

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Суховольский В.Г.¹, Ковалев А.В.¹, Арджевнишвили И.В.², Горбенко А.С.¹, Столяр М.А.¹, Бахтина В.И.^{3,4},
Ольховский И.А.^{1,5}

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕОРИИ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ ВТОРОГО РОДА В АНАЛИЗЕ ВОЗРАСТНОЙ И ГЕНДЕРНОЙ ЗАВИСИМОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МУТАЦИИ V617F/JAK2: МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный Центр Сибирского отделения РАН», 660036, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского, 660133, Красноярск, Россия;

³КГБУЗ Красноярская краевая клиническая больница, 660022, Красноярск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, 660022, Красноярск, Россия;

⁵Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 660036, Красноярск, Россия

Соматическая мутация V617F в гене янускиназы-2 (JAK2) служит важным критерием диагностики Ph-негативных миело-пролиферативных новообразований (МПН). При этом ее выявляемость в популяции увеличивается с возрастом, сопровождающая развитие синдрома «клонального гемопоэза неопределенного потенциала» (КГНП). Как правило, аллельная нагрузка JAK2 V617F менее 2% характерна для синдрома КГНП, а при МПН существенно выше. Соотношение частоты выявления КГНП и МПН в разных возрастных группах в российской популяции ранее не исследовалось. Известные математические модели зависимости заболеваемости от возраста не всегда позволяют с достаточной точностью выполнять вычисления и интерпретировать биологическую значимость их параметров. Целью настоящего исследования стало использование модели фазового перехода второго рода для физических систем для анализа встречаемости мутации JAK2 V617F. Выборка из базы данных включала пол, возраст и результаты тестирования 6641 пациентов, направленных гематологами для выполнения молекулярно-генетического тестирования в связи с подозрением на МПН и 3381 человек, обследованных в рамках скрининга среди доноров крови и пациентов без признаков онкогематологического заболевания. Определение мутации JAK2 V617F проводили методом ПЦР-РВ с использованием набора «Миелоскрин» ООО «Формула гена» (Красноярск, Россия). Рассчитывалась зависимость квадрата парциальной частоты встречаемости мутации в отдельной возрастной когорте от величины обратного возраста. Среди обследованных пациентов с МПН, в отличие от группы скрининга, частота выявления мутации JAK2 V617F у женщин (33,8%) была выше ($p < 0,01$) чем у мужчин (22,3%). Возрастная зависимость частоты выявления мутации JAK2 V617F у пациентов с высокой, но не с низкой (менее 2%) аллельной нагрузкой статистически достоверно описывается с использованием модели фазового перехода второго рода, что предполагает пороговое появление качественно новых взаимодействий в клональном гемопоэзе с вероятным вовлечением возрастных эпигенетических механизмов нарушения иммунологического надзора. Линейные участки уравнений и критические точки их перелома позволяют сравнивать разные выборки данных, прогнозировать заболеваемость и необходимый бюджет медико-социальных расходов исходя из конкретной демографической ситуации региона.

Ключевые слова: мутация JAK2 V617F; возрастные и гендерные различия; миелопролиферативные новообразования; клональный гемопоэз неопределенного потенциала; модель фазовых переходов второго рода

Для цитирования: Суховольский В.Г., Ковалев А.В., Арджевнишвили И.В., Горбенко А.С., Столяр М.А., Бахтина В.И., Ольховский И.А. Использование теории фазовых переходов второго рода в анализе возрастной и гендерной зависимости возникновения мутации V617F/JAK2: миелопролиферативные новообразования и клональный гемопоэз неопределенного потенциала. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (10): 504-512.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-10-504-512>

Для корреспонденции: Ольховский Игорь Алексеевич, канд. мед. наук, директор Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; e-mail: krashemcenter@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Авторы выражают благодарность д-ру мед. наук, зав. кафедрой лабораторной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ профессору А.Ж. Гильманову за полезный критический анализ и участие в обсуждении полученных результатов.

Поступила 22.03.2024

Принята к печати 03.09.2024

Опубликовано 00.10.2024

Soukhovolsky V.G.¹, Kovalev A.V.¹, Ardzhevishvili I.V.², Gorbenko A.S.¹, Stolyar M.A.¹, Bakhtina V.I.^{3,4}, Olkhovsky I.A.^{1,5}

USING THE THEORY OF PHASE TRANSITIONS OF THE SECOND TYPE IN THE ANALYSIS OF AGE AND GENDER DEPENDENCE OF THE OCCURRENCE OF THE V617F JAK2 MUTATION: MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS AND CLONAL HEMATOPOIESIS OF UNCERTAIN POTENTIAL

¹ Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia;

² Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia;

³ Krasnoyarsk regional clinic Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation;

⁴ Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

⁵ Krasnoyarsk branch of the "National Medical Research Center for Hematology", Krasnoyarsk, Russia

The somatic mutation V617F in the Janus kinase 2 (JAK2) gene is an important criterion of the Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) diagnosis. Moreover, its detection in the population increases with age, accompanying the development of "clonal hematopoiesis syndrome of undetermined potential" (CHIP). As a rule, the JAK2 V617F allele load of less than 2% is characteristic of CHIP, and in MPN it is significantly higher. Polynomial equations of mathematical models of the dependence of morbidity on age do not always allow calculations and interpretation of the biological significance of their parameters to be performed with sufficient accuracy. The purpose of this study was to use the second-order phase transition model for physical systems to analyze the occurrence of the JAK2 V617F mutation.

The database sample included sex, age and test results of 6641 patients referred by hematologists for suspected MPN and 3381 people examined as part of screening programs. The JAK2 V617F mutation was determined by RT-PCR using the "Myeloskrin kit" from Formula of the Gene LLC. The dependence of the square of the partial frequency of occurrence of a mutation in a separate age cohort on the reciprocal age was calculated. Among the examined patients with MPN, in contrast to the screening group, the frequency of detection of the JAK2 V617F mutation in women (33.8%) was higher ($p > 0.01$) than in men (22.3%). The age dependence of the frequency of detection of the JAK2 V617F mutation in patients with high, but not with low (less than 2%) allele load is statistically reliably described using the second-order phase transition model, which suggests a threshold appearance of qualitatively new interactions in the process of clonal hematopoiesis with the probable involvement of age-related epigenetic mechanisms violations of immunological surveillance. The linear sections of the equations and their critical turning points make it possible to compare different data samples, predict morbidity and the required budget for medical and social expenses based on the specific demographic situation of the region.

Key words: mutation JAK2 V617F; age and gender differences; myeloproliferative neoplasms; clonal hematopoiesis of uncertain potential; model of second-order phase transitions

For citation: Soukhovolsky V.G., Kovalev A.V., Ardzhevishvili I.V., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Bakhtina V.I., Olkhovsky I.A. Using the theory of phase transitions of the second type in the analysis of age and gender dependence of the occurrence of the V617F JAK2 mutation: myeloproliferative neoplasms and clonal hematopoiesis of uncertain potential. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (10): 504-512 (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-10-504-512>

For correspondence: Olkhovskiy I.A., PhD, docent, director of Krasnoyarsk branch of the «National Research Center for Hematology» Department of Health, research fellow of the Krasnoyarsk Scientific Center SB RAS; e-mail: krashemcenter@mail.ru

Information about authors:

Soukhovolsky V.G., <https://orcid.org/0000-0003-0407-2290>;

Kovalev A.V., <https://orcid.org/0000-0002-9744-768X>;

Ardzhevishvili I.V., <https://orcid.org/0009-0007-3639-4522>;

Gorbenko A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8756-2660>;

Stolyar M.A., <https://orcid.org/0000-0002-8037-9844>;

Bakhtina V.I., <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>;

Olkhovskiy I.A., <https://orcid.org/0000-0003-2311-2219>.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Financing. The study had no sponsor support.

Acknowledgment. Authors express their gratitude to Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor A.Zh. Gilmanov for a serious analysis and participation in the discussion of the obtained results.

Received 22.03.2024

Accepted 03.09.2024

Published 00.10.2024

Введение. Оценка зависимости онкологической заболеваемости от возраста и пола представляет интерес как с точки зрения изучения биологических механизмов канцерогенеза, так и с точки зрения планирования бюджет-

та здравоохранения и социальных служб на территориях с различной демографической структурой населения.

Выявление соматической мутации V617F в гене янускиназы-2 (JAK2) - один из ключевых критериев диа-

гностики Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Среди пациентов с МПН частота выявления мутации *JAK2 V617F* достигает 95-97% при истинной полицитемии и более 50-60% при других нозологических вариантах МПН: эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе [1-4]. Вместе с тем, это одна из наиболее частых соматических мутаций кроветворных клеток человека с популяционной частотой выявления среди населения разных регионов мира 0,1-0,8% [4-12]. Вероятность выявления данной мутации увеличивается с возрастом и часто ассоциирована с развитием незлокачественного синдрома «клонального гемопоэза неопределенного потенциала» (КГНП) [1,3,4,8-15]. По современным данным, синдром КГНП тесно связан с хроническими воспалительными процессами, патогенезом атеросклеротического поражения сосудов и риском развития тромбозов и инсультов [1,4,8,10,12,14]. Однако менее чем у 1% пациентов с *JAK2V617F*-позитивным КГНП в течение года жизни происходит трансформация в МПН, а риск развития онкогематологического заболевания зависит от наличия сопутствующих генетических полиморфизмов, других соматических мутаций и внешних факторов [4,8,16-19]. Вместе с тем, молекулярные механизмы, определяющие различия между МПН и КГНП, изучены недостаточно.

Отдельное диагностическое значение имеет показатель, отражающий количество циркулирующих клеток крови с мутацией – уровень аллельной нагрузки, выражающийся в процентной доле ДНК мутантного аллеля к суммарной ДНК данного гена в лейкоцитарных клетках крови. При этом, как правило, аллельная нагрузка *JAK2 V617F* 1-3% характерна для синдрома КГНП, а при МПН довольно часто она значительно выше 50% в результате потери гетерозиготности опухолевыми клетками. Выявление низкой аллельной нагрузки у пациентов может приводить к гипердиагностике МПН, поскольку неспецифические симптомы гематологического заболевания потенциально могут сочетаться с сопутствующим возраст-зависимым КГНП, не оказывающим критического влияния на течение и прогноз болезни.

Обычно при математическом анализе возрастная динамика онкологической заболеваемости q описывается многочленным выражением (полиномом) $q(T) = a_0 + a_1T + a_2T^2 + \dots$ [20]. Вместе с тем, такие модели не всегда позволяют с достаточной точностью оценить значимость отличий при анализе в разных возрастных когортах пациентов или при разных патологических состояниях [21]. Также часто затруднительна биологическая интерпретация расчетных параметров этих уравнений. В качестве альтернативы полиномиального описания возрастной динамики онкозаболеваний ранее была предложена модель [21], аналогичная моделям фазового перехода второго рода для физических систем [22, 23]. Под фазовым переходом второго рода в физике понимают переход сложной системы из одного устойчивого состояния в другое за счет внутренней перестройки взаимодействия элементов системы без выделения или поглощения энергии. Использование математической модели фазовых переходов позволяет определить точку перехода фаз анализируемой системы при достижении некоторого критического значения её изменяющихся параметров. Линейные участ-

ки уравнений и критические точки перелома графиков этих уравнений позволяют сравнивать разные выборки данных, а также прогнозировать заболеваемость и необходимый бюджет медико-социальных расходов исходя из конкретной демографической ситуации.

Поскольку мутация *JAK2 V617F* ассоциирована с развитием большинства случаев МПН, представляет интерес использование данного подхода и к анализу распределения возрастных парциальных частот встречаемости этой мутации в разных диапазонах её аллельной нагрузки.

Цель работы - оценка распространенности мутации *JAK2 V617F* в зависимости от возраста и пола обследованных пациентов с использованием модели фазового перехода второго рода.

Материал и методы. В работе использовали выборку из базы данных результатов лабораторных исследований Красноярского филиала ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России с 01.01.2012 по 25.12.2023 г. Были собраны сведения о возрастной и половой структуре взрослых пациентов, которым было проведено исследование на выявление соматической мутации *V617F* в гене *JAK2*. Из них 6457 пациентов (3259 женщин и 3198 мужчин) были направлены врачами-гематологами в связи с подозрением на МПН в соответствии с клиническими рекомендациями [2], а 3381 человек (1612 женщин и 1769 мужчин) были обследованы в рамках программы оценки распространенности мутации среди разных категорий здоровых людей или пациентов без онкогематологического заболевания [9-11]. В выборку не включались случаи повторного обследования пациентов, а также случаи выявления других драйверных мутаций МПН в генах *CALR* или *MPL*. Обследованные пациенты подписывали добровольное информированное согласие на исследование.

Выделение ДНК из лейкоцитов крови пациентов и определение мутации *JAK2 V617F* проводили методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «Миелоскрин» (ООО «Формула гена», Россия) с уровнем аналитической чувствительности до 0,04% аллельной нагрузки [24].

В расчетах математической модели фазового перехода второго рода в качестве характеристики частоты встречаемости мутации *JAK2 V617F* использовался так называемый параметр порядка $q(T)$ - парциальная частота встречаемости мутации в отдельной возрастной когорте T . Зависимость квадрата парциальной частоты q^2 от величины обратного возраста $1/T$ описывается следующим уравнением:

$$q^2 = \begin{cases} 0, 1/T > 1/T_c \\ a - b/T, 1/T \leq 1/T_c \end{cases} \quad (1)$$

График предлагаемой модели в координатах $\{1/T, q^2\}$ характеризуется двумя линейными участками и

точкой перегиба T_c . Коэффициент $b = \frac{\partial(q^2)}{\partial(\frac{1}{T})}$ наклона

прямой (1) после достижения критического значения T_c характеризует скорость нарастания доли пациентов с мутациями в возрастных когортах. Более подробно применяемые математические методы описаны в работе [23]. Статистический анализ выполняли с использованием таблиц Excel и пакета Statistica10. Для сравне-

ния частот использовали критерий χ^2 .

Результаты. У 1870 (28%) из всех направленных гематологами пациентов и у 18 (0,53%) пациентов из группы скрининга уровень мутантного аллеля был равен или выше 2%. У 167 (0,25%) пациентов с симптомами гематологического заболевания и у 30 (1,29%) человек, обследованных в скрининге, аллельная нагрузка определялась ниже 2%.

В таблице представлены данные по разным гендерным группам пациентов. Среди обследованных пациентов с подозрением на МПН частота выявления мутации *V617FJAK2* у женщин была статистически значимо выше ($p < 0,01$, OR = 1,78 (1,6-1,99)). В группе скрининга значимых отличий частоты выявления мутации не наблюдалось, хотя среди обследованных женщин доноров крови данной мутации выявлено не было.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, медиана (Q25-75)

Пациенты	Пол	Всего	Возраст, годы	Доля пациентов с мутацией <i>V617FJAK2</i> , n (%)	Аллельная нагрузка <i>V617FJAK2</i> , %
Пациенты, направленные с подозрением на МПН	Мужчины	3259	53 (38-63)	726 (22,3%)	30,0 (18-52)
	Женщины	3198	57 (42-67)	1144 (33,8%)*	29,6 (14-51)
Пациенты без онкогематологического диагноза	Мужчины	1769	50 (39-58)	26 (1,47%)	0,25 (0,07-0,45)
	Женщины	1612	56 (47-67)	19 (1,18%)	0,16 (0,09-0,22)
В том числе: пациенты из медицинских организаций	Мужчины	965	57 (50-65)	19 (1,97%)	0,24 (0,08-0,44)
	Женщины	1185	61 (53-70)	24 (1,50%)	0,16 (0,11-0,23)
доноры крови	Мужчины	805	41 (36-48)	5 (0,62%)	0,33 (0,09-0,87)
	Женщины	426	42 (36-49)	0	-

Примечание. * – Гендерные различия статистически значимы при $p < 0,01$.

Значения аллельной нагрузки у всех мужчин и женщин с выявленной мутацией *JAK2 V617F* значительно варьируют в разные возрастные периоды, при этом у пациентов до сорокалетнего возраста практически никогда не превышают 50%. Очевидно, потеря гомозиготности в кроветворных клетках пациентов происходит

преимущественно в более старшем возрасте.

На рис. 1 представлены данные о возрастной зависимости частоты выявления мутации *JAK2 V617F* среди обследованных пациентов с клиническими проявлениями и уровнем аллельной нагрузки выше 2%, которым в последующем был подтвержден диагноз МПН.

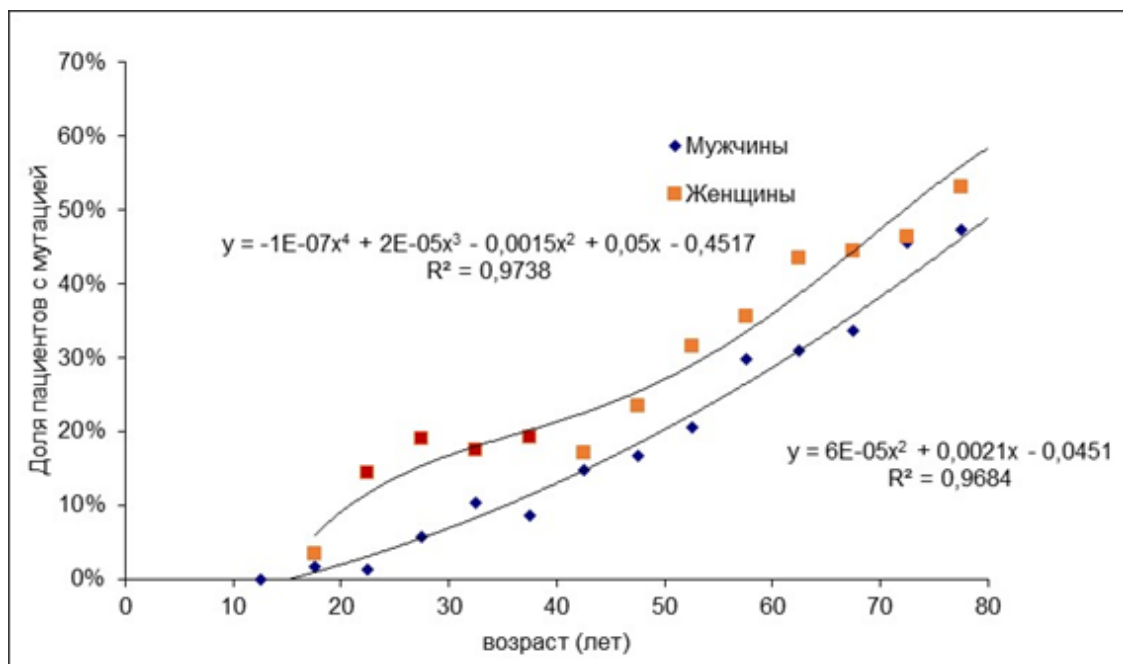


Рис.1. Возрастная зависимость частоты выявления мутации *JAK2 V617F* среди обследованных пациентов с клиническими проявлениями МПН и уровнем аллельной нагрузки выше 2%.

В возрасте от 20 до 80 лет у мужчин и женщин зависимость частоты выявления мутации хорошо описывается уравнениями полинома (см. рис.1), при этом у обследованных женщин в сравнении с мужчинами наблюдается более высокая частота выявления мутации в возрасте 20-40 лет. Частота обнаружения мутации у пациентов старше 85 лет снижается, однако небольшая

выборка пациентов в этой возрастной группе (менее 30 человек) уменьшает степень достоверности отличий и не анализируется в настоящем исследовании.

Результаты использования модели фазового перехода второго рода для описания возрастной динамики частоты мутации *JAK2 V617F* приведены на рис. 2.

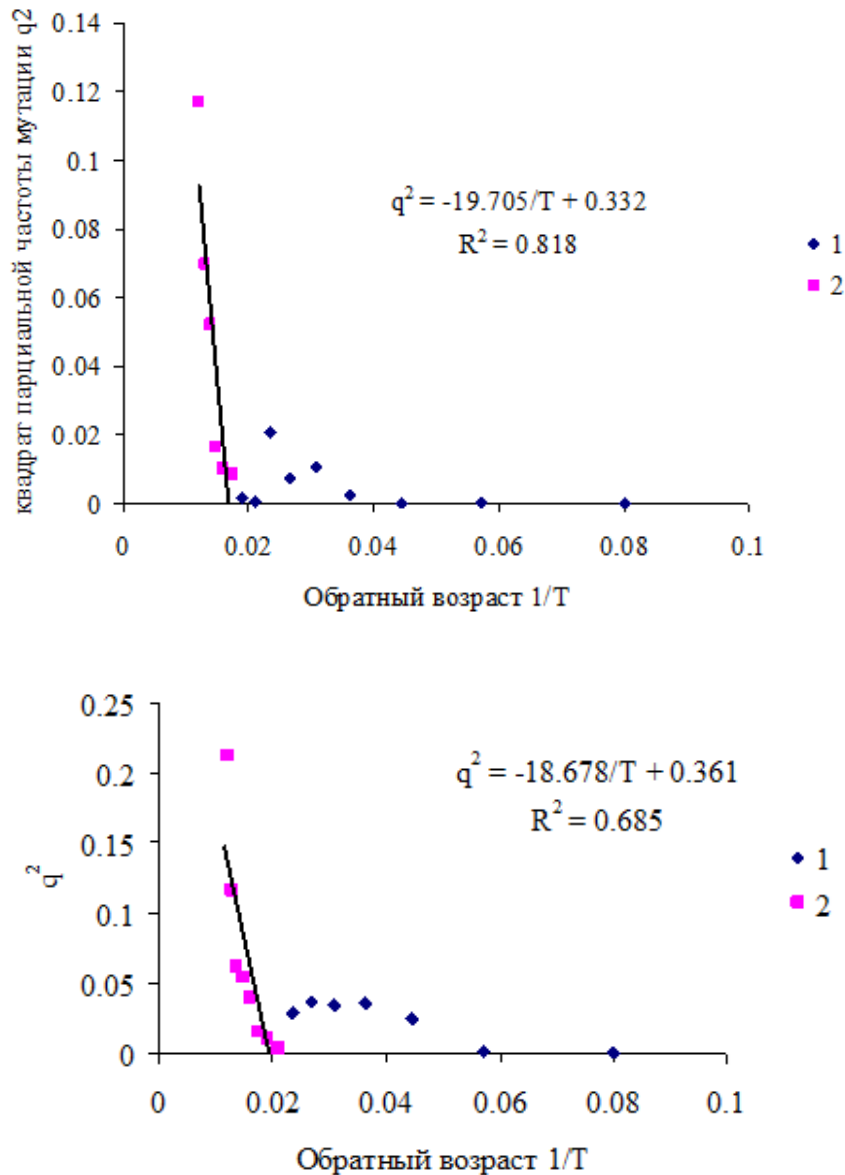


Рис. 2. Модель фазового перехода для возрастной зависимости выявления мутации *JAK2 V617F* у пациентов мужчин (А) и женщин (Б) с аллельной нагрузкой мутации более 2%. Фаза 1 – докритическая (ДКФ), фаза 2 – посткритическая (ПКФ).

На возрастной кривой в модели фазовых переходов можно выделить две фазы – докритическую (ДКФ) и посткритическую (ПКФ). Для каждой фазы можно написать уравнение связи:

$$q^2 = a - b/T \quad (2)$$

Уравнение (2) можно рассматривать как линейное регрессионное уравнение относительно переменных q^2 и $1/T$.

Резкий излом кривой (2) происходит при определенном значении обратного возраста $1/T_c$. Расчетный популяционный «критический» возраст смены фаз у женщин (46,1 года) происходит приблизительно на 5 лет раньше, чем у мужчин (51,5 года), хотя эти различия в нашей выборке оказались статистически не значимы. Коэффициенты линейного уравнения для описания ПКФ как для мужчин, так и для женщин отличаются от нуля ($p \leq 0,001$), что статистически подтверждает наличие излома

на возрастной кривой динамики мутаций и корректность использования модели фазовых переходов второго рода.

Частота выявления мутации *JAK2 V617F* на уровне менее 2% аллельной нагрузки в нашей выборке существенно не зависела от возраста обследованных пациентов (рис. 3) как у мужчин, так и у женщин. Частоты

выявления лиц с низкой нагрузкой среди пациентов с клиническими симптомами МПН во всех возрастных диапазонах превышают соответствующие значения среди пациентов из группы скрининга. Вместе с тем эти данные не могут быть описаны в формате модели фазового перехода.

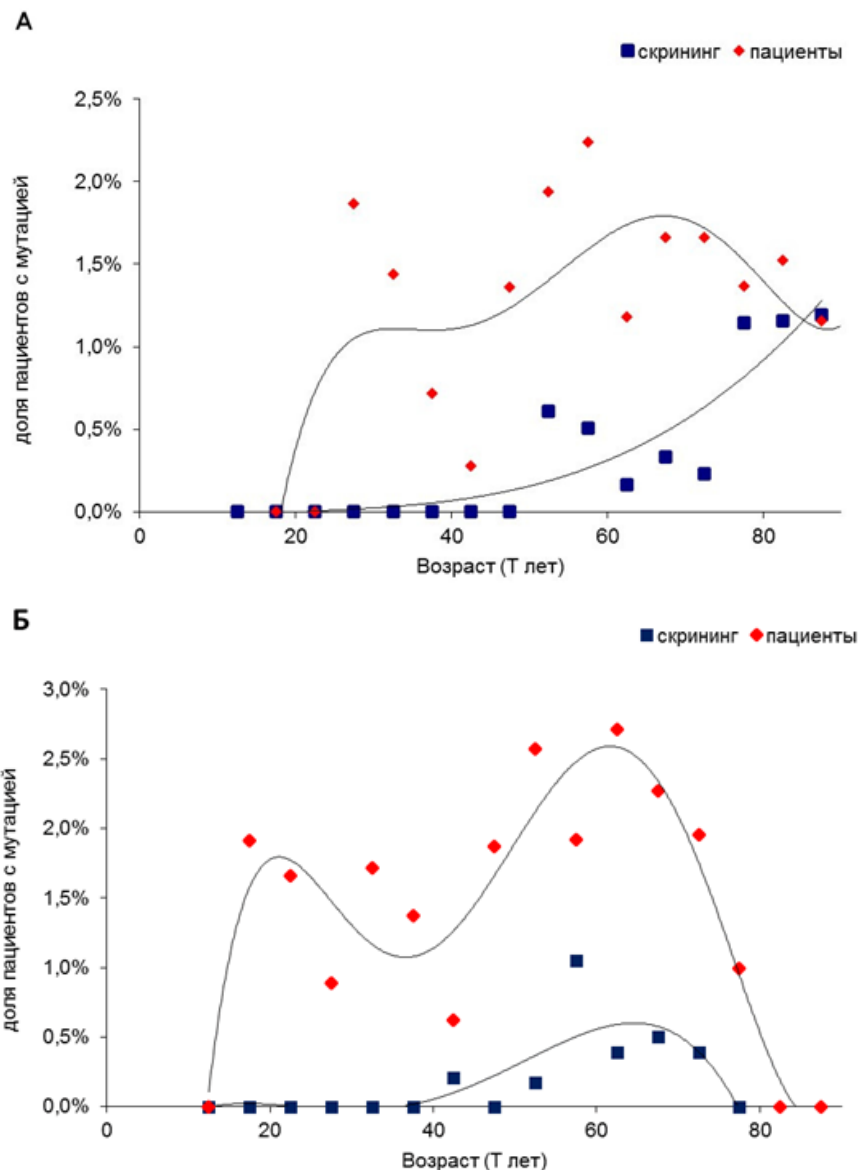


Рис. 3. Возрастная зависимость выявления мутации *JAK2 V617F* в группе пациентов и в группе скрининга (А - женщины, Б - мужчины) с аллельной нагрузкой мутации менее 2%.

Обсуждение. В настоящем исследовании при сравнении характеристик гендерной и возрастной зависимости частоты выявления *JAK2 V617F*-позитивных МПН и КГНП мы использовали критерий уровня аллельной нагрузки 2%, опираясь на литературные данные и клинические подтвержденные случаи у наших пациентов. Выбранный уровень, безусловно, не может являться абсолютным показателем наличия или отсутствия МПН, поскольку значения аллельной нагрузки при КГНП иногда могут достигать 10% [4], а значения

ниже 1,0% могут наблюдаться при клинически выраженном МПН, сочетаясь в ряде случаев с другими драйверными мутациями.

При этом в рутинном анализе с диагностическими тест-системами для качественной оценки результата обнаружения мутации *JAK2 V617F* в лабораториях редко используют контрольные материалы со значениями, близкими к порогу аналитической чувствительности, что потенциально увеличивает риск неправильной интерпретации. Результаты, представленные на рис.2, де-

монстрируют, что при подтвержденном диагнозе МПН действительно иногда обнаруживаются уровни нагрузки менее 2% в широком возрастном диапазоне, что характерно и для людей с КГНП. Возникает закономерный вопрос о патогенетических различиях вариантов МПН и особенностях интерпретации результатов при разных нагрузках *JAK2 V617F*, а также целесообразности использования высокочувствительных количественных тестов.

Зависимость частоты возникновения и значений уровня аллельной нагрузки мутации *JAK2 V617F* от возраста и пола пациентов обсуждается в ряде работ. J. Patterson-Fortin и соавторы [1] сравнивают данные популяционного исследования в Дании «Copenhagen general» [6,7] и выборки из базы данных международной компании «23 and Me» [8], которая также включала большой пул пациентов с МПН. Использование представленных в работе J. Patterson-Fortin и соавт. [1] табличных данных, объединенных всего в четыре возрастные когорты с 1 года до 112 лет при нашем пересчете, не противоречило модели фазового перехода второго рода, однако полноценный частотный анализ возрастной динамики по четырем когортам недостаточен для обоснованных выводов.

В опубликованных популяционных исследованиях мутация *JAK2 V617F*, связанная с КГНП, преобладала у мужчин, а в когорте пациентов с *JAK2 V617F*-позитивным МПН преобладали женщины. Это позволило Patterson-Fortin J. с соавт. [1] сформулировать «*JAK2 V617F*-парадокс»: *JAK2 V617F*-позитивный КГНП более характерен для мужчин, а для женщин мутация *JAK2 V617F* в большей степени связана с клиническими симптомами МПН. В нашей выборке пациентов с МПН соотношение мужчин и женщин было равным и различий в возрасте не наблюдалось, но частота выявления мутации у женщин была более высокой, чем у мужчин как в целом, так и в отдельных возрастных диапазонах (см. рис. 1). Интересно, что среди доноров крови *JAK2 V617F* позитивный КГНП выявлен нами только у мужчин, что подтверждает «*JAK2 V617F*-парадокс» и показывает различное диагностическое значение низких аллельных нагрузок у мужчин и женщин.

Использование нами модели фазового перехода второго рода позволило выделить два качественно разных возрастных периода в скорости накопления мутации среди обследованных нами пациентов и определить критический возраст, после которого интенсивность развития *JAK2 V617F*-позитивных МПН, но не КГНП, резко возрастает.

Следует отметить, что в случае анализа выявляемости низких уровней аллельной нагрузки, которые в большинстве случаев соответствуют *JAK2 V617F*-позитивному КГНП, модель фазовых переходов оказалась неприемлемой.

Поскольку динамика изменения параметра порядка в разных фазах описывается линейным уравнением, характеризуемым, в отличие от полиномиальных уравнений, всего двумя легко интерпретируемыми параметрами T_c – критическим возрастом мутационного

процесса и $b = \frac{\partial(q^2)}{\partial(\frac{1}{T})}$ – интенсивностью накопления

мутаций у пациентов с возрастом, появляется возможность использовать достаточно простые расчеты для прогноза и сравнения процессов в различных сложных системах. Наше исследование демонстрирует отличия возрастной и гендерной зависимости между *JAK2 V617F*-позитивными МПН и КГНП, что свидетельствует о различиях их патогенеза. Можно предполагать, что данный подход может быть также использован при оценке эффективности профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития заболевания.

Поскольку линейные уравнения более точно предсказывают результаты расчетов, предполагается, что их использование позволит с большей достоверностью оценить ожидаемое количество пациентов с МПН в зависимости от демографической ситуации в регионах. Сравнительная прогностическая способность данной модели с полиномиальными методиками будет представлена в дальнейших публикациях.

Применимость модели фазовых переходов второго рода к описанию не только физических, но также биологических и социальных систем отражает тот факт, что эта модель не зависит от особенностей конкретной моделируемой системы, а зависит прежде всего от числа параметров порядка, используемых для ее описания [25]. Постулируется, что все фазовые переходы второго рода, в которых для описания состояния системы используется один параметр порядка, схожи между собой.

Одно из объяснений фазового перехода второго типа в модели Ландау заключается в пороговом характере изменения внутренних характеристик сложных систем. Фазовый переход можно рассматривать как процесс возникновения нового качественного состояния упорядоченности во множестве случайно взаимодействующих элементов системы.

В нашем случае модель фазовых переходов была справедлива только для клинически значимого уровня (более 2%) аллельной нагрузки исследуемой мутации. Очевидно, с увеличением возраста в организме наблюдается накопление случайных соматических мутаций, обусловленное естественным ограничением репаративной способности генома. Часть таких мутаций в отдельных кловых клонах позволяет им получить определенные конкурентные пролиферативные преимущества, например, за счет сниженной зависимости от ростовых факторов при мутации в гене *JAK2*, что ведет к появлению КГНП, но не к неконтролируемой пролиферации и клинической манифестации заболевания.

В большинстве случаев с возрастом за счет различных соматических мутаций формируется приспособительное олигоклональное кроветворение, поддерживаемое сбалансированной эволюцией конкурирующих клонов и ограничивающим давлением иммунного надзора. Вместе с тем такой баланс не всегда устойчив и отдельные клоны могут монополизировать ресурсы кроветворения. Существенное увеличение интенсивности клональной экспансии, очевидно, может быть обусловлено параллельно возникающим развитием селективной иммунной толерантности и соответствующим качественным переходом в развернутую клиническую фазу заболевания.

Интересно, что возраст-зависимый процесс метилирования ДНК также в ряде случаев характеризуется экспоненциальным ростом. Так, в работе N.D. Johnson

и соавт. [26] обнаружено, что интенсивность метилирования двух сайтов cg07955995 и cg22285878 характеризуется быстрым увеличением с возрастом. В результате метилирования обозначенных сайтов увеличивается уровень экспрессии гена *FOXP3*, который индуцирует преобразование большого количества наивных CD14+25-T-клеток в CD14+25+ T-клетки (Treg), что определяет характер иммунного ответа. Обсуждение гипотезы участия в патогенезе МПН лимфоцитов, сохраняющих активный провоспалительный “эффektorный фенотип”, но без специфических цитотоксических способностей против MPN-мутированных клеток, приводится в статье V. Nasillo и соавторов [27]. Выявленные гендерные различия могут вполне объясняться известными отличиями процессов метилирования ДНК у мужчин и женщин.

Наш расчет представленных в работе N.D. Johnson и соавт. [26] данных о возрастной зависимости метилирования в моноклональных клетках крови продемонстрировал соответствие с моделью фазового перехода второго рода с близким критическим возрастом перехода, составляющим примерно 45 лет.

Таким образом, накопление после определенно-го возраста генетических изменений в кроветворных клетках может приводить к формированию относительно стабильного адаптивного варианта КГНП. Вместе с этим повышается риск дальнейшей потенциальной экспансии клонов, получивших конкурентные преимущества в пролиферации и выживании. Соответствие динамики этих процессов с моделью фазового перехода второго рода предполагает появление качественно новых устойчивых взаимодействий кроветворных клеток и клеток иммунного контроля. При этом процессы формирования *JAK2 V617F*-позитивных КГНП и МПН также имеют качественные отличия, которые требуют дальнейшего изучения.

Ограничения использования предложенной модели связаны с необходимостью обработки довольно большого объема выборки, данная модель менее чувствительна к отдельным флуктуациям, выявляемым на кривой полиномиальной зависимости. В связи с недостаточной для статистической оценки выборкой пациентов в работе не проводился анализ по отдельным нозологическим вариантам МПН. Хотя группы пациентов сбалансированы по возрасту и половому составу, объединение отдельных когорт доноров крови и пациентов из разных клинических отделений не позволяет считать данное исследование строго популяционным. Тем не менее, полученные результаты позволяют сформулировать достоверные заключения о возможности использования модели фазовых переходов второго рода и различиях возраст-зависимых механизмов формирования КГНП и группы *JAK2 V617F*-позитивных МПН. В дальнейшем, по мере набора результатов в дополнительных выборках, планируется апробация прогностических возможностей представленной модели для расчета конкретных уровней ожидаемой заболеваемости МПН в зависимости от демографической ситуации в регионе.

Заключение. Возрастная зависимость частоты выявления мутации *JAK2 V617F* у пациентов с МПН при уровне аллельной нагрузки более 2% статистически достоверно описывается с использованием модели фазо-

вого перехода второго рода Л. Ландау, что предполагает пороговое появление качественно новых взаимодействий в процессе клонального гемопоэза с вероятным вовлечением возрастных эпигенетических механизмов нарушения иммунологического надзора. Важным практическим следствием анализа полученных данных является целесообразность учета различий диагностической значимости разных уровней аллельной нагрузки, а также гендерной зависимости диагностической значимости теста при низких уровнях *JAK2 V617F* у мужчин и женщин.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 1, 4 - 8, 12-15, 17-19, 25-27 СМ. REFERENCES)

2. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Ломаиа Е.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (ред. 2020 г.). *Клиническая онкогематология*. 2021; 14(2): 262-98.
3. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра; 2016.
9. 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. DOI: 10.25837/HAT.2018.49..1..006.
10. Ольховский И. А., Горбенко А. С., Столяр М. А., Грищенко Д.А., Ткаченко О.А., Марцинкевич Т.Л. Частота выявления соматической мутации *V617F* в гене *JAK2* у пациентов с сердечно - сосудистой патологией. *Терапевтический архив*. 2019; 91(7):25-8. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245.
11. Ольховский И.А., Карапетян Г.Э., Горбенко А.С., Субботина Т.Н., Столяр М.А. и др. 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.
16. Ольховский И.А., Столяр М.А., Комаровский Ю.Ю., Горбенко А.С., Корчагин В.И., Дунаева Е.А. и др. Исследование ассоциации гаплотипа 46/1 гена янус-киназы 2 (*JAK2*) и драйверных мутаций хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(3):377-87.
20. Обеснюк В.Ф. Возрастная динамика интенсивности онкологической заболеваемости указывает на существование уязвимых подгрупп. *Анализ риска здоровью*. 2023;3:29–38. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.03.
21. Суховольский В.Г., Иванова Ю.Д., Shulman K., Мажаров В.Ф., Тарасова И.В., Тарасова О.В., Хлебопрос Р.Г. Популяционная динамика онкозаболеваний: модель фазового перехода второго рода. *Биофизика*. 2015; 60(4):777-86.
22. Ландау Л.Д. К теории фазовых переходов. *ЖЭТФ*. 1937; 7:19 - 32.
23. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Статистическая физика. М.: Наука; 1964.
24. 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; 5(1):19-25. DOI: 10.17116/labs20165119-25.

REFERENCES

1. Patterson-Fortin J., Moliterno A.R. 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.
2. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., Morozova E.V., Lomaia E.G. et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (ed. 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021; 14(2):262-98. (in Russian)
3. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S.

- Myeloproliferative diseases. Moscow: Litterra; 2016. (in Russian)
4. Stuckey R., Bilbao-Sieyro C., Segura-Díaz A., Gómez-Casares M.T. Molecular Studies for the Early Detection of Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(16):12700. DOI: 10.3390/ijms241612700.
 5. 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. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009472.
 6. Nielsen C., Birgens H.S., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Diagnostic value of JAK2 V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population. *Br. J. Haematol.* 2013;160(1):70–9. DOI: 10.1111/bjh.12099.
 7. 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. *Haematologica.* 2014; 99(9):1448-55. DOI: 10.3324/haematol.2014.107631.
 8. Hinds D.A., Barnholt K.E., Mesa R.A., Kiefer A.K., Do C.B., Eriksson N. et al. 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.
 9. Olkhovskiy I.A., Filina N.G., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Kolotvina T.B., Subbotina T.N. Prevalence of mutations in JAK2 among blood donors. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2018; 63(1):65-70. (in Russian)
 10. Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Grischenko D.A., Tkachenko O.A., Martsinkevich T.L. Somatic mutation of the V617F JAK2 gene in patients of the cardiovascular diseases. *Terapevticheskij arkhiv.* 2019; 91(7):25-8. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245. (in Russian)
 11. Olkhovskiy I.A., Karapetyan G.E., Gorbenko A.S., Subbotina T.N., Stolyar M.A., Dyupina T.N. et al. The identifiability of patients with carcinogenic somatic mutation of Junus kinase-2 (V617F/JAK2) within the framework of programs of dispensary and preventive examinations. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2016; 61(5):275-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278. (in Russian)
 12. Perner F., Perner C., Ernst T., Heidel F.H. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. *Cells.* 2019; 8(8):854. DOI: 10.3390/cells8080854.
 13. Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K., Fulco C.P., Bao E.L., Zekavat S.M. et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature.* 2020; 586(7831):763-768. DOI: 10.1038/s41586-020-2819-2.
 14. Robertson N.A., Latorre-Crespo E., Terradas-Terradas M., Lemos-Portela J., Purcell A.C., Livesey B.J. et al. Longitudinal dynamics of clonal hematopoiesis identifies gene-specific fitness effects. *Nat. Med.* 2022; 28(7):1439-46. DOI: 10.1038/s41591-022-01883-3.
 15. Belotserkovskaya E., Golotin V., Uyanik B., Demidov O.N. Clonal haematopoiesis - a novel entity that modifies pathological processes in elderly. *Cell Death. Discov.* 2023; 9(1):345. DOI: 10.1038/s41420-023-01590-z.
 16. Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A., Komarovskiy Yu.Yu., Gorbenko A.S., Korchagin V.I., Dunaeva E.A. et al. Study of the Janus kinase 2 (JAK2) gene haplotype 46/1 association with driver mutations of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2022; 67(3):377-87. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387 (in Russian)
 17. Guo J., Walter K., Quiros P.M., Gu M., Baxter E.J., Danesh J. et al. Inherited polygenic effects on common hematological traits influence clonal selection on JAK2V617F and the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat. Genet.* 2024; 56(2):273-80. DOI: 10.1038/s41588-023-01638-x.
 18. Warren J.T., Link D.C. Clonal hematopoiesis and risk for hematologic malignancy. *Blood.* 2020; 136(14):1599-1605. DOI: 10.1182/blood.2019000991.
 19. Karantanos T., Kaizer H., Chaturvedi S., Resar L.M.S., Moliterno A.R. Inflammation exerts a nonrandom risk in the acquisition and progression of the MPN: Insights from a Mendelian randomization study. *EClinical Medicine.* 2020; 21:100324. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100324.
 20. Obesnyuk V.F. Age dynamics of cancer incidence intensity indicates existence of some frailty subgroups. *Analiz riska zdorov'yu.* 2023; 3:29–38. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.03.eng. (in Russian)
 21. Soukhovolsky V.G., Ivanova Y.D., Shulman K., Mazharov V.F., Tarasova I.V., Tarasova O.V. et al. Population Dynamics of Cancer: A Model of Second Order Phase Transition. *Biofizika.* 2015; 60(4):777-86. (in Russian)
 22. Landau L.D. Towards the theory of phase transitions. *JETP.* 1937; 7:19-32. (in Russian)
 23. Landau L.D. Lifshic E.M. Statistical physics. Moscow:Nauka;1964. (in Russian)
 24. Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Subbotina T.N., Mihalev M.A., Olkhovskiy I.A. Developing method for allelic somatic mutations burden of Janus kinase 2 (V617F JAK2) detection in pools of venous blood samples. *Laboratornaya sluzhba* 2016; 5(1):19-25. DOI: 10.17116/labs20165119-25. (in Russian)
 25. Bruce A.D., Cowley R.A. Structural Phase Transitions. Taylor & Francis;1984.
 26. Johnson N.D., Wiener H.W., Smith A.K., Nishitani S., Absher D.M., Arnett D.K. et al. Non-linear patterns in age-related DNA methylation may reflect CD4+ T cell differentiation. *Epigenetics.* 2017; 12(6):492-503. DOI: 10.1080/15592294.2017.1314419.
 27. Nasillo V., Riva G., Paolini A., Forghieri F., Roncati L., Lusenti B. et al. Inflammatory Microenvironment and Specific T Cells in Myeloproliferative Neoplasms: Immunopathogenesis and Novel Immunotherapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(4):1906. DOI: 10.3390/ijms22041906.