

14. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В., Гаврилова Н.Е., Бойцов С.А. Субфракционный спектр липопротеинов высокой плотности у больных с коронарным атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14(2): 31—4.

Поступила 25.02.16

## REFERENCES

1. Carmena R., Duriez P., Fruchart J.C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109(23 Suppl.1): III2-7.
2. Toft-Petersen A.P., Tilsted H.H., Aarøe J., Rasmussen K., Christensen T., Griffin B.A. et al. Small dense LDL particles — a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 21—7.
3. Berneis K.K., Krauss R.M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J. Lipid. Res*. 2002; 43(9): 1363—79.
4. Navab M., Reddy S.T., Van Lenten B.J., Fogelman A.M. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol*. 2011; 8(4): 222—32.
5. Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L. High-density lipoprotein subfractions — what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; 124(2): 116—252.
6. Kosmas C.E., Christodoulidis G., Cheng J.W., Vittorio T.J., Lerakis S. High-density lipoprotein functionality in coronary artery disease. *Am. J. Med. Sci*. 2014; 347(6): 504—8.
7. Hoefner D.M., Hodel S.D., O'Brien J.F., Branum E.L., Sun D., Meissner I. et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin. Chem*. 2001; 47(2): 266—74.
8. Oravec S., Dostal E., Dukát A., Gavorník P., Kucera M., Gruber K. HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro Endocrinol. Lett*. 2011; 32(4): 502—9.
9. Bañuls C., Bellod L., Jover A., Martínez-Triguero M.L., Víctor V.M., Rocha M. et al. Comparability of two different polyacrylamide gel electrophoresis methods for the classification of LDL pattern type. *Clin. Chim. Acta*. 2012; 413(1—2): 251—7.
10. Varady K.A., Lamarche B. Lipoprint adequately estimates LDL size distribution, but not absolute size, versus polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Lipids*. 2011; 46(12): 1163—7.
11. Koba S., Yokota Y., Hirano T., Ito Y., Ban Y., Tsunoda F. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb*. 2008; 15(5): 250—60.
12. Utkina E.A., Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Artem'eva N.V., Matchin Yu.G., Bayda S.M. et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskij vestnik*. 2014; (1): 68—76. (in Russian)
13. Ozerova I.N., Perova N.V., Metel'skaya V.A., Gavrilova N.E., Chernushevich O.I. Low-density lipoprotein subfractions at varying degree of coronary stenosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013; 12(4): 16—20. (in Russian)
14. Ozerova I.N., Metel'skaya V.A., Perova N.V., Gavrilova N.E., Boytsov S.A. Subfractional spectrum of high density lipoproteins in coronary atherosclerosis patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015; 14(2): 31—4. (in Russian)

Received 25.02.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.006.04-07:575.224.2.08

Ольховский И.А.<sup>1,3</sup>, Карапетян Г.Э.<sup>2</sup>, Горбенко А.С.<sup>1</sup>, Субботина Т.Н.<sup>1,4</sup>, Столяр М.А.<sup>1,4</sup>, Дюпина Т.Н.<sup>2</sup>, Галко Е.В.<sup>2</sup>

## ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕННОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ МУТАЦИЕЙ ЯНУСКИНАЗЫ-2 (V617F JAK2) В РАМКАХ ПРОГРАММ ДИСПАНСЕРНОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОСМОТРОВ

<sup>1</sup> Красноярский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 660036, Красноярск; <sup>2</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО РЖД, 660041, Красноярск; <sup>3</sup> ФГБУН Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, 660036, Красноярск; <sup>4</sup> ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, 660041, Красноярск, Российская Федерация

Представлены результаты выявления соматической мутации в гене янускиназы-2 (V617F JAK2) в пробах крови лиц, включенных в программу диспансеризации взрослого населения и периодических профилактических осмотров работников железнодорожного транспорта. Для выполнения исследования была разработана технология аллельспецифической ПЦР-РВ в пулированных пробах из образцов крови, поступающих в клинично-диагностическую лабораторию для гематологического анализа. По результатам тестирования среди 986 человек в возрасте от 45 до 90 лет (медиана 69 лет) было обнаружено 0,7% пациентов (3 женщины и 4 мужчины) с мутацией V617F JAK2. Учитывая высокий тромбогенный потенциал мутации V617F JAK2 и ее вовлеченность в патогенез хронических миелоидных опухолей, считаем целесообразным включить тест на ее выявление в меню лабораторных исследований программы диспансеризации населения.

Ключевые слова: соматическая мутация V617F JAK2, аллельспецифическая ПЦР-РВ в пулах, диспансеризация населения.

Для цитирования: 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): 275-278

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278

Для корреспонденции: Ольховский Игорь Алексеевич, канд. мед. наук, доц., дир. Красноярского филиала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, ст. науч. сотр. ФГБУН Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, 660036, Красноярск, e-mail: krashemcenter@mail.ru

Olkhovskiy I.A.<sup>1,3</sup>, Karapetyan G.E.<sup>2</sup>, Gorbenko A.S.<sup>1</sup>, Subbotina T.N.<sup>1,4</sup>, Stolyar M.A.<sup>1,4</sup>, Dyupina T.N.<sup>2</sup>, Galko E.V.<sup>2</sup>

THE IDENTIFIABILITY OF PATIENTS WITH CARCINOGENIC SOMATIC MUTATION OF JUNUS KINASE-2 (V617FJAK2) WITHIN THE FRAMEWORK OF PROGRAMS OF DISPENSARY AND PREVENTIVE EXAMINATIONS

<sup>1</sup>The Krasnoyarsk branch of the hematological research center of Minzdrav of Russia, 660036 Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>The road clinical hospital on station Krasnoyarsk of the Russian Railroads, 660041 Krasnoyarsk, Russia; <sup>3</sup>The Krasnoyarsk research center of the Siberian branch of the Russian academy of sciences, 660036 Krasnoyarsk, Russia; <sup>4</sup>The Siberian Federal University 660041 Krasnoyarsk, Russia

*The article presents results of identification of somatic mutation in in gene Junus kinase-2 (V617F JAK2) in blood samples of persons included in program of dispensarization of adult population and periodic preventive examinations of workers of railroad transport. The technology of allele-specific polymerase chain reaction in real-time in pooled trials from blood samples received by clinical diagnostic laboratory for hematological analysis was developed with purpose of carrying out study. The results of testing among 986 persons aged from 45 to 90 years (median - 69 years) permitted to establish 0.7% of patients (3 females and 4 males) with mutation V617F JAK2. The high thrombogenic potential of mutation V617F JAK2 and its involvement into pathogenesis of chronic myeloid tumors makes appropriate to include test on its detection into menu of laboratory analyses of program of dispensarization of population.*

**Key words:** somatic mutation V617F JAK2; allele-specific polymerase chain reaction in real-time in pools; dispensarization of population.

**For citation:** Olkhovskiy I.A., Karapetyan G.E., Gorbenko A.S., Subbotina T.N., Stolyar M.A., Dyupina T.N., Galko E.V. The identifiability of patients with carcinogenic somatic mutation of Junus kinase-2 (V617FJAK2) within the framework of programs of dispensary and preventive examinations. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (5): 275-278. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278

**For correspondence:** Olkhovskiy I.A., candidate of medical sciences, associate professor, director of The Krasnoyarsk branch of the hematological research center of Minzdrav of Russia, senior research worker of he Krasnoyarsk research center of the Siberian branch of the Russian academy of sciences. e-mail: krashemcenter@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

*The study was carried out within the framework of budget research programs of the Krasnoyarsk research center of the Siberian branch of the Russian academy of sciences and the Siberian federal university. Additional financial support was provided by the regional public organization "The Krasnoyarsk kraii association of medical laboratory diagnostic"*

Received 02.09.2015

Accepted 15.12.2015

**Введение.** Выявленная в 2005 г. [1] соматическая мутация V617F в гене янускиназы-2 (JAK2) приводит к активации JAK-STAT-сигнального пути, независимо от его физиологической рецепторной регуляции. Обусловленная мутацией пролиферативная активность миелоидного ростка кроветворения вовлечена в патогенез хронических Ph-негативных миелоидных опухолей и обнаруживается у 95% пациентов с истинной полицитемией и примерно в половине случаев при эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе. Эти данные позволили включить тест на определение мутации V617F JAK2 в клинические рекомендации ВОЗ в 2008 г. [2]. Вместе с тем популяционные исследования продемонстрировали, что распространенность данной мутации среди населения Китая [3], США [4] и Дании [5] значительно превышает официально регистрируемую заболеваемость хроническими миелоидными опухолями (0,002—0,02%) [6] и составляет от 0,3% [5] до 1,2% [4]. Показано, что носительство мутации V617F JAK2 приводит к не зависящей от уровня циркулирующих клеток крови активации тромбоцитов [7] и значительно увеличивает риск как артериальных, так и венозных тромбозов [8]. Тромбозы сосудов головного мозга в 3,8—6,6% случаев развиваются на фоне мутации V617F JAK2 [9, 10]. Носительство этой мутации обуславливает около 16% случаев развития тромбозов висцеральных вен кишечника и до 40% случаев синдрома Budd-Chiari [11, 12]. На основании этих данных предполагается, что у большинства пациентов с мутацией V617F JAK2 гематологическое заболевание имеет латентную форму или скрыто под маской иного диагноза. Также обсуждается и

вопрос целесообразности проведения скрининга. До сих пор популяционных исследований распространенности мутации V617F в гене JAK2 среди населения Российской Федерации не проводилось.

Целью настоящей работы явилось выявление частоты встречаемости соматической мутации V617F JAK2 в пробах крови пациентов, обследуемых в рамках программ диспансеризации и профилактических профессиональных осмотров.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования были использованы анонимные образцы венозной крови пациентов старше 45 лет, проходящих диспансерный или периодический профессиональный осмотр в период с 28.05 по 24.07.15 в поликлинике №1 НУЗ «Красноярская краевая клиническая больница на ст. Красноярск ОАО РЖД». Учитывая эпидемиологические цели данного исследования, сбор и обработка персональной информации пациентов не проводились, направление на молекулярно-генетическое тестирование включало только сведения о возрасте и поле обследуемых, а также данные проведенного в рамках профилактических программ гематологического анализа. Взятие крови из локтевой вены проводилось натощак в стандартные вакутейнеры с ЭДТА, предусмотренные программой осмотра, никаких дополнительных манипуляций не проводилось. После гематологического исследования образцов крови на анализаторе Sysmex XT-2000i (Япония) проводилась процедура их пулирования, обеспечивающая равное соотношение ядродержащих клеток. Каждый пул включал 7 отдельных образцов крови пациентов. Остающиеся после пулирования образцы замораживали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Общее количество  | 986                 |
|---|---------------------|
| Мужчины / Женщины   | 38%/62%             |
| Возраст, лет; Ме (мин — макс)   | 69 (45—90)          |
| Гемоглобин, г/л; Ме (C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub> ):                  |                     |
| мужчины   | 150,0 (141,0—157,0) |
| женщины   | 134,0 (126,0—141,0) |
| Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л; Ме (C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub> ): |                     |
| мужчины   | 4,9 (4,58—5,19)     |
| женщины   | 4,51 (4,24—4,81)    |
| Тромбоциты, ·10 <sup>6</sup> /л; Ме (C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub> )   | 221,0 (185,0—261,0) |
| Лейкоциты, ·10 <sup>6</sup> /л; Ме (C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub> )    | 6,25 (5,43—7,62)    |
| Количество пациентов с патологическими изменениями гемограммы             | 483 (49%)           |

до окончания тестирования пулов. ДНК из лейкоцитов цельной крови выделяли с использованием набора ДНК-сорб-В (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»). Выявление мутации V617F JAK2 выполняли методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Использовалась диагностическая тест-система, разработанная в лаборатории Красноярского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр Минздрава России» на основе праймеров, описанных в работе [13], и оптимизированная для выполнения анализа на амплификаторе IQ-5 (Bio-Rad, США); предел аналитической чувствительности составил 0,04%. Специфичность тест-системы предварительно оценивали на 120 отрицательных образцах, а ее чувствительность — на 150 образцах ДНК с наличием мутации V617F JAK2, подтвержденным коммерческими тест-системами. После тестирования пулов все положительные образцы повторно подтверждались на тест-системах НПО «Литех» и НПО «Синтол». 70 образцов, входящие в 10 отрицательных пулов, также подвергали тестированию с целью оценки возможных ложноотрицательных результатов тестирования пулов. При этом не было выявлено ни одного положительного образца, что свидетельствует о достаточной диагностической надежности используемой методики тестирования.

Для проведения статистической обработки использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0. Описательная статистика представлена в виде значений медианы (Ме), верхнего и нижнего квартилей (C<sub>25</sub>—C<sub>75</sub>).

**Результаты и обсуждение.** За период исследования были собраны образцы венозной крови 986 пациентов после проведения планового гематологического анализа. Половозрастной состав обследуемых и их гематологические показатели представлены в табл. 1. Медиана возраста отражает преимущественный состав пациентов, проходивших диспансеризацию в поликлинике в данный период времени.

Обращает на себя внимание тот факт, что около половины обследованных имели хотя бы один показатель гемограммы, выходящий за пределы нормальных значений. При этом повышенный уровень эритроцитов и гемоглобина отмечался у 20,2%, лейкоцитоз — у 10,4%, а тромбоцитоз — всего у 1% обследованных. Напротив, анемия, лейкопения и тромбопения выявлялись в 10,2, 3,8 и 21,9% случаях соответственно.

В результате проведения молекулярно-генетического тестирования мутация V617F JAK2 была выявлена в 7 образцах крови, 3 из которых принадлежали женщинам и 4 — мужчинам (табл. 2). Медиана возраста носителей

мутации составила 58 лет. У трех из семи пациентов исследованные параметры гемограммы были в пределах нормы. У одной женщины были снижены уровень гемоглобина и количество тромбоцитов, один пациент характеризовался умеренным лейкоцитозом и тромбоцитозом. У пациента с наибольшей нагрузкой мутантным аллелем (40,4%) наблюдался сниженный уровень гемоглобина при максимальных пограничных значениях числа эритроцитов. В целом лишь в одном случае у пациента с тромбоцитозом и в одном у пациентки с тромбоцитопенией и сниженным уровнем гемоглобина показатели гемограммы могли насторожить врача в отношении наличия диагноза хронических миелоидных опухолей (ХМО). При этом только у 4 человек из 483 имеющих измененную гемограмму выявлена онкогематологическая мутация. Таким образом, учитывая, что почти половина выявленных носителей мутации не имела патологических сдвигов рутинного гематологического анализа, следует признать, что только гематологическое тестирование имеет очень низкую предсказательную ценность в отношении раннего диагноза ХМО.

Полученные нами результаты согласуются с данными [4, 5], свидетельствующими, что основные проявления развернутой лабораторной и клинической картины ХМО наблюдаются при значениях аллельной нагрузки более 2%. Однако поскольку выявленные в исследовании 5 пациентов с более низкой аллельной нагрузкой неизбежно демонстрировали ее прогрессивное увеличе-

Таблица 2

Характеристика пациентов с выявленной мутацией V617F JAK2

| № пробы | Возраст, годы | Пол | Гемоглобин, г/л | Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л | Тромбоциты, ·10 <sup>6</sup> /л | Лейкоциты, ·10 <sup>6</sup> /л | Аллельная нагрузка V617F JAK2, % |
|---------|---------------|-----|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1       | 54            | Ж   | 134             | 4,74                             | 269                             | 5,9                            | 0,26                             |
| 2       | 79            | Ж   | 141             | 4,92                             | 209                             | 6,0                            | 0,29                             |
| 3       | 76            | Ж   | 98              | 4,15                             | 115                             | 6,7                            | 2,00                             |
| 4       | 48            | М   | 139             | 4,94                             | 321                             | 7,8                            | 3,80                             |
| 5       | 48            | М   | 163             | 5,64                             | 364                             | 6,9                            | 4,10                             |
| 6       | 58            | М   | 153             | 5,23                             | 631                             | 9,3                            | 8,20                             |
| 7       | 77            | М   | 100             | 5,52                             | 317                             | 7,9                            | 40,40                            |



ние, следует признать, что своевременное выявление даже низких уровней циркулирующих клональных клеток с данной мутацией будет способствовать ранней диагностике заболевания и предупреждению его тромботических осложнений. В частности, известно, что как минимум половина случаев серьезных тромбозов висцеральных вен кишечника и портальной системы являются первым клиническим проявлением ХМО [11, 12].

Полученные данные также свидетельствуют, что разработанный метод на основе аллельспецифической ПЦР-РВ является наиболее приемлемым для выявления низких уровней аллельной нагрузки V617F JAK2, поскольку стандартные методы секвенирования и HRM, как правило, имеют ограниченный предел аналитической чувствительности (2—5%). Использование технологии тестирования пулированных образцов методом аллельспецифической ПЦР-РВ значительно снижает стоимость исследований и может быть предложено в качестве скринингового теста при проведении диспансеризации и периодических медицинских осмотров.

**Заключение.** В настоящей работе впервые на территории Российской Федерации была апробирована технология скрининга пациентов, проходящих диспансерный и профессиональный профилактический осмотры, на носительство соматической онкогенной мутации V617F JAK2 с использованием разработанного набора для проведения аллельспецифической ПЦР-РВ в пулированных образцах крови. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте (0,7%) выявления носителей мутации V617F JAK2 среди обследованного контингента. Включение данного теста в меню лабораторных исследований в рамках программ диспансеризации и профилактических профессиональных осмотров может способствовать своевременному выявлению групп повышенного тромботического риска и своевременной диагностике онкогематологических заболеваний.

**Финансирование.** Настоящее исследование проведено в рамках бюджетных программ НИР ФГБУН КНЦ СО РАН и СФУ. Дополнительная финансовая поддержка была получена от региональной общественной организации РОО «Красноярская краевая ассоциация медицинской лабораторий диагностики».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—6, 8—13  
см. REFERENCES)

7. 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.

## REFERENCES

1. Jelinek J., Oki Y., Gharibyan V., Bueso-Ramos C., Prchal J.T., Verstovsek S. et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias, but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood*. 2005; 106(10): 3370—3.
2. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008; 22(1): 14—22.
3. Xu X., Zhang Q., Luo J., Xing S., Li Q., Krantz S.B. et al. JAK2V617F: prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood*. 2007; 109(1): 339—42.
4. Orloff Kenneth, Tierney Bruce. Community Health Screening Report. 2010. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/HAC/pha/CommunityHealthScreeninginPA2010/CommunityHealthScreeningReport.pdf> (Accessed 22 September 2015).
5. Nielsen C., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G., Kofoed K.F., Birgens H.S. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Hematologica*. 2014; 99(9): 1448—55.
6. Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F., O'Rourke M., Mesa R., De Vocht F. et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Hematol.* 2014; 89(6): 581—7.
7. Ol'khovskiy I.A., Stolyar M.A. Features of platelet aggregation in patient with JAK2 gene mutation: gender differences and aspirin effect. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; (1): 11—4. (in Russian)
8. Jiri Schwarz. Platelet counts at the time of events in MPNs with thrombocytopenia. In: *Myeloproliferative Neoplasms — Research Updates, Current Issues and Lessons Learned. International Hematology Expert Meeting 2014*. Hermagor, Austria; 2014: 8—9. Available at: <http://xn—80aajeum3a.xn—p1ai/pdf/Myeloproliferative.pdf> (Accessed 22 September 2015).
9. Dentali F., Ageno W., Rumi E., Casetti I., Poli D., Scoditti U. et al. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. *Thromb. Res*. 2014; 134(1): 41—3.
10. Passamonti S.M., Biguzzi E., Cazzola M., Franchi F., Gianniello F., Bucciarelli P. et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10(6): 998—1003.
11. Xavier S.G., Gadelha T., Rezende S.M., Zalcborg I.R., Spector N. JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen? *Int. J. Lab. Hematol.* 2011; 33(2): 117—24.
12. Smalberg J.H., Arends L.R., Valla D.C., Kiladjian J.J., Janssen H.L., Leebeek F.W. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012; 120(25): 4921—8.
13. Larsen T.S., Christensen J.H., Hasselbalch H.C., Pallisgaard N. The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 2007; 136(5): 745—51.

Поступила 02.09.15

Received 02.09.15