиком. Р-селектин, який є невід'ємною частиною рекрутування лейкоцитів, підвищується в тромбоцитах при МПН і в циркуляторному руслі більше тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів. Мікроезикаули з мембран тромбоцитів виявляються у підвищених кількостях у кровообігу пацієнтів з МПН. Як і у випадку активації нейтрофілів, наявність мутації JAK2 V617F пов'язанують зі збільшенням кількості мікроезикаул, підкреслюючи значення цього шляху в патогенезі тромбозу. Пацієнти з ЕТ з виявленою мутацією JAK2 V617F, мали вищі рівні циркуляції ТФ, експресованого тромбоцитами, та агрегатів тромбоцитів/нейтрофілів, ніж ті, хто не був носієм мутації. Недавно було виявлено, що тромбоцити JAK2 V617F-позитивних пацієнтів з ЕТ без попереднього тромбозу в анамнезі, були значно більш гіперреактивними при дослідженні активації тромбоцитів і адгезії, ніж у пацієнтів з ЕТ з мутаціями CALR, що узгоджується з клінічним виявленням більш високих показників тромбозу при JAK2, ніж при CALR [7, 14].

In vivo підвищена взаємодія між лейкоцитами, тромбоцитами та ендотеліальними клітинами є центральною частиною протромботичного стану МПН. Циркулюючі тромбоцити зв'язуються як з нейтрофілами, так і з моноцитами через адгезійні молекули, такі як Р-селектин (Р-селектиновий глікопротеїновий ліганд-1 контррецептор) та через поверхневі рецептори тромбоцитів – глікопротеїн Іbа і глікопротеїн ІІb-ІІІа (за фібриногеном). Підвищена експресія Р-селектину призводить до збільшення кількості циркулюючих тромбоцитарно-нейтрофільних і тромбоцитарно-моноцитарних агрегатів, виявлених при МПН [6, 7, 14].

Пошкодження або активація ЕК змінює їх властивості, створюючи протромботичну поверхню. Цікаво, що лейкоцити у пацієнтів з МПН щільніше прилипають до цих ЕК, що свідчить про прозапальний протромботичний фенотип ЕК. Скрізь, де порушується цілісність ендотелію судин (наприклад, шляхом старіння, апоптозу або травми), реендотеліалізація може відбуватися внаслідок виросту сусіднього інтактного ендотелію або потенційно шляхом репопуляції інтимальної поверхні з циркулюючих попередників ЕК. Мутація JAK2, що спричиняє тромбогенний фенотип в таких ЕК, могла б частково пояснити схильність пацієнтів з МПН до тромбозу спланхнічних вен [7, 14].

Приблизно 20% інфаркту міокарда у пацієнтів з МПН виникають без основного атеросклеротичного оклюзійного захворювання, на відміну від 3 % у пацієнтів без МПН. Тому рекомендовано проводити діагностику МПН у пацієнтів з інфарктом міокарда, але без обструктивної ішемічної хвороби серця. Виявлено, що гіперреактивність коронарних артерій, у свою чергу, індукується циркулюючими мікроезикалами, отриманими з еритроцитів [14]. Низка публікацій переконливо свідчить про те, що судинні ендотеліальні клітини залучені до протромботичної фізіології МПН. По-перше, у пацієнтів із СП із попереднім спланхнічним тромбозом виявляють ендотеліальну експресію JAK2 V617F. У таких пацієнтів також виявлено підвищену експресію фактора фон Віллебранда (VWF) і Р-селектину. Крім того, у статичних аналізах адгезії ендотеліальні клітини при JAK2 V617F мутації демонструють підвищену адгезію лейкоцитів, а при швидкості венозного потоку нейтрофіли демонструють підвищену адгезію до ендотеліальних клітин. У сукупності ці дані свідчать про те, що підвищена ендотеліальна експресія прокоагулянтних і проадгезивних білків, таких як VWF або Р-селектин, може пояснити підвищений ризик венозної тромбоемболії при JAK2 V617F. Таким чином, дослідження судинної активації необхідні для розуміння ризику тромбозу при МПН [5, 7].

Мікрочастинки, які виділяються плазматичними мембранами активованих клітин, є важливими медіаторами та біомаркерами тромбозу, запалення та дисфункції судин. Мікрочастинки можуть походити з еритроцитів, лейкоцитів, ЕК і особливо тромбоцитів. Прокоагулянтний PS зазвичай накопичується у внутрішніх шарах плазматичної мембрани інтактних клітин крові. Ця структура порушена в вивільнених мікрочастинках і PS піддається впливу каталітичних поверхонь для активації факторів згортання плазми, тим самим ефективно генеруючи тромбін. Рівні циркулюючих мікрочастинок, виміряні за допомогою проточної цитометрії, у пацієнтів з МПН підвищені в порівнянні зі здоровими

особами. Пацієнти з ЕТ мають підвищену кількість мікрочастинок PS тромбоцитарного походження порівняно з контролем. Необхідні подальші дослідження для оцінки впливу мікрочастинок на активність прокоагулянтів, генерацію тромбіну та ризик клінічного тромбозу у пацієнтів з МПН.

Таким чином, активовані клітини крові, ЕК і гуморальні фактори, а також їх взаємодія між собою складають внутрішньосудинне протромботичне і проадгезивне середовище при МПН [14].

Відомо, що МПН-асоційовані неопластичні та нормальні клітини виділяють численні прозапальні цитокіни, які відіграють важливу роль у розвитку конституційних симптомів і є рушійною силою прогресування захворювання та беруть участь у протромботичному стані. При трансформації СП та ЕТ у ПМФ спостерігається підвищення рівня цитокінів, а саме IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-1 β , IL-8 і TNF- α . Інтерлейкін-1 β є ключовим регулятором запального стану, який при дерегуляції є безпосередньо пов'язаним з прогресуванням МПН. IL-1 β виділяється обмеженою кількістю клітин, таких як моноцити, макрофаги і дендритні клітини. Він опосередковує системне запалення і бере участь у активації ряду інших прозапальних цитокінів, зокрема, IL-6, TNF- α і гранулоцитарний колоніє-стимулюючий фактор (G-CSF). Відомо, що IL-1 β важливий для підтримки гомеостазу, а також екстреного кровотворення. Виявлено підвищений рівень IL-1 β в сироватці крові у пацієнтів з СП та ПМФ. Крім того, підвищені рівні IL-12, IL-15, IL-10, IL-8, IL-2 та sIL-2R у пацієнтів з ПМФ корелювали із поганою загальною виживаністю. Підвищений рівень цитокінів IL-4 та IL-10 у крові пацієнтів з МПН, ймовірно, відіграє роль у протидії дерегульованій прозапальній відповіді. Рівень TNF- α різко зростає при різних підтипах МПН (СП, ЕТ та ПМФ). Підвищені рівні TNF- α у плазмі крові корелюють з алельним навантаженням мутації JAK2 V617F. У багатьох дослідженнях МПН було доведено, що TNF- α сприяє зростанню злоякісного клону, тоді як проліферація здорового клону є пригніченою. Однак, відмінності в основних сигнальних подіях між злоякісним клоном і нормальними клітинами не зовсім зрозумілі. Не зважаючи на значний прогрес у розумінні механізму запалення, викликаного TNF- α , у патофізіології МПН залишаються відкритими багаточисельні запитання. Відомо, що надмірна секреція цих цитокінів сприяє активації тромбоцитів і лейкоцитів, а також ЕК. Окрім того, TNF- α як секретований прозапальний цитокін на початку імунної відповіді розглядається як індуктор механізму імунного захисту. Він сприяє прокоагулянтному стану за допомогою зниження продукції антикоагулянтного білка С і синтезу ТФ. Активовані тромбоцити інтенсивно

приєднуються до запалених ЕК та лейкоцитів, що призводить до «гетеротипової агрегації» в кровообігу [3, 4].

Підвищення рівня запальних цитокінів активує тромбоз через клітинні і молекулярні механізми. До них відносяться: підвищення регуляції ендотеліально виражених VCAM-1 і ICAM-1, активація інтегрину на лейкоцитах, рекрутування гранулоцитів і моноцитів, утворення NETs, активація і агрегація тромбоцитів, індукція ТФ, експресія тромбінів, активація плазматичної коагуляції. Ще один фактор – реактивні форми кисню (РФК) є ендогенними «запальними канцерогенами» при МПН. Підвищення рівня РФК, яке, зазвичай, називають окислювальним стресом, розглядається як важливий чинник розвитку онкологічного процесу, як при солідних пухлинах, так і при гематологічних злоякісних новоутвореннях. Відомо, що окислювальний стрес стимулює окислювально-відновний шлях NF-κB і тим самим посилює запалення, ініціюючи прозапальну продукцію цитокінів і хемокінів. JAK2 V617F-позитивні пацієнти з ЕТ з попереднім тромбозом мали більш високий рівень оксидативного стресу, ніж пацієнти без будь-якого попереднього виникнення тромботичних подій. Хронічне запалення та окислювальний стрес беруть участь у індукції СП, а також в трансформації у вторинний мієлофіброз або лейкомію [4].

На сьогодні, тромбозапалення визнано невід'ємним компонентом патогенезу МПН. Усунення артеріального та венозного тромботичного ризику все ще залишається однією з основних цілей у боротьбі з МПН. Незважаючи на новаторське впровадження таргетної терапії при МПН протягом останніх десятиліть, існуючі методи лікування є недостатніми для усунення злоякісного клону, і не можуть стійко усунути запалення викликане JAK2 V617F або CALR мутаціями, включаючи протромботичний ризик. Індукція запалення стимулюється як внутрішньою активацією сигналізації інтегринів у лейкоцитах, так і високим рівнем прозапальних цитокінів у периферичній крові, і, таким чином, може в тій чи іншій мірі сприяти підвищенню тромботичного ризику. В даний час існують обмежені молекулярні дані про роль адгезії лейкоцитів в тромбоутворенні при МПН. Однак, виявляється, що мутаційна активація інтегринів лейкоцитів і еритроцитів відіграє значну роль у протромботичному стані. Це новий ракурс для вивчення факторів, що сприяють тромбозапаленню. Краще розуміння потенційної ролі інтегринів та залучених шляхів в активації лейкоцитів та еритроцитів може в кінцевому підсумку забезпечити нові мішені для профілактики та терапії тромбозапалення при МПН [4]. Таким чином, активовані клітини крові

експресують прокоагулянт і протеолітичні сполуки, виділяють запальні цитокіни та експресують молекули адгезії, що разом сприяє розвитку тромбозу. Підвищена експресія CD11b на поверхні нейтрофілів активує адгезію нейтрофілів до ЕК і тромбоцитів [6].

Показано, що мутація JAK2 може призвести до структурних і функціональних порушень у всіх трьох гематологічних клітинних лініях (еритроцити, лейкоцити та тромбоцити), а також ЕК, що призводить до збільшення агрегації клітин, зв'язування та активації ендотелію, сприяючи підвищеному ризику тромбозу [18]. Експресія ЕК під впливом JAK2V617F провокує тромбоз через індукцію ендотеліального Р-селектину і може бути редуковане гідроксисечовиною [19].

Очевидно, що патогенез тромботичних процесів при МПН складний і багатогранний. В ньому задіяні генетичні мутації, які спричиняють та супроводжують МПН. Це JAK2 V617F, JAK2 exon 12, CALR, MPL, TET2, ASXL1, MTHFR та інші. Особливо важливу роль в цьому процесі відіграє мутація V617F гена JAK2. Також активну участь беруть клітини кровотоку, зокрема, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити, ендотеліальні клітини судин та біологічно активні молекули, які з ними взаємодіють, а саме цитокіни, інтегрини, молекули клітинної адгезії. Запальні явища також визнано невід'ємним компонентом патогенезу тромботичних процесів при МПН. Незважаючи на те, що виконано багато досліджень і накопичено велику кількість даних, єдиної теорії патогенезу тромботичних процесів при МПН не існує.

На даний час тромботичні ускладнення є найважливішою клінічною проблемою у пацієнтів з МПН. Незважаючи на таргетну, циторедуктивну та антитромбоцитарну терапію, ці ускладнення, тим не менше, виникають. Тому існуючі алгоритми прогнозування розвитку тромбозу у пацієнтів з МПН та схеми їх лікування вимагають поліпшень.

Література

1. Barbui T, Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res.* 2016 Apr; 140 Suppl 1: S71–5.
doi: 10.1016/S0049-3848(16)30102-5
PMID: 27067982.
2. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary

Reference

1. Barbui T, Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res.* 2016 Apr; 140 Suppl 1: S71–5.
doi: 10.1016/S0049-3848(16)30102-5
PMID: 27067982.
2. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary

- and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal* 8, 15 (2018).
<https://doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y>
3. Marin Oyarzún CP, Heller PG. Platelets as Mediators of Thromboinflammation in Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Front Immunol.* 2019 Jun 14; 10:373.
doi: 10.3389/fimmu.2019.01373
PMID: 31258539;
PMCID: PMC6587101.
 4. Bhuria V, Baldauf CK, Schraven B, Fischer T. Thromboinflammation in Myeloproliferative Neoplasms (MPN)-A Puzzle Still to Be Solved. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 16;23(6):3206.
doi: 10.3390/ijms23063206
PMID: 35328626;
PMCID: PMC8954909.
 5. Guy A, James C. La thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives – Influence de la mutation JAK2V617F [Pathogenesis of thrombosis in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms]. *Med Sci (Paris).* 2019 Aug-Sep;35(8–9):651–658. French.
doi: 10.1051/medsci/2019133
Epub 2019 Sep 18. PMID: 31532377.
 6. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Thromb Hemost.* 2019 Sep;45(6):604–611.
doi: 10.1055/s-0039-1693477
Epub 2019 Aug 5. PMID: 31382304.
 7. Reeves BN, Beckman JD. Novel Pathophysiological Mechanisms of Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021 Jun; 16(3):304–313.
doi: 10.1007/s11899-021-00630-8
Epub 2021 Apr 19. PMID: 33876389;
PMCID: PMC8254753.
 - and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal* 8, 15 (2018).
<https://doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y>
 3. Marin Oyarzún CP, Heller PG. Platelets as Mediators of Thromboinflammation in Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Front Immunol.* 2019 Jun 14; 10:373.
doi: 10.3389/fimmu.2019.01373
PMID: 31258539;
PMCID: PMC6587101.
 4. Bhuria V, Baldauf CK, Schraven B, Fischer T. Thromboinflammation in Myeloproliferative Neoplasms (MPN)-A Puzzle Still to Be Solved. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 16;23(6):3206.
doi: 10.3390/ijms23063206
PMID: 35328626;
PMCID: PMC8954909.
 5. Guy A, James C. La thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives – Influence de la mutation JAK2V617F [Pathogenesis of thrombosis in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms]. *Med Sci (Paris).* 2019 Aug-Sep;35(8–9):651–658. French.
doi: 10.1051/medsci/2019133
Epub 2019 Sep 18. PMID: 31532377.
 6. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Thromb Hemost.* 2019 Sep;45(6):604–611.
doi: 10.1055/s-0039-1693477
Epub 2019 Aug 5. PMID: 31382304.
 7. Reeves BN, Beckman JD. Novel Pathophysiological Mechanisms of Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021 Jun; 16(3):304–313.
doi: 10.1007/s11899-021-00630-8
Epub 2021 Apr 19. PMID: 33876389;
PMCID: PMC8254753.

8. Ball S, Thein KZ, Maiti A, Nugent K. Thrombosis in Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: a narrative review on epidemiology, risk assessment, and pathophysiologic mechanisms. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 May;45(4):516–528. doi: 10.1007/s11239-018-1623-4 PMID: 29404876.
9. Chia YC, Siti Asmaa MJ, Ramli M, Woon PY, Johan MF, Hassan R, Islam MA. Molecular Genetics of Thrombotic Myeloproliferative Neoplasms: Implications in Precision Oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 3;13(1):163. doi: 10.3390/diagnostics 13010163 PMID: 36611455; PMCID: PMC9818412.
10. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, Them NC, Berg T, Elena C, Casetti IC, Milanesi C, Sant'antonio E, Bellini M, Fugazza E, Renna MC, Boveri E, Astori C, Pascutto C, Kralovics R, Cazzola M. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malignie Mieloproliferative Investigators. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014 Mar 6;123(10):1544–51. doi: 10.1182/blood-2013-11-539098 Epub 2013 Dec 23. PMID: 24366362; PMCID: PMC3945864.
11. Cordua S, Kjaer L, Skov V, Pallisgaard N, Hasselbalch HC, Ellervik C. Prevalence and phenotypes of *JAK2* V617F and *calreticulin* mutations in a Danish general population. *Blood*. 2019 Aug 1;134(5):469–479. doi: 10.1182/blood.2019001113 Epub 2019 Jun 19. Erratum in: *Blood*.
8. Ball S, Thein KZ, Maiti A, Nugent K. Thrombosis in Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: a narrative review on epidemiology, risk assessment, and pathophysiologic mechanisms. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 May;45(4):516–528. doi: 10.1007/s11239-018-1623-4 PMID: 29404876.
9. Chia YC, Siti Asmaa MJ, Ramli M, Woon PY, Johan MF, Hassan R, Islam MA. Molecular Genetics of Thrombotic Myeloproliferative Neoplasms: Implications in Precision Oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 3;13(1):163. doi: 10.3390/diagnostics 13010163 PMID: 36611455; PMCID: PMC9818412.
10. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, Them NC, Berg T, Elena C, Casetti IC, Milanesi C, Sant'antonio E, Bellini M, Fugazza E, Renna MC, Boveri E, Astori C, Pascutto C, Kralovics R, Cazzola M. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malignie Mieloproliferative Investigators. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014 Mar 6;123(10):1544–51. doi: 10.1182/blood-2013-11-539098 Epub 2013 Dec 23. PMID: 24366362; PMCID: PMC3945864.
11. Cordua S, Kjaer L, Skov V, Pallisgaard N, Hasselbalch HC, Ellervik C. Prevalence and phenotypes of *JAK2* V617F and *calreticulin* mutations in a Danish general population. *Blood*. 2019 Aug 1;134(5):469–479. doi: 10.1182/blood.2019001113 Epub 2019 Jun 19. Erratum in: *Blood*.

- 2019 Oct 3;134(14):1195.
PMID: 31217187.
12. Segura-Díaz A, Stuckey R, Florido Y, González-Martín JM, López-Rodríguez JF, Sánchez-Sosa S, González-Pérez E, Sáez Perdomo MN, Perera MDM, de la Iglesia S, Molero-Labarta T, Gómez-Casares MT, Bilbao-Sieyro C. Thrombotic Risk Detection in Patients with Polycythemia Vera: The Predictive Role of *DNMT3A/TET2/ASXL1* Mutations. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 10;12(4):934.
doi: 10.3390/cancers12040934. PMID: 32290079; PMCID: PMC7226609.
13. Sankar K, Stein BL, Rampal RK. Thrombosis in the Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Treat Res*. 2019; 179:159–178.
doi: 10.1007/978-3-030-20315-3_11
PMID: 31317487.
14. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2021 Apr 22;137(16):2152–2160.
doi: 10.1182/blood.2020008109.
PMID: 33649757.
15. Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res*. 2018 Apr;164 Suppl 1: S148–S152.
doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
PMID: 29703474.
16. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, Silver AJ, Adams D, Castellano CA, Schneider RK, Padera RF, DeAngelo DJ, Wadleigh M, Steensma DP, Galinsky I, Stone RM, Genovese G, McCarroll SA, Iliadou B, Hultman C, Neuberg D, Mullally A, Wagner DD, Ebert BL. Increased neutrophil extracellular trap formation
- 2019 Oct 3;134(14):1195.
PMID: 31217187.
12. Segura-Díaz A, Stuckey R, Florido Y, González-Martín JM, López-Rodríguez JF, Sánchez-Sosa S, González-Pérez E, Sáez Perdomo MN, Perera MDM, de la Iglesia S, Molero-Labarta T, Gómez-Casares MT, Bilbao-Sieyro C. Thrombotic Risk Detection in Patients with Polycythemia Vera: The Predictive Role of *DNMT3A/TET2/ASXL1* Mutations. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 10;12(4):934.
doi: 10.3390/cancers12040934. PMID: 32290079; PMCID: PMC7226609.
13. Sankar K, Stein BL, Rampal RK. Thrombosis in the Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Treat Res*. 2019; 179:159–178.
doi: 10.1007/978-3-030-20315-3_11
PMID: 31317487.
14. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2021 Apr 22;137(16):2152–2160.
doi: 10.1182/blood.2020008109.
PMID: 33649757.
15. Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res*. 2018 Apr;164 Suppl 1: S148–S152.
doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
PMID: 29703474.
16. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, Silver AJ, Adams D, Castellano CA, Schneider RK, Padera RF, DeAngelo DJ, Wadleigh M, Steensma DP, Galinsky I, Stone RM, Genovese G, McCarroll SA, Iliadou B, Hultman C, Neuberg D, Mullally A, Wagner DD, Ebert BL. Increased neutrophil extracellular trap formation

- promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018 Apr 11;10(436):eaan8292.
doi: 10.1126/scitranslmed.aan8292
PMID: 29643232;
PMCID: PMC6442466.
17. Perner F, Perner C, Ernst T, Heidel FH. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. *Cells*. 2019 Aug 8;8(8):854.
doi: 10.3390/cells8080854
PMID: 31398915;
PMCID: PMC6721738.
18. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M, Godfrey A, Knapper S, McLornan DP, Nangalia J, Sekhar M, Wadelin F, Harrison CN; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):161–175.
doi: 10.1111/bjh.15647.
Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426472;
PMCID: PMC6519221.
19. Guy A, Gourdou-Latyszenok V, Le Lay N, Peghaire C, Kilani B, Dias JV, Duplaa C, Renault MA, Denis C, Villeval JL, Boulaftali Y, Jandrot-Perrus M, Couffinhal T, James C. Vascular endothelial cell expression of JAK2^{V617F} is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):70–81.
doi: 10.3324/haematol.2018.195321
Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171023;
PMCID: PMC6312008.
- promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018 Apr 11;10(436):eaan8292.
doi: 10.1126/scitranslmed.aan8292
PMID: 29643232;
PMCID: PMC6442466.
17. Perner F, Perner C, Ernst T, Heidel FH. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. *Cells*. 2019 Aug 8;8(8):854.
doi: 10.3390/cells8080854.
PMID: 31398915;
PMCID: PMC6721738.
18. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M, Godfrey A, Knapper S, McLornan DP, Nangalia J, Sekhar M, Wadelin F, Harrison CN; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):161–175.
doi: 10.1111/bjh.15647.
Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426472;
PMCID: PMC6519221.
19. Guy A, Gourdou-Latyszenok V, Le Lay N, Peghaire C, Kilani B, Dias JV, Duplaa C, Renault MA, Denis C, Villeval JL, Boulaftali Y, Jandrot-Perrus M, Couffinhal T, James C. Vascular endothelial cell expression of JAK2^{V617F} is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):70–81.
doi: 10.3324/haematol.2018.195321
Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171023;
PMCID: PMC6312008.

Стаття надійшла 19.03.2023 р.
Контакти: vmiro@ukr.net