

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ГАПЛОТИПА 46/1 ГЕНА ЯНУС-КИНАЗЫ 2 (JAK2) И ДРАЙВЕРНЫХ МУТАЦИЙ ХРОНИЧЕСКИХ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ольховский И. А.^{1,2*}, Столяр М. А.^{1,2}, Комаровский Ю. Ю.¹, Горбенко А. С.^{1,2}, Корчагин В. И.³, Дунаева Е. А.³, Миронов К. О.³, Бахтина В. И.⁴, Ольховик Т. И.⁵, Васильев Е. В.⁴, Михалёв М. А.⁵

¹Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660036, Красноярск, Россия

²ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», 660036, Красноярск, Россия

³ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Россия

⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 660022, Красноярск, Россия

⁵КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», 660003, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Вариант носительства генетического полиморфизма «гаплотип 46/1» гена JAK2 ассоциирован с более частым развитием Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН) и с повышенной частотой выявления мутации JAK2 V617F. Рассматриваются гипотеза «гипермутабельности» данного локуса за счет прямого взаимодействия с соседними последовательностями нуклеотидов, характерных для гаплотипа 46/1, и гипотеза «благоприятной почвы», обусловленной непрямыми влияниями других ассоциированных генов гаплотипа на склонность к провоспалительным реакциям. Ранее не проводились исследования частоты носительства гаплотипа 46/1 JAK2 в региональных, возрастных и гендерных выборках.

Цель — анализ степени ассоциации между гаплотипом 46/1 и мутацией V617F гена JAK2 с полом, возрастом и местом проживания больных, обследованных в связи с подозрением на хронические МПН.

Материалы и методы. В исследование включено 949 образцов ДНК больных с подозрением на МПН. В контрольную группу для оценки распространенности гаплотипа 46/1 среди людей, не имевших симптомов МПН, были включены пробы 150 добровольцев и доноров крови. Для всех образцов проводили определение гаплотипа 46/1 (rs10974944), мутации V617F в гене JAK2, мутации в гене CALR (тип 1: c.1092_1143del; L367fs*46, COSV57116546; тип 2: c.1154_1155insTTGTC; K385fs*47, COSV57116551) и в гене MPL (W515K, W515L) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Показано, что распределение сцепленных минорных аллелей гаплотипа 46/1 JAK2 ассоциировано с наличием клинически значимого уровня (> 2 %) аллельной нагрузки мутации JAK2 V617F. Отношение шансов риска выявления V617F-позитивного статуса при носительстве данного варианта гаплотипа не зависит от основного места проживания больных и максимально выражено у мужчин до 50 лет, но не зависит от возраста обследованных женщин.

Заключение. Ассоциация гаплотипа 46/1 JAK2 с наличием других драйверных мутаций МПН в генах CALR или MPL была менее выражена, но также статистически значима, что свидетельствует в пользу гипотезы «благоприятной почвы», а не «гипермутабельности» гена JAK2.

Ключевые слова: гаплотип 46/1 JAK2, мутация JAK2 V617F, мутации в гене CALR, мутации в гене MPL, хронические миелопролиферативные новообразования, гендерные различия, возрастные различия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ольховский И.А., Столяр М.А., Комаровский Ю.Ю., Горбенко А.С., Корчагин В.И., Дунаева Е.А., Миронов К.О., Бахтина В.И., Ольховик Т.И., Васильев Е.В., Михалёв М.А. Исследование ассоциации гаплотипа 46/1 гена янус-киназы 2 (JAK2) и драйверных мутаций хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 377–387. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387>

STUDY OF THE JANUS KINASE 2 (*JAK2*) GENE HAPLOTYPE 46/1 ASSOCIATION WITH DRIVER MUTATIONS OF CHRONIC Ph-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Olkhovskiy I. A.^{1,2*}, Stolyar M. A.^{1,2}, Komarovskiy Yu. Yu.¹, Gorbenko A. S.^{1,2}, Korchagin V. I.³, Dunaeva E. A.³, Mironov K. O.³, Bakhtina V. I.⁴, Olkhovik T. I.⁵, Vasiliev E. V.⁴, Mikhalev M. A.⁵

¹Krasnoyarsk Branch of the National Medical Research Center for Hematology, 660036, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 660036, Krasnoyarsk, Russian Federation

³Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, Russian Federation

⁴Krasnoyarsk Regional Clinic Hospital, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁵Krasnoyarsk City Clinical Hospital No 7, 660003, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Haplotype *JAK2* 46/1 is associated with more frequent development of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) and with an increased detection rate of the *JAK2* V617F mutation. At the same time, the molecular mechanisms of such associations remain unclear. Previously, there were no studies of regional, age and gender aspects of the predictive value of carriage of the 46/1 *JAK2* haplotype, which could assess this relationship in some observations.

Aim — to analyze the degree of association between 46/1 haplotype and the V617F mutation of the *JAK2* gene depending on the sex, age, and place of residence of patients examined for suspected MPN.

Methods. The study included 949 DNA samples from patients with suspected MPN. Samples of 150 volunteers and blood donors were included in the control group. Haplotype 46/1 (rs10974944), V617F mutation in the *JAK2* gene, mutations in the *CALR* gene (type 1: c.1092_1143del; L367fs*46, COSV57116546; type 2: c.1154_1155insTTGTC; K385fs*47, COSV57116551) and in the *MPL* gene (W515K, W515L) were determined for all samples using real-time polymerase chain reaction (PCR-RT).

Results. The 46/1 *JAK2* haplotype were shown to be associated with a clinically significant level (> 2 %) of the allelic burden of the *JAK2* V617F mutation. The odds ratio of the risk of developing a V617F positive MPN when carrying this haplotype variant did not depend on the main place of residence of the patients and was found to be most pronounced in men under 50 years of age. The odds ratio of the risk did not depend on the age of the examined women.

Conclusion. The association of 46/1 haplotype with the presence of other drivers of MPN mutations in the *CALR* or *MPL* genes was also statistically significant, which confirms the hypothesis of "favorable soil" rather than "hypermutability" of the *JAK2* gene.

Keywords: 46/1 *JAK2* haplotype, *JAK2* V617F mutation, mutations in the *CALR* gene, mutations in the *MPL* gene, chronic myeloproliferative neoplasms, gender differences, age differences

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A., Komarovskiy Yu.Yu., Gorbenko A.S., Korchagin V.I., Dunaeva E.A., Mironov K.O., Bakhtina V.I., Olkhovik T.I., Vasiliev E.V., Mikhalev M.A. 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): 377–387 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387>

Введение

Относительно устойчивая комбинация однонуклеотидных замен в гене *JAK2* — «гаплотип 46/1» — ассоциирована с более частым развитием Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН) и с повышенной частотой выявления и величиной аллельной нагрузки мутации *JAK2* V617F, характерной для данной группы онкогематологических заболеваний [1–5]. Молекулярные механизмы такой ассоциации неизвестны. Среди предлагаемых гипотез рассматриваются гипотеза «гипермутабельности» данного локуса за счет прямого взаимодействия с соседними последовательностями нуклеотидов, характерных для гаплотипа 46/1, и гипотеза «благоприятной почвы», обусловленной непрямыми влияниями других ассоциированных генов гаплотипа на склонность к провоспалительным реакциям. Ранее не проводили исследования частоты носительства гаплотипа 46/1 *JAK2* в региональных, возрастных и гендерных выборках, что могло бы объяснить противоречивость оценки степени данной ассоциации в различных работах.

Оценка выраженности ассоциации между исследованным вариантом гена *JAK2* и соматической мутацией *JAK2*V617F различается в отдельных публикациях: отношение шансов риска развития V617F-позитивного МПН у обладателей гаплотипа 46/1 составляет от 1,5 [3] до 8,8 [4]. В отличие от общепризнанной связи гаплотипа 46/1 с *JAK2*V617F, его ассоциация с другими драйверными мутациями МПН в гене кальретикулина (*CALR*) отсутствовала [6, 7], или была значимой, но слабой [8], а также была противоречивой в случае с мутациями гена рецептора тромбопоэтина (*MPL*) [9, 10].

Ранее в предварительных исследованиях было показано, что степень ассоциации гаплотипа 46/1 с *JAK2*V617F отличалась в выборках проб, собранных у больных в разных регионах Сибири [11], а также зависела от пола и возраста включенных в исследование больных [12]. Кроме того, не выявлено влияние гаплотипа 46/1 у больных с низкой аллельной нагрузкой *JAK2*V617F (менее 2 %), характерной для клонального гемопоэза неопределенного пролиферативного потенциала [13]. Исследование региональных, возрастных и гендерных особенностей влияния носительства гаплотипа 46/1 в отношении развития драйверных мутаций МПН ранее целенаправленно не проводилось. Вместе с тем использование результатов определения гаплотипа 46/1 при его высокой корреляции с риском развития МПН могло бы стать дополнительным лабораторным маркером в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований кроветворной системы. В настоящей работе представлены итоговые данные анализа результатов тестирования гаплотипа 46/1 и *JAK2*V617F на объединенной межрегиональной выборке больных с подозрением на МПН.

Цель — анализ ассоциации между гаплотипом 46/1 и мутацией V617F гена *JAK2* с полом, возрастом и местом проживания больных, обследованных в связи с подозрением на хронические МПН.

Материалы и методы

В работе использованы 949 архивных образцов ДНК больных с подозрением на МПН, направленных гематологами для исследования мутационного статуса в лабораторию Красноярского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в том числе образцы ДНК, выделенные из сухих пятен капиллярной крови 73 больных из Республики Саха (Якутия), 90 больных из Республики Хакасия, 39 больных из Республики Тыва, 174 больных из Иркутской области, 5 — из Республики Бурятия и суммарно 27 больных из Братска, Владивостока и Норильска.

Выделение ДНК из сухих пятен крови проводили в соответствии с методом, разработанным в ФИЦ КНЦ СО РАН. Соответствие результатов, получаемых при исследовании соматических мутаций МПН при тестировании проб цельной крови и их «сухих пятен крови», показано было ранее [14].

Определение гаплотипа 46/1 (rs10974944), мутации *JAK2*V617F, а также мутации в гене *CALR* (тип 1: c.1092_1143del; L367fs*46, COSV57116546; тип 2: c.1154_1155insTTGTC; K385fs*47, COSV57116551) и в гене *MPL* (W515K, W515L) проводили с использованием наборов ООО «Формула гена» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Предел чувствительности теста определения мутации V617F составлял 0,03 % от ДНК клеток венозной крови. В исследование были также включены 139 образцов ДНК проб крови больных с подозрением на МПН из архива лабораторий Центра молекулярной диагностики г. Москвы (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), где определение гаплотипа 46/1 (rs3780367), а также мутаций в генах *CALR*, *MPL* и мутаций в 12-м экзоне *JAK2* проводили методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия) [15]. Анализ носительства *JAK2*V617F выполняли с использованием методик согласно [16]. Результаты определения *JAK2*V617F в 87 пробах из настоящей выборки были исследованы параллельно в двух лабораториях и различий в получаемых результатах не наблюдалось. Также на выборке 96 проб наблюдалось полное совпадение результатов двух лабораторий по выявлению сцепленных аллелей rs10974944 и rs3780367, характерных для гаплотипа 46/1.

В контрольную группу для оценки распространенности гаплотипа 46/1 среди людей, не имевших симптомов МПН, были включены пробы 150 добровольцев и доноров крови. Половой и возрастной состав

обследованных лиц в отдельных группах представлен в таблицах 1 и 2.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США), используя критерий Манна – Уитни и χ^2 с поправкой Йетса. При подсчёте различий для сравнения малых выборок < 10 использовали также точный критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала (МКИ), максимальных и минимальных значений.

Результаты

Частота гаплотипа 46/1 гена *JAK2* в контрольной группе соответствовала данным, полученным для разных этнических групп, и не зависела от пола и возраста. Носительство гаплотипа 46/1 *JAK2* в итоговой выборке из 949 больных, направленных гематологами на обследование с подозрением на МПН, выявлено у 573 (60 %) человек, что значимо ($p < 0,05$) отличается от частоты встречаемости данного гаплотипа (45 %) в контрольной группе (табл. 1).

Среди всех обследованных больных мутация *JAK2V617F* выявлена в 439 случаях (46 %), при этом частота обнаружения данной мутации была выше у больных с носительством гаплотипа 46/1 (52 %) в сравнении с больными без гаплотипа 46/1 (38 %). Отношение шансов выявления *JAK2V617F* у носителей гаплотипа 46/1 составило 2,7 (1,8–3,9) (табл. 1).

Другие драйверные мутации МПН в генах *CALR*, *MPL* и 12-м экзоне *JAK2* также чаще обнаруживали в группе больных с гаплотипом 46/1 *JAK2* ($n = 573$; 67 %), чем у больных ($n = 376$; 48 %), не имевших исследуемого гаплотипа.

В общей выборке выявили 127 (22 %) проб с мутациями в гене *CALR*, в том числе с мутациями 1-го типа — 47 человек, 2-го типа — 46 больных, неопределенного типа — 16 больных, а также 30 (5 %) больных с мутациями в гене *MPL* (5 — W515K и 15 — W515L). При этом в 18 (3 %) случаях наблюдали сочетанные мутации *JAK2V617F* и *CALR*, а также в 10 (2 %) случаях — *JAK2V617F* и *MPL*. При этом выявленные в образцах низкие (меньше 2 %) величины аллельной нагрузки мутации *JAK2V617F*, которые при отсутствии других драйверных мутаций МПН свидетельствуют о незлокачественном «клональном гемопоэзе неясного пролиферативного потенциала» (феномен «CHIP»), не зависели от наличия гаплотипа 46/1 *JAK2* (табл. 3).

В таблице 2 представлены частоты встречаемости мутации *JAK2 V617F* и гаплотипа 46/1 (по результатам генотипирования локусов rs10974944 и rs3780367) у больных с подозрением на МПН из сибирских регионов Российской Федерации и Москвы. Распространенность *JAK2V617F* среди больных, направленных гематологами сибирских регионов для подтверждения диагноза МПН, ва-

риировала от 22,6 % (при отсутствии носительства гаплотипа 46/1) до 80,0 % (в случае его гомозиготного варианта). Значимое влияние гетерозиготного или гомозиготного носительства гаплотипа 46/1 *JAK2* на величину аллельной нагрузки мутации *V617F* было обнаружено в выборках всех сибирских регионов, кроме Иркутской области и Бурятии. Вместе с тем, в выборках из разных регионов были выявлены различия в возрасте и доле молодых мужчин среди обследованных больных, что сказалось на уровне статистической надежности полученных выводов.

В выборке больных, проходивших тестирование на мутацию *JAK2V617F* в ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва), частота её обнаружения была существенно ниже, чем у сибиряков: 9 % без гаплотипа 46/1 и 14 % в группе с гаплотипом 46/1 *JAK2*. При этом данная группа больных отличалась преобладанием более молодых (медиана возраста — менее 40 лет) и несбалансированностью по половому составу между сравниваемыми группами. В целом же по всей совокупной выборке больных частота выявления мутации *JAK2V617F* и её аллельная нагрузка значимо возрастали при увеличении в группе частоты носительства аллеля «G» гаплотипа 46/1 *JAK2* (табл. 2).

Данные о влиянии пола и возраста на выраженность ассоциации гаплотипа 46/1 и мутации *JAK2V617F* представлены в таблице 4. Отношение шансов риска выявления мутации *JAK2V617F* (более чем 2 % аллельной нагрузки) были максимальны у мужчин в возрасте до 50 лет по сравнению с более старшей возрастной группой в 2,1 (1,26–3,40) раза.

Обсуждение

Основная гипотеза, которая проверялась в данном исследовании, заключалась в оценке зависимости взаимосвязи гаплотипа 46/1 гена и мутации *JAK2V617F* в выборках обследованных больных, отличавшихся по половозрастному составу и месту проживания. Исходя из предположения о первичности генетических нарушений в патогенезе онкогематологического заболевания, оценивали соотношение драйверных мутаций и гаплотипа 46/1 *JAK2*, независимо от факта подтверждения конкретных клинических вариантов МПН. Полученные результаты также оценивали в контексте соответствия конкурирующим гипотезам механизмов такой ассоциации: прямой «гипермутабельности» гена с гаплотипом 46/1 или «благоприятной почвы» для развития МПН, обусловленной влиянием гаплотипа 46/1 *JAK2* на процессы воспаления. Показано соответствие частоты распределения гаплотипа 46/1 *JAK2* среди российских здоровых добровольцев с данными об его распространенности среди здоровой популяции населения различных стран, при этом подтвердилась значимая ассоциация гаплотипа с выявлением драйверной мутации

Таблица 1. Ассоциация гаплотипа 46/1 с наличием драйверных мутаций МПН
Table 1. Association of 46/1 haplotype with the presence of MPN driver mutations

Гаплотип Haplotype	Всего Total	Контроль Control group	Больные без мутаций Patients without mutations	Больные с драйверными мутациями в генах Patients with driver gene mutations					
				Всего Total	JAK2 V617F	CALR	MPL	JAK2 V617F + CALR	JAK2 V617F + MPL
46/1 Аллель G (CG+GG) 46/1 Allele G (CG + GG)	640	67	187	386 (100 %)	281 (73 %)	76 (20 %)	13 (3 %)	10 (2 %)	6 (2 %)
	Муж., % Men, %	50	49	37	37	37	46	50	17
	Возраст Ме; МКИ Age, years Me; IQR	43; 39–50	42; 35–54	60; 50–69	59; 50–68	57; 45–68	72; 66–72	56; 49–63	73; 59–75
Без 46/1 Аллель CC Without 46/1 Allele CC	459	83	194	182 (100 %)	130 (72 %)	33 (18 %)	7 (4 %)	8 (4 %)	4 (2 %)
	Муж., % Men, %	51	46	39	40	33	29	38	75
	Возраст Ме; МКИ	45; 39–54	41; 31–55	63; 53–70	61; 52–68	65; 56–71	68; 60–78	64; 59–73	72; 71–71
ОШ (95 % ДИ) к контролю OR (95 % CI) to control group				2,6 (1,8–3,8)	2,7 (1,8–3,9)	2,9 (1,7–4,8)	2,3 (0,9–6,1)	1,6 (0,6–4,1)	1,9 (0,5–6,9)
p				< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,09	нд / ns	нд / ns

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, нд — отличия недостоверны.

Notes: OR — odds ratio, CI — confidence interval, ns — not significant.

в гене *JAK2* [1–12; 17–21]. Согласно литературным данным [3, 4], носительство гаплотипа 46/1 *JAK2* обнаруживается у 40–80 % больных с *JAK2V617F*-позитивным вариантом МПН. В настоящей работе в объединённой выборке больных с клинически значимой (> 2 %) аллельной нагрузкой *JAK2V617F* гаплотип 46/1 определялся в 68,4 % случаев.

При этом на выборке больных с аллельной нагрузкой менее 2 % (табл. 3) подтверждены полученные ранее результаты [5], согласно которым отсутствует влияние гаплотипа 46/1 *JAK2* на факт возникновения мутации этого гена. Более того, «клональный гемопоэз неясного пролиферативного потенциала», при котором наблюдаются низкие значения аллельной нагрузки *JAK2V617F*, скорее ассоциирован с альтернативными вариантами гаплотипа *JAK2*. Следовательно, предположение о «гипермутабельности» гена *JAK2* при наличии его гаплотипа 46/1 как причины развития МПН не находит своего подтверждения.

В отличие от исследований, выполненных с участием 22 [6] или 38 [7] *CALR*-позитивных больных МПН, в протестированной выборке выявлена статистически значимая ассоциация гаплотипа 46/1 *JAK2* и с другими драйверными соматическими мутациями в гене *CALR*, что согласуется с данными А.Р. Trifa и соавт. [8] на выборке 170 больных МПН. Полученные результаты также подтверждают описанную в работе [9] тенденцию к более высокой частоте встречаемости гаплотипа 46/1 при МПН с мутациями в гене *MPL* (табл. 1). Таким образом, более высокая частота возникновения мутаций в генах *CALR* и *MPL* у носителей гаплотипа 46/1

в большей степени соответствует гипотезе «благоприятной почвы». Ранее опубликованы данные о значимой связи между гаплотипом 46/1 *JAK2* и воспалительными заболеваниями, такими как язвенный колит и болезнь Крона. Возможное объяснение состоит в том, что гаплотип 46/1 *JAK2* может способствовать чрезмерной выработке цитокинов с провоспалительным действием [22]. Авторы [23] показали связь носительства гаплотипа 46/1 *JAK2* у реципиентов и доноров на исход трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Согласно результатам этого исследования [23], имеется значительное влияние гаплотипа 46/1 *JAK2* на развитие реакции «трансплантат против хозяина», что подтверждает тот факт, что он может влиять на пути передачи сигналов провоспалительных цитокинов.

Ранее не исследовали связь гаплотипа 46/1 и *JAK2V617F* с распределением по возрасту и полу больных. В настоящей работе впервые выявлены более высокие значения отношения шансов выявления *JAK2V617F* при наличии гаплотипа 46/1 в когорте мужчин до 50 лет по сравнению с более старшей возрастной группой. Анализ базы данных позволил показать влияние пола на «возраст перелома» кривой накопления мутации *JAK2V617F* в популяции обследованных людей [24], гаплотип 46/1 *JAK2* способствует сдвигу точки «возрастного перелома» в более молодые годы, и его влияние, очевидно, зависит от гендерных различий в возрасте старения системы иммунного надзора.

Наблюдаемые различия среди разных региональных выборок больных (табл. 2) как раз и обусловле-

Таблица 2. Частоты встречаемости гаплотипа 46/1 и мутации JAK2 V617F у больных с подозрением на МПН из отдельных регионов Российской Федерации
Table 2. Frequencies of the 46/1 haplotype and the JAK2 V617F mutation in patients with suspected MPN from certain regions of the Russian Federation

Регион Region	Характеристика выборки Sample characteristics	Генотип rs10974944 / (гаплотип 46/1 JAK2) Genotype rs10974944 (haplotype 46/1 JAK2)			p	
		C/C	C/G	G/G	CG-CC	GG-CC
Красноярский край Krasnoyarsk region	Мужчины (%) Men (%)	129 (57)	212 (43)	76 (45)	0,02	0,10
	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	60 (4–88)	57 (17–100)	58 (25–92)	нд / ns	нд / ns
	С мутацией JAK2 V617F (%) With mutation JAK2 V617F (%)	60 (47)	123 (58)	56 (74)	0,039	< 0,001
	Аллельная нагрузка V617F, Ме; МКИ Allele burden V617F, Me; IQR	18; 10–33	27; 15–50	35; 13–47	0,005	0,01
Республика Саха- Якутия The Republic of Sakha (Yakutia)	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	32 (28)	26 (46)	15 (60)	нд / ns	0,054
	С мутацией JAK2 V617F (%) With mutation JAK2 V617F (%)	46 (25–74)	58 (25–82)	53 (28–78)	0,008	0,12
	Аллельная нагрузка V617F, Ме; МКИ Allele burden V617F, Me; IQR	7 (22)	12 (46)	8 (53)	0,09	0,046
	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	39; 37–52	61; 49–73	53; 16–91	0,08	нд / ns
Иркутская область и Республика Бурятия Irkutsk region and the Re- public of Buryatia	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	98 (33)	70 (30)	23 (30)	нд / ns	нд / ns
	С мутацией JAK2 V617F (%) With mutation JAK2 V617F (%)	54 (19–84)	55 (26–78)	59 (25–79)	нд / ns	нд / ns
	Аллельная нагрузка V617F, Ме; МКИ Allele burden V617F, Me; IQR	44 (45)	39 (56)	17 (74)	0,16	0,02
	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	30; 13–41	32; 13–64	28; 18–38	нд / ns	нд / ns
Республика Тыва и Республика Хакасия Tyva Republic and The Republic of Khakassia	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	62 (58)	52 (48)	15 (47)	нд / ns	нд / ns
	С мутацией JAK2 V617F (%) With mutation JAK2 V617F (%)	56 (19–84)	59 (26–86)	65 (26–85)	нд / ns	нд / ns
	Аллельная нагрузка V617F, Ме; МКИ Allele burden V617F, Me; IQR	26 (42)	19 (37)	12 (80)	нд / ns	0,01
	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	19; 0,3–38	36; 26–56	69; 30–77	0,01	0,005
ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва Central Research Institute of Epidemiology, Mos- cow	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	55 (18)	63 (32)	21 (43)	0,09	0,04
	С мутацией JAK2 V617F (%) With mutation JAK2 V617F (%)	35 (19–82)	37 (3–84)	37 (21–73)	нд / ns	нд / ns
	Аллельная нагрузка V617F, Ме; МКИ Allele burden V617F, Me; IQR	5 (9)	8 (13)	3 (14)	нд / ns	нд / ns
	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	13; 0,6–40	6; 0,3–21	31; 22–59	нд / ns	нд / ns
Суммарно по всем регионам Total for all regions	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	376 (43)	423 (40)	150 (44)	0,5	0,8
	С мутацией JAK2 V617F (%) With mutation JAK2 V617F (%)	53 (4–88)	55 (3–100)	56 (21–92)	0,1	0,046
	Аллельная нагрузка V617F, Ме; МКИ Allele burden V617F, Me; IQR	142 (38)	201 (48)	96 (64)	0,006	< 0,001
	Возраст, лет, Ме (мин-макс) Age, years, Me (min-max)	24; 10–39	31; 15–58	35; 14–57	< 0,001	0,001

Таблица 3. Ассоциация гаплотипа 46/1 и мутации JAK2 V617F в зависимости от её аллельной нагрузки (менее или более 2 %)
Table 3. Association of 46/1 haplotype and JAK2 V617F mutation depending on the level of its allele burden (less or more than 2 %)

Гаплотип Haplotype	Контроль Control group	Больные с мутацией JAK2 V617F Patients with the JAK2 V617F mutation		
		Всего Total	С аллельной нагрузкой ниже 2 % With allele burden lower than 2 %	С аллельной нагрузкой выше 2 % With allele burden higher than 2 %
46/1	67	297	31 (10 %)	266 (90 %)
Без 46/1 Without 46/1	83	142	29 (20 %)	113 (80 %)
ОШ (95 % ДИ) к контролю OR (95 % CI) to control group		2,6 (1,8–3,8)	1,3 (0,7–2,4)	2,9 (2,0–4,3)
p		< 0,001	нд / ns	< 0,001
ОШ (95 % ДИ) к группе с мутацией JAK2 V617F OR (95 % CI) to group with JAK2 V617F mutation			0,5 (0,3–0,8)	2,2 (1,3–3,8)
p			0,005	0,005

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.
 Notes: OR — odds ratio, CI — confidence interval.

Таблица 4. Влияние пола и возраста на выраженность ассоциации гаплотипа 46/1 с мутацией JAK2V617F при аллельной нагрузке более 2 %

Table 4. Influence of gender and age on the severity of the association of the 46/1 haplotype with the JAK2 V617F mutation at an allele burden of more than 2 %

Гаплотип Haplotype	Возраст (лет) Age (years)	Мужской пол / Male		Женский пол / Female	
		< 50	> 50	< 50	> 50
46/1	Всего человек People in total	97	139	124	213
	С JAK2 V617F With JAK2 V617F	24 (25 %)	72 (52 %)	34 (27 %)	136 (64 %)
Без 46/1 Without 46/1	Всего человек People in total	64	96	101	115
	С JAK2 V617F With JAK2 V617F	6 (9 %)	37 (39 %)	15 (15 %)	55 (48 %)
Ассоциация гаплотипа 46/1 с носительством мутации V617F среди всех обследованных больных с подозрением на МПН, ОШ (95 % ДИ) Association of haplotype 46/1 with carriage of the V617F mutation among all examined patients with suspected MPN, OR (95 % CI)		3,2 (1,2–8,3)	1,7 (1,0–2,9)	2,2 (1,1–4,3)	1,9 (1,2–3,1)
p		0,02	0,046	0,02	0,005
Ассоциация гаплотипа 46/1 с носительством мутации V617F у больных по сравнению со здоровыми добровольцами, ОШ (95 % ДИ) Association of haplotype 46/1 with the carriage of the V617F mutation in patients compared with healthy volunteers, OR (95 % CI)		5,0 (1,9–12,8)	2,4 (1,4–4,0)	2,8 (1,4–5,6)	3,1 (2,0–4,8)
p		0,001	< 0,001	0,003	< 0,001

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.
 Notes: OR — odds ratio, CI — confidence interval.

ны особенностями гендерной и возрастной структуры и не связаны с этническими особенностями или климатическими условиями проживания. В многочисленных исследованиях в разных странах также не выявлено существенных различий степени влияния гаплотипа 46/1 JAK2 на выявление JAK2V617F [17–21].

Более низкие показатели выявляемости мутации JAK2V617F в выборке московских архивных проб

из ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», очевидно, обусловлены более молодым возрастом больных, относительно низкой долей мужчин, а также меньшей селекцией в отношении онкогематологических заболеваний, в отличие от других регионов, в которых больные направлялись на оценку мутационного статуса при наличии клинически выраженных симптомов МПН и подтвержденных изменениях в гемограмме.

Определение гаплотипа 46/1 может быть полезным для предсказания вероятности возникновения драйверных мутаций МПН. Существенным ограничением данного исследования являлась анонимность полученных проб и отсутствие информации об итоговом клиническом диагнозе, что не позволило оценить возможную ассоциацию гаплотипа 46/1 *JAK2* с отдельными нозологическими вариантами и прогнозом развития МПН.

Диагностическое значение определения гаплотипа 46/1 *JAK2* описано также у больных острыми миелоидными лейкозами, при которых он более часто сопряжен с нормальным кариотипом и более короткой безрецидивной и общей выживаемостью по сравнению с больными без носительства 46/1 *JAK2* [25]. Использование теста выявления носительства гаплотипа 46/1 *JAK2* также может быть полезным и в дифференциальной диагностике МПН с Ph-позитивным хроническим миелолейкозом [26]. Перспективно выполнение комбинации теста на гаплотип 46/1 гена *JAK2* с определением полиморфизмов *TERT* rs2736100 и *MECOM* rs2201862 [8], что позволит увеличить эффективность прогноза развития МПН задолго до проявления клинических симптомов заболевания.

Литература

1. Anelli L, Zagaria A., Specchia G., et al. The JAK2 GGCC (46/1) haplotype in myeloproliferative neoplasms: Causal or random? *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4): 1152. DOI: 10.3390/ijms19041152.
2. Alvarez-Larr6n A., Angona A., Mart6nez-Avil6s L., et al. Influence of JAK2 46/1 haplotype in the natural evolution of JAK2V617F allele burden in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2012; 36(3): 324–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.09.029.
3. Jones A.V., Chase A., Silver R.T., et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet.* 2009; 41(4): 446–9. DOI: 10.1038/ng.334.
4. Kilpivaara O., Mukherjee S., Schram A.M., et al. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet.* 2009; 41(4): 455–9. DOI: 10.1038/ng.342.
5. Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Ассоциация статуса гаплотипа 46/1 и аллельной нагрузки соматической мутации V617F в гене янус-киназы-2 с риском развития хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований. *Справочник заведующего КДЛ.* 2018; 1: 5–15.
6. Gau J.P., Chen C.C., Chou Y.S., et al. No increase of JAK2 46/1 haplotype frequency in essential thrombocythemia with CALR mutations: Functional effect of the haplotype limited to allele with JAK2V617F mutation but not CALR mutation. *Blood Cells Mol Dis.* 2015; 55(1): 36–9. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.03.009.
7. Soler G., Bernal-Vicente A., Ant6n A.I., et al. The JAK2 46/1 haplotype does not predispose to CALR-mutated myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2015; 94(5): 789–94. DOI: 10.1007/s00277-014-2266-y.
8. Trifa A.P., Brnescu C., Bojan A.S., et al. MECOM, HBS1L-MYB, THRB-RARB, JAK2, and TERT polymorphisms defining the genetic predisposition to myeloproliferative neoplasms: A study on 939 patients. *Am J Hematol.* 2018; 93(1): 100–6. DOI: 10.1002/ajh.24946.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают связь носительства варианта гаплотипа 46/1 *JAK2* с частотой выявления и величиной аллельной нагрузки мутации V617F гена *JAK2*, а также с другими драйверными мутациями МПН в генах *CALR* и *MPL*. Впервые продемонстрирована более выраженная ассоциация гаплотипа 46/1 *JAK2* с развитием МПН у мужчин до 50 лет. Полученные данные соответствуют гипотезе «благоприятного поля» механизмов взаимосвязи гаплотипа 46/1 и драйверных мутаций МПН.

Благодарности

Авторы выражают благодарность гематологам за помощь в выполнении данной работы: Сендеровой О.М. (Иркутск), Виноградовой Е.Ю. (Иркутск), Тереховой Л.Д. (Якутск), Соловьевой И.Е. (Якутск), Парфеновой С.Н. (Якутск), Гущину Д.С. (Норильск), Овсиенко Н.Г. (Абакан), Вершининой Г.Р. (Абакан), Сафроновой Н.В. (Абакан), Сарым-Олл А.Н. (Кызыл), Монгуш А.Х. (Кызыл) и Дуу-Дарый К.И. (Кызыл), а также научному сотруднику ФИЦ КНЦ СО РАН Коминой А.В. и студентке Сибирского федерального университета Плечко Е.А.

References

1. Anelli L, Zagaria A., Specchia G., et al. The JAK2 GGCC (46/1) haplotype in myeloproliferative neoplasms: Causal or random? *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4): 1152. DOI: 10.3390/ijms19041152.
2. Alvarez-Larr6n A., Angona A., Mart6nez-Avil6s L., et al. Influence of JAK2 46/1 haplotype in the natural evolution of JAK2V617F allele burden in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2012; 36(3): 324–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.09.029.
3. Jones A.V., Chase A., Silver R.T., et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet.* 2009; 41(4): 446–9. DOI: 10.1038/ng.334.
4. Kilpivaara O., Mukherjee S., Schram A.M., et al. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet.* 2009; 41(4): 455–9. DOI: 10.1038/ng.342.
5. Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., et al. Association of haplotype 46/1 status and allelic burden of somatic mutation V617F in the Janus kinase-2 gene with the risk of developing chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2018; 1: 5–15. (In Russian).
6. Gau J.P., Chen C.C., Chou Y.S., et al. No increase of JAK2 46/1 haplotype frequency in essential thrombocythemia with CALR mutations: Functional effect of the haplotype limited to allele with JAK2V617F mutation but not CALR mutation. *Blood Cells Mol Dis.* 2015; 55(1): 36–9. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.03.009.
7. Soler G., Bernal-Vicente A., Ant6n A.I., et al. The JAK2 46/1 haplotype does not predispose to CALR-mutated myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2015; 94(5): 789–94. DOI: 10.1007/s00277-014-2266-y.
8. Trifa A.P., Brnescu C., Bojan A.S., et al. MECOM, HBS1L-MYB, THRB-RARB, JAK2, and TERT polymorphisms defining the genetic predisposition to myeloproliferative neoplasms: A study on 939 patients. *Am J Hematol.* 2018; 93(1): 100–6. DOI: 10.1002/ajh.24946.

9. Jones A.V., Campbell P.J., Beer P.A., et al. The JAK2 46/1 haplotype predisposes to MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010; 115(22): 4517–23. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236448.
10. Patnaik M.M., Lasho T.L., Finke C.M., et al. MPL mutation effect on JAK2 46/1 haplotype frequency in JAK2V617F-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2010; 24(4): 859–60. DOI: 10.1038/leu.2010.1.
11. Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Исследование гаплотипа 46/1 JAK2 и драйверных мутаций Ph-негативных миелопролиферативных новообразований: межрегиональное исследование с использованием образцов сухих пятен крови. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(1): 194–5.
12. Olkhovskiy I., Gorbenko A., Stolyar M., et al. Association of 46/1 haplotype and V617F mutation in the Janus kinase 2 gene (JAK2): Gender and age matter. *HemaSphere*. 2020; S1: 956.
13. Stolyar M., Klimova O., Ivanov M., et al. JAK2 haplotype 46/1 (GGCC) has no effect on the primary risk of JAK2 V617F mutation, but it strongly potentiates the progression of grown allele burden in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2017; 102(S2): 539.
14. Ольховский И.А., Гарбер Ю.Г., Горбенко А.С. и др. JAK2V617F-положительный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у беременных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019; 3(13): 204–10. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.204-210.
15. Wang J., Xu Z., Liu L., et al. JAK2V617F allele burden, JAK2 46/1 haplotype and clinical features of Chinese with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2013; 27(8): 1763–7. DOI: 10.1038/leu.2013.21.
16. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П. и др. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. *Справочник заведующего КДЛ*. 2016; 5: 33–43.
17. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Субботина Т.Н. и др. Разработка и сравнительная апробация методик для повышения чувствительности определения мутации V617F в гене JAK2 методом пиросеквенирования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(2): 125–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-125-128.
18. Park S.-G., Ha J.S. Evaluation of the association between the JAK2 46/1 haplotype and myeloproliferative neoplasm in a Korean population. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(4): e91–5. DOI: 10.1111/ijlh.12328.
19. Zhang X., Hu T., Wu Z., et al. The JAK2 46/1 haplotype is a risk factor for myeloproliferative neoplasms in Chinese patients. *Int J Hematol*. 2012; 96(5): 611–6. DOI: 10.1007/s12185-012-1169-8.
20. Macedo L.C., Santos B.C., Pagliarini-e-Silva S., et al. JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Brazilian patients. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(5): 654–60. DOI: 10.1111/ijlh.12380.
21. Tanaka M., Yujiri T., Ito S., et al. JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Japanese patients. *Int J Hematol*. 2013; 97(3): 409–13. DOI: 10.1007/s12185-013-1295-y.
22. Zhang J.X., Song J., Wang J., et al. JAK2 rs10758669 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: A meta-analysis. *Inflammation*. 2014; 37(3): 793–800. DOI: 10.1007/s10753-013-9798-5.
23. Balassa K., Krahling T., Remenyi P., et al. Recipient and donor JAK2 46/1 haplotypes are associated with acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(2): 391–8. DOI: 10.1080/10428194.2016.1198956.
24. Soukhovolsky V., Olkhovskiy I., Gorbenko A., Stolyar M. Crucial age for JAK2 V617F mutation: Gender differences. *HemaSphere*. 2019; 3(S1): 985. DOI: 10.1097/01.HS9.0000567272.32780.a7.
25. Nahajevszky S., Andrikovics H., Batai A., et al. The prognostic impact of germline 46/1 haplotype of Janus kinase 2 in cytogenetically normal acute
9. Jones A.V., Campbell P.J., Beer P.A., et al. The JAK2 46/1 haplotype predisposes to MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010; 115(22): 4517–23. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236448.
10. Patnaik M.M., Lasho T.L., Finke C.M., et al. MPL mutation effect on JAK2 46/1 haplotype frequency in JAK2V617F-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2010; 24(4): 859–60. DOI: 10.1038/leu.2010.1.
11. Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., et al. Investigation of the 46/1 JAK2 haplotype and driver mutations of Ph-negative myeloproliferative neoplasms: An interregional study using dry blood spot samples. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2020; 65(1): 194–5. (In Russian).
12. Olkhovskiy I., Gorbenko A., Stolyar M., et al. Association of 46/1 haplotype and V617F mutation in the Janus kinase 2 gene (JAK2): Gender and age matter. *HemaSphere*. 2020; S1: 956.
13. Stolyar M., Klimova O., Ivanov M., et al. JAK2 haplotype 46/1 (GGCC) has no effect on the primary risk of JAK2 V617F mutation, but it strongly potentiates the progression of grown allele burden in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2017; 102(S2): 539.
14. Olkhovskiy I.A., Garber Yu.G., Gorbenko A.S., et al. JAK2 V617F-positive clonal hematopoiesis of indeterminate potential in pregnant women. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2019; 13(3): 204–10. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.204-210. (In Russian).
15. Wang J., Xu Z., Liu L., et al. JAK2V617F allele burden, JAK2 46/1 haplotype and clinical features of Chinese with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2013; 27(8): 1763–7. DOI: 10.1038/leu.2013.21.
16. Mironov K.O., Dunaeva E.A., Dribnokhodova O.P., et al. Experience in the use of genetic analysis systems based on pyrosequencing technology. *Spravochnik zaveduyushchego KLD*. 2016; 5: 33–43. (In Russian).
17. Dunaeva E.A., Mironov K.O., Subbotina T.N., et al. The development and comparative approbation of methods of increasing sensitivity of detection of mutation V617F in gene JAK2 by pyro-sequencing. *Klinicheskaya laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62(2): 125–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-125-128. (In Russian).
18. Park S.-G., Ha J.S. Evaluation of the association between the JAK2 46/1 haplotype and myeloproliferative neoplasm in a Korean population. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(4): e91–5. DOI: 10.1111/ijlh.12328.
19. Zhang X., Hu T., Wu Z., et al. The JAK2 46/1 haplotype is a risk factor for myeloproliferative neoplasms in Chinese patients. *Int J Hematol*. 2012; 96(5): 611–6. DOI: 10.1007/s12185-012-1169-8.
20. Macedo L.C., Santos B.C., Pagliarini-e-Silva S., et al. JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Brazilian patients. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(5): 654–60. DOI: 10.1111/ijlh.12380.
21. Tanaka M., Yujiri T., Ito S., et al. JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Japanese patients. *Int J Hematol*. 2013; 97(3): 409–13. DOI: 10.1007/s12185-013-1295-y.
22. Zhang J.X., Song J., Wang J., et al. JAK2 rs10758669 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: A meta-analysis. *Inflammation*. 2014; 37(3): 793–800. DOI: 10.1007/s10753-013-9798-5.
23. Balassa K., Krahling T., Remenyi P., et al. Recipient and donor JAK2 46/1 haplotypes are associated with acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(2): 391–8. DOI: 10.1080/10428194.2016.1198956.
24. Soukhovolsky V., Olkhovskiy I., Gorbenko A., Stolyar M. Crucial age for JAK2 V617F mutation: Gender differences. *HemaSphere*. 2019; 3(S1): 985. DOI: 10.1097/01.HS9.0000567272.32780.a7.
25. Nahajevszky S., Andrikovics H., Batai A., et al. The prognostic impact of germline 46/1 haplotype of Janus kinase 2 in cytogenetically normal acute

myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(11): 1613–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.043885.

26. Spolverini A., Jones A.V., Hochhaus A., et al. The myeloproliferative neoplasm-associated JAK2 46/1 haplotype is not overrepresented in chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol*. 2011; 90(3): 365–6. DOI: 10.1007/s00277-010-1009-y.

Информация об авторах

Ольховский Игорь Алексеевич*, кандидат медицинских наук, директор, Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»,
e-mail: krashemcenter@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

Столяр Марина Александровна, биолог, Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; лаборант-исследователь, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»,
e-mail: marisha_st91@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>

Комаровский Юрий Юрьевич, биолог, Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: yurich92@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0569-5502>

Горбенко Алексей Сергеевич, биолог, Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: al_gorb@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8756-2660>

Корчагин Виталий Иванович, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора,
e-mail: vitality_korchagin@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

Дунаева Елена Алексеевна, научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора,
e-mail: ead82@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(11): 1613–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.043885.

26. Spolverini A., Jones A.V., Hochhaus A., et al. The myeloproliferative neoplasm-associated JAK2 46/1 haplotype is not overrepresented in chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol*. 2011; 90(3): 365–6. DOI: 10.1007/s00277-010-1009-y.

Information about the authors

Igor A. Olkhovskiy*, Cand. Sci. (Med.), Director, Krasnoyarsk Branch of the National Medical Research Center for Hematology; Senior Researcher, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
e-mail: krashemcenter@mail.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

Marina A. Stolyar, Biologist, Krasnoyarsk Branch of the National Medical Research Center for Hematology, laboratory assistant, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
e-mail: marisha_st91@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>

Yuriy Yu. Komarovskiy, Biologist, Krasnoyarsk Branch of the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: yurich92@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0569-5502>

Aleksey S. Gorbenko, Biologist, Krasnoyarsk Branch of the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: al_gorb@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8756-2660>

Vitaly I. Korchagin, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Scientific Group for the Development of New Methods for Detecting Genetic Polymorphisms, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing,
e-mail: vitality_korchagin@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

Elena A. Dunaeva, Researcher, Scientific Group for the Development of New Methods for Detecting Genetic Polymorphisms, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing,
e-mail: ead82@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

Миронов Константин Олегович, доктор медицинских наук, руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора,
e-mail: mironov@pcr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Бахтина Варвара Ивановна, заведующая отделением гематологии, КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Ольховик Татьяна Ивановна, заведующая отделением гематологии, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»,
e-mail: t.olkhovik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>

Васильев Евгений Владимирович, гематолог отделения гематологии, КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,
e-mail: e.vasilyev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-3758>

Михалёв Михаил Алексеевич, гематолог, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»,
e-mail: orix.mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 10.02.2021
Принята в печать: 29.08.2022

Konstantin O. Mironov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Group for the Development of New Methods for Detecting Genetic Polymorphisms, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing,
e-mail: mironov@pcr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Varvara I. Bakhtina, Head of the Department of Hematology, Krasnoyarsk Regional Clinic Hospital,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Tatiana I. Olkhovik, Head of the Department of Hematology, Krasnoyarsk city clinical Hospital No 7,
e-mail: t.olkhovik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>

Evgeniy V. Vasiliev, Hematologist, Krasnoyarsk Regional Clinic Hospital,
e-mail: e.vasilyev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-3758>

Mikhail A. Mikhalev, Hematologist, Krasnoyarsk City Clinical Hospital No 7,
e-mail: orix.mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>

*** Corresponding author**
Received 10.02.2021
Accepted 29.08.2022