

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Полохов Д.М.^{1*}, Игнатова А.А.¹, Краличкин П.В.¹, Пшонкин А.В.¹, Богданов А.В.¹, Полетаев А.В.¹, Пантелеев М.А.^{1,2,3}, Жарков П.А.¹, Сметанина Н.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, 109029, г. Москва, Российская Федерация

³ Факультет физики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбозы и кровоточивость являются частыми осложнениями эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и истинной полицитемии (ИП). Морфофункциональные нарушения тромбоцитов при этих состояниях изучены недостаточно.

Цель: изучить морфофункциональные характеристики тромбоцитов при ЭТ и ИП.

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных младше 18 лет с установленным диагнозом ЭТ ($n = 26$) или ИП ($n = 13$). Контроль составили 40 здоровых детей. Оценивали проявления ишемических и геморрагических симптомов, гепатомегалии и/или спленомегалии. Изучали тромбоциты с использованием метода проточной цитометрии (ПЦ) с активацией смесью аналогов тромбина и коллагена. Измеряли активность фактора фон Виллебранда.

Результаты. В зависимости от наличия и типа драйверной мутации все больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 16 больных с тройной негативной (triple-negative, TN) формой ЭТ. Вторую группу составили 15 больных с JAK2 драйверной мутацией и диагнозами ИП или ЭТ. В третью группу вошли 8 больных с CALR драйверной мутацией и диагнозом ЭТ. Количество тромбоцитов было выше в группе TN при сравнении с группой JAK2 ($p = 0,005$) и не отличалось между группами TN и CALR ($p = 0,98$). Гепатомегалия наблюдалась у 36 % больных, спленомегалия — у 56 %. Приобретенный синдром Виллебранда развился у 64 % больных. Симптомы ишемии и/или кровоточивости наблюдались у 54 % больных. По результатам ПЦ размер неактивированных тромбоцитов был уменьшен во всех группах больных при сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,01$). Уменьшение размера тромбоцитов при активации было менее выражено в группах JAK2 и CALR ($p \leq 0,0015$) при сравнении с контролем. Гранулярность тромбоцитов была снижена в группах TN и CALR ($p \leq 0,01$) при сравнении с контролем. Морфологические нарушения тромбоцитов в виде повышения их гранулярности относительно размера клеток были выявлены у 58 % больных. Уменьшение количества CD42b на мембране тромбоцитов вследствие отщепления и интернализации было достоверно ослаблено во всех группах больных ($p \leq 0,01$). Экстернализация CD61 на поверхность мембраны тромбоцитов при активации была ослаблена во всех группах больных ($p \leq 0,02$). В группах JAK2 и CALR объем/количество плотных гранул тромбоцитов были достоверно снижены в покое ($p \leq 0,02$), а при активации дегрануляция плотных гранул была ослаблена ($p < 0,001$) при сравнении с контролем.

Заключение. При ЭТ/ИП у детей и подростков выявлены общие морфофункциональные нарушения тромбоцитов (уменьшенный размер, нарушения экспрессии CD42b и CD61), не зависящие от генетической причины.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, тромбоциты, дети, проточная цитометрия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без внешнего финансирования.

Для цитирования: Полохов Д.М., Игнатова А.А., Краличкин П.В., Пшонкин А.В., Богданов А.В., Полетаев А.В., Пантелеев М.А., Жарков П.А., Сметанина Н.С. Морфофункциональные нарушения тромбоцитов у детей при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):336–347. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-336-347>

MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS OF PLATELETS IN CHILDREN WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA

Polokhov D.M.^{1*}, Ignatova A.A.¹, Kralichkin P.V.¹, Pshonkin A.V.¹, Alexei V. Bogdanov A.V.¹, Poletaev A.V.¹, Panteleev M.A.^{1,2,3}, Zharkov P.A.¹, Smetanina N.S.¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, 109029, Moscow, Russian Federation

³ Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Thrombosis and bleeding are frequent complications of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). Platelet morphofunctional abnormalities in these disorders are poorly understood.

Aim: To study the morphofunctional characteristics of platelets in ET and PV.

Materials and methods. The study included 39 patients under 18 years of age with an established diagnosis of ET ($n = 26$) and PV ($n = 13$). The control group consisted of 40 healthy children. The manifestations of ischemic and hemorrhagic symptoms, hepato-/splenomegaly were evaluated. Platelets were studied using flow cytometry (FC) with activation by a mixture of thrombin and collagen analogues; the activity of the Willebrand factor was measured.

Results. Depending on the presence and type of driver mutation, all patients were divided into 3 groups. Group 1 included 16 patients with triple negative (TN) form of ET. Group 2 included 15 patients with JAK2 driver mutation and diagnoses of PV or ET. The third group included 8 patients with CALR driver mutation and a diagnosis of ET. The platelet count was higher in the TN group when compared to the JAK2 group ($p = 0.005$) and did not differ between the TN and CALR groups ($p = 0.98$). Hepatomegaly was observed in 36 % of patients, splenomegaly in 56 %. Symptoms of ischemia and/or bleeding were observed in 54 % of patients. Acquired von Willebrand disease syndrome developed in 64 % of patients. According to the results of FC, the size of non-activated platelets was reduced in all groups when compared to the control group ($p \leq 0.01$). The reduction in platelet size upon activation was significantly attenuated in JAK2 and CALR ($p \leq 0.0015$). Platelet granularity was reduced in TN and CALR groups ($p \leq 0.01$) when compared to the control. Morphological abnormalities of platelets, in the form of an increase in their granularity relative to cell size, were detected in 58 % of patients. The decrease in the amount of CD42b on the platelet membrane, due to Shedding and internalization, was significantly attenuated in all patient groups ($p \leq 0.01$). The externalization of CD61 on the platelet membrane surface upon activation was attenuated in all groups ($p \leq 0.02$). In the JAK2 and CALR groups, the volume/number of platelet dense granules were significantly reduced at rest ($p \leq 0.02$), and upon activation, dense granule degranulation was attenuated ($p < 0.001$) when compared to the control.

Conclusion. Common morphofunctional platelet abnormalities (reduced size, abnormalities in CD42b and CD61 expression) were identified in children and adolescents with ET/PV, independent of the genetic cause.

Keywords: essential thrombocythemia, polycythemia vera, platelets, children, flow cytometry

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

Funding: the study was performed without external funding.

For citation: Polokhov D.M., Ignatova A.A., Kralichkin P.V., Pshonkin A.V., Bogdanov A.V., Poletaev A.V., Panteleev M.A., Zharkov P.A., Smetanina N.S. Morphofunctional disorders of platelets in children with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):336–347 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-336-347>

Введение

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и истинная полицитемия (ИП) относятся к хроническим миелопролиферативным новообразованиям (МПН). Ведущей гипотезой развития ЭТ/ИП является появление клонального гемопоэза, в большинстве случаев — с наличием соматических мутаций генов *JAK2* [1], *CALR* [2] или *MPL* [3]. У части больных мутаций в этих генах нет, что принято обозначать как тройные отрицательные формы (triple-negative, TN) [4].

ЭТ характеризуется количеством тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$, наличием мутации в одном из генов *JAK2*, *CALR* или *MPL*, пролиферацией преимущественно мегакариоцитарного ряда, без значимых признаков фиброза костного мозга [5]. ИП характеризуется увеличением концентрации гемоглобина крови, гематокрита, количества эритроцитов, наличием мутации *JAK2 V617F* или *JAK2* экзона 12, гиперклеточностью костного мозга с трехлинейной пролиферацией [5].

МПН встречаются преимущественно у больных старшего возраста. Заболеваемость ЭТ/ИП у больных младше 21 года составляет от 1 до 4 случаев на 10 000 000, что в 40–90 раз реже, чем у взрослых [6–8]. ЭТ чаще встречается у молодых больных до 40 лет (66,7%), чем у больных старше 40 лет (38,6%). Напротив, ИП чаще развивается у больных старше 40 лет (45,3%), чем у больных младше 40 лет (26,3%) [9]. У детей и подростков ЭТ встречается в 2,3 раза чаще ИП [10]. Профиль мутаций у детей и взрослых различается. При ЭТ у детей и молодых взрослых мутация гена *JAK2* выявлялась в 48–53% случаев, *CALR* у 14,5–16% и *MPL* у 0,9–1,0%, тройная отрицательная форма — у 27–30% больных [10, 11]. При ИП у детей и молодых взрослых в 86–90% случаев выявлялась мутация гена *JAK2V617F*, у 6,2% — *JAK2* ex.12, а *JAK2*-негативные формы — в 2–7% случаев. У некоторых больных ИП мутация гена *JAK2* не определялась [11, 12].

Заболевания сопровождаются спленомегалией и/или гепатомегалией, кровоточивостью, тромбозами и могут трансформироваться в миелофиброз (МФ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Клинически ЭТ/ИП проявляются симптомами ишемического генеза (головокружение, головная боль, обморок и транзиторная ишемическая атака) и микроциркуляторными нарушениями (родоналгия, акропарестезия, ишемия пальцев и нарушение зрения), но может быть и геморрагический синдром (носовые кровотечения, петехии, экхимозы и др.). У детей и молодых взрослых до 25 лет с ЭТ микрососудистые симптомы отмечались в 11% случаев, спленомегалия — в 13,6% случаев. У больных ИП до 25 лет в 10,8% случаев отмечалась эритромегалгия, в 20% — кожный зуд, в 31% — спленомегалия [11]. Микроциркуляторные симптомы связаны с аномальными взаимодействиями тромбоцитов и эндотелия в мелких сосудах [13]. Гистопатологические исследования эритромегалгии выявили артериолар-

ные микротромбы, богатые тромбоцитами, с воспаленным эндотелием, пролиферацией интимы в сочетании с обильным отложением фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) [13, 14]. Артериальные и венозные тромбозы являются серьезным осложнением ЭТ/ИП и происходят у 25% взрослых больных [8]. Тромботические события у детей с ЭТ/ИП были описаны в ряде исследований [6]. Среди 348 больных до 25 лет с ЭТ/ИП тромбозы произошли в 42 случаях при ЭТ (венозные — 31 (74%), артериальные — 11 (26%)) и в 15 случаях при ИП (венозные — 9 (60%), артериальные — 6 (40%)) [10]. Более чем у 10% взрослых больных развивается геморрагический синдром, проявляющийся желудочно-кишечными, внутричрепными и урогенитальными кровотечениями [15]. Среди больных детского возраста с ЭТ/ИП клинически значимые геморрагические осложнения описаны в единичных случаях [16].

Сообщалось о нарушениях экспрессии CD62P (P-селектин), CD63 и GP IIb/IIIa тромбоцитами в состоянии покоя и после активации аналогами тромбина и коллагена у взрослых больных ЭТ [17]. Исследования показали повышенную активацию тромбоцитов *in vivo* при ЭТ, проявляющуюся увеличением концентраций β_2 -тромбоглобулина и тромбоксана B_2 в плазме крови; экспрессии P-селектина (CD62P) и тромбоспондина на поверхностных мембранах тромбоцитов, что может predispose к осложнениям, обусловленным гиперкоагуляцией [18]. При ЭТ и ИП экспрессия CD62P, CD63 тромбоцитов и эндотелиального VCAM-1 были значительно повышены у больных с эритромегалгией и у больных, перенесших артериальные тромбозы, при сравнении с контрольной группой, составленной из здоровых добровольцев и больных с тромбоцитемией без тромботических осложнений [18]. Больные ЭТ имели более высокое содержание циркулирующих тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в сочетании с более высокой экспрессией тканевого фактора моноцитов при сравнении с контрольной группой, составленной из здоровых добровольцев [18]. Среди 55 взрослых больных ЭТ в обогащенной тромбоцитами плазме агрегация была ослаблена у 75% [18].

Эти изменения реактивности тромбоцитов окончательно не идентифицированы как причины тромботических или геморрагических осложнений, за исключением эритромегалгии и приобретенного синдрома Виллебранда [18]. Приобретенный синдром Виллебранда при тромбоцитозах включает зависящий от количества тромбоцитов повышенный протеолиз высокомолекулярных мультимеров vWF под действием расщепляющей протеазы ADAMTS13 [19–21]. Описанная многофакторность возникновения тромбогеморрагических проявлений выявлена у взрослых больных ЭТ и ИП. Дальнейшие исследования требу-

ют изучения особенностей функциональных нарушений тромбоцитов у детей и подростков с данными заболеваниями.

Цель настоящей работы — изучить морфофункциональные характеристики тромбоцитов при ЭТ и ИП.

Материалы и методы

Проведено исследование серии случаев развития ЭТ/ИП у детей и подростков, одобренное независимым этическим комитетом НМИЦ «ДГОИ им. Д. Рогачева» (протокол № 8/2016 от 18.10.2016). В период с февраля 2015 по декабрь 2020 г. под наблюдением находились 39 больных ЭТ и ИП. Все исследования проводили после получения письменного информированного согласия больных и их родителей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Письменное информированное согласие было получено от всех официальных представителей участников контрольной группы.

Диагноз ЭТ был установлен у 26 (66,7%) больных, ИП — у 13 (33,3%) больных согласно диагностическим критериям ВОЗ [22]. В качестве контрольной группы использовали образцы крови 40 здоровых детей в возрасте от 2 до 17 лет (медиана 10 лет). Количество тромбоцитов варьировало от $190 \times 10^9/\text{л}$ до $388 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $269 \times 10^9/\text{л}$).

Группы больных. На основании результатов генетического исследования 39 больных для дальнейшего изучения были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 16 (41%) больных с TN формой ЭТ; во вторую группу — 15 (38,5%) больных с мутацией в 14-м экзоне гена *JAK2*; в третью группу — 8 (20,5%) больных с выявленной драйверной мутацией в экзоне 9-го гена *CALR*.

Анализ крови. Анализ периферической крови для подсчета количества тромбоцитов выполняли на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-1000i» (Sysmex Corporation, Япония).

Лучевые методы диагностики. Размеры печени и селезенки оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии на томографе «Achieva 3.0 T» (Philips Medical Systems, Nederland BV, Нидерланды) и/или полностью цифрового универсального ультразвукового диагностического аппарата экспертного класса ультразвуковой системы «ACUSON S2000» (Siemens Medical Solution, США). Исследования были выполнены у 39 больных.

Активность vWF (vWF: Rco) определяли только у больных с ЭТ/ИП с использованием анализатора коагуляции «ACL TOP 700» (Instrumentation Laboratory, США) с наборами для анализа, предоставленными производителем (Instrumentation Laboratory). Исследование было выполнено у 38 больных.

Иммунофенотипическое исследование тромбоцитов методом проточной цитометрии. В цитометрическом исследовании был проанализирован маркерный состав тромбоцитов в состоянии покоя и после активации смесью TRAP-6 (аналог тромбина, агонист рецепто-

ра PAR-1) и CRP (аналог коллагена, агонист гликопротеина VI). Исследование проводили, как описано ранее [23]. Оценивали морфологию тромбоцитов по FSC (размер) и SSC (гранулярность). Изучали следующие функциональные маркеры тромбоцитов: рецептор CD42b (субъединица Ib рецепторного комплекса GP Ib/V/XI) к vWF, тромбину и связывания с лейкоцитами; рецептор CD61 (субъединица IIIa рецепторного комплекса GP IIb/IIIa) к фибриногену в низкоаффинном состоянии; связывание антитела PAC1 с GP IIb/IIIa в высокоаффинном состоянии, способном связывать фибриноген и вызывать агрегацию; CD62P (P-селектин) как маркер дегрануляции альфа-гранул и молекула межклеточного взаимодействия с лейкоцитами и эндотелиоцитами; объем и высвобождение плотных гранул оценивали по флуоресценции загруженного мепакрина; фосфатидилсерин (по аннексину V) как маркер количества прокоагулянтных тромбоцитов, модулирующих генерацию тромбина.

Размер тромбоцитов определяет площадь цитоплазматической мембраны и связан с количеством рецепторов и органелл клетки. Это создает трудности при интерпретации изменений маркерного состава тромбоцитов при активации. Фактически фенотипические и функциональные нарушения, ассоциированные с мутацией, могут маскироваться шириной диапазона контрольной группы. Для корректной интерпретации нарушений в работе применены «индексы в покое/после активации», позволившие оценивать пропорциональность изменений показателей при активации у всей группы и персонализированно у отдельных больных. Минимальные значения индексов активации в контрольной группе использовали в качестве пороговых.

Статистический анализ. Анализ статистических различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$. Линии и столбцы представляют медианное выражение с межквартильным диапазоном.

Результаты

Общая характеристика больных. Обследовано 20 мальчиков и 19 девочек с установленным диагнозом ЭТ ($n = 26$) или ИП ($n = 13$). Возраст дебюта заболевания составил для ЭТ от 0,5 до 17 лет, медиана 8 лет, и ИП от 0,25 до 17 лет, медиана 6 лет. Достоверных различий по возрасту дебюта заболевания между группами больных не было ($p > 0,15$, данные не показаны).

Количество тромбоцитов и активность vWF. Количество тромбоцитов было достоверно больше в группе TN формы ЭТ ($p = 0,005$) при сравнении с группой *JAK2* и не отличалось от *CALR* ($p = 0,98$) (рис. 1 А). Активность vWF достоверно не различалась между группами больных (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 64% ($n = 25$) больных. Корреляции между повышением количества

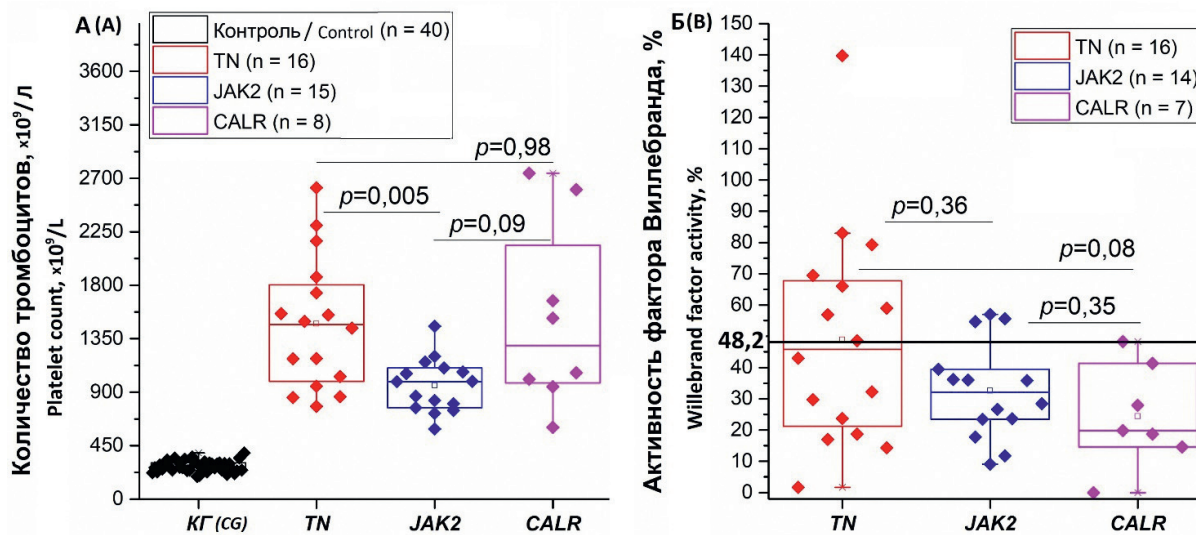


Рисунок 1. Количество тромбоцитов и активность vWF в группах больных. КГ — контрольная группа (описание в тексте)

Figure 1. Platelet count and vWF activity in patient groups. CG — control group (description in the text)

тромбоцитов и снижением активности vWF не было выявлено ни в одной из групп больных ($r > 0,05$, данные не показаны).

В группе TN мальчики составили 50% ($n = 8$). Медиана возраста дебюта заболевания составила 10 лет (от 18 мес. до 15 лет). Медиана количества тромбоцитов $1468 \times 10^9/\text{л}$ (от $780 \times 10^9/\text{л}$ до $2620 \times 10^9/\text{л}$, рис. 1 А). Гепатомегалия наблюдалась у 7 (44%), спленомегалия — у 8 (50%) больных. МФ стадии 1 развился у 13 (18,8%) обследованных больных. Активность vWF варьировала от 1,7 до 139,7% (медиана 45,8%) (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 8 (50%) больных. Ишемические симптомы в виде головной боли, тошноты, рвоты, боли в животе, онемения кончиков пальцев отмечены у 4 (25%) больных. Носовые кровотечения возникли у 1 больного. Смешанная симптоматика в виде легкого появления экхимозов и ишемических проявлений отмечена у одного больного.

В группе JAK2 было 7 (47%) мальчиков. Медиана возраста дебюта заболевания — 6 лет (от 3 мес. до 17 лет). Медиана количества тромбоцитов $989 \times 10^9/\text{л}$ (от $591 \times 10^9/\text{л}$ до $1455 \times 10^9/\text{л}$, рис. 1 А). Гепатомегалия наблюдалась у 4 (27%), спленомегалия — у 9 (60%) больных. МФ стадии 1 развился у 5 (33,3%) больных. Активность vWF варьировала от 9,1 до 57% (медиана 32,1%) (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 11 (79%) больных. Ишемические симптомы в виде головной боли, головокружений, нарушений зрения, слабости, зуда в области головы и ног, боли за грудиной, онемения пальцев, парестезии были в 7 (46,6%) случаях. Изолированный кожный геморрагический синдром был у одного больного. Смешанная симптоматика в виде легкого появления экхимозов и ишемических проявлений зарегистрирована у 2 (13,3%) больных.

В группе CALR было 5 (63%) мальчиков. Медиана возраста дебюта заболевания — 12 лет (от 6 мес. до 17 лет). Медиана количества тромбоцитов $1293 \times 10^9/\text{л}$

(от $603 \times 10^9/\text{л}$ до $2744 \times 10^9/\text{л}$) (рис. 1 А). Гепатомегалия наблюдалась у 3 (38%), спленомегалия — у 5 (63%) больных. МФ стадии 1 развился у 1 (12,5%) больного. Активность vWF варьировала от 0 до 48,3% (медиана 19,8%) (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 6 (85%) больных. Микроциркуляторные симптомы в виде головной боли, головокружения, тошноты, выпадения полей зрения, онемения в руке, щеке и кончике языка, слабости в нижних конечностях, нарушения походки, быстрой утомляемости наблюдали в 3 (37,5%) случаях, экхимозы, носовые кровотечения — в 2 (25%) случаях.

Проточная цитометрия тромбоцитов

Размер неактивированных тромбоцитов был достоверно уменьшен во всех группах больных при сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,01$, рис. 2 А). После активации размер тромбоцитов был меньше, чем в контрольной группе, только в группе TN ($p = 0,01$, рис. 2 Б). Уменьшение размера тромбоцитов при активации достоверно не отличалось от контрольной группы только в группе TN ($p = 0,11$, рис. 2 В), что указывает на сохранность механизмов контракции у большинства больных с TN формой ЭТ. В группах JAK2 и CALR тромбоциты не уменьшались в размере должным образом ($p \leq 0,0015$, рис. 2 В). У 8 больных индекс FSC в покое/после активации был ниже минимального значения 1,28 в контрольной группе (рис. 2 В).

Гранулярность неактивированных тромбоцитов была достоверно снижена в группах TN и CALR по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,01$, рис. 2 Г). При активации гранулярность во всех группах больных не отличалась от контрольной группы ($p \geq 0,12$, рис. 2 Д). Уменьшение гранулярности тромбоцитов при активации в группах TN и JAK2 не отличалось от контрольной группы ($p \geq 0,07$, рис. 2 Е), но было ослаблено в группе CALR ($p < 0,03$). При этом у 4 больных индекс

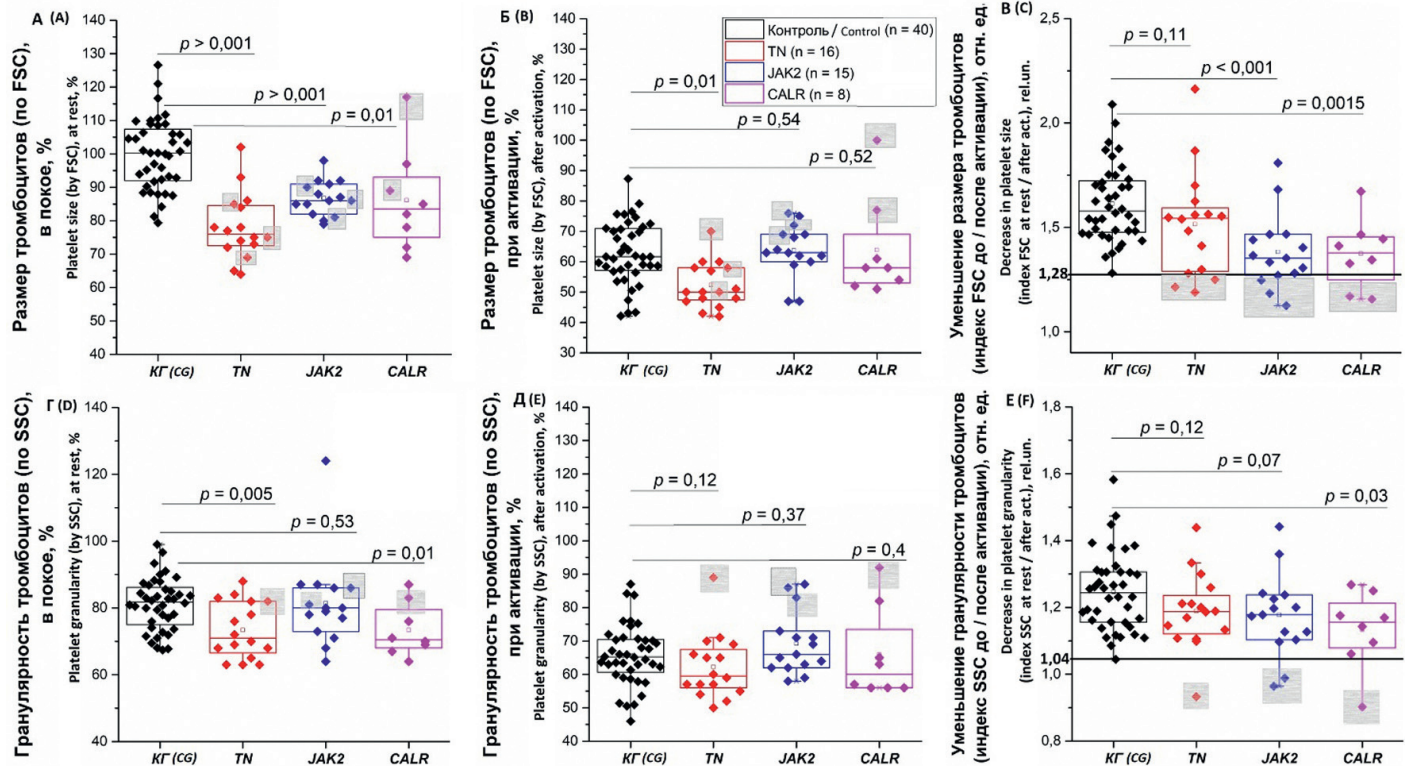


Рисунок 2. Персонализированная оценка уменьшения размера и гранулярности тромбоцитов. Размер тромбоцитов был уменьшен во всех группах больных в состоянии покоя (А). После активации размер тромбоцитов достоверно уменьшался только в группе TN (Б). Контракция тромбоцитов была достоверно ослаблена в группах JAK2 и CALR (В). Больные с нарушенной контракцией тромбоцитов затенены. Сниженная гранулярность тромбоцитов наблюдалась в группах TN и CALR (Г). После активации достоверных отличий не наблюдалось (Д). Уменьшение гранулярности было достоверно ослаблено при мутации гена CALR (Е). Затенены больные, в тромбоцитах которых гранулярность была увеличена.

Figure 2. Personalized assessment of platelet size and granularity reduction. Platelet size was reduced in all groups of patients at rest (A). After activation, platelet size significantly decreased only in the TN group (B). Platelet contraction was significantly weakened in the JAK2 and CALR (C) groups. Patients with impaired platelet contraction are shaded. Reduced platelet granularity was observed in the TN and CALR groups (D). After activation, no significant differences were observed (E). The decrease in granularity was significantly attenuated with CALR (F). Patients whose platelet granularity increased are shaded.

SSC в покое/после активации был ниже минимального значения 1,04 для контрольной группы (рис. 2 Е).

Морфологические нарушения тромбоцитов были выявлены в виде сочетания повышения их гранулярности относительно размера клеток у большинства больных (рис. 3). В покое гранулярность тромбоцитов была повышена у 23 (59%) больных (рис. 3 А), после активации — у 10 (26%) больных (рис. 3 Б).

GP1b/IX (no CD42b) на мембране тромбоцитов во всех группах больных не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$, рис. 4А). При активации CD42b был повышен во всех группах больных ($p \leq 0,01$, рис. 4 Б). Уменьшение CD42b на мембране тромбоцитов было достоверно ослаблено во всех группах больных ($p \leq 0,01$, рис. 4 В).

GP1b/IIIa (no CD61) был достоверно снижен в группах TN и CALR в покое по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,004$, рис. 5 А). При активации CD61 был снижен во всех группах больных ($p < 0,001$, рис. 5 Б). Экстернализация CD61 на поверхность мембраны тромбоцитов при активации была ослаблена во всех группах больных ($p \leq 0,02$, рис. 5 В). При этом у 9 больных индекс CD61 после активации/в покое был ниже минимального значения 2,1 для контрольной группы (рис. 5 В).

Активированная фракция GP1b/IIIa (по связыванию PAC1) была достоверно снижена только в группе TN в покое и при активации ($p \leq 0,04$). Однако индекс активации GP1b/IIIa достоверно не отличался от контрольной группы во всех группах больных ($p = 0,3$, данные не показаны).

Количество/объем плотных гранул тромбоцитов (по мепакрину) были достоверно снижены в группах JAK2 и CALR ($p \leq 0,02$, рис. 5 Г). После активации тромбоцитов и дегрануляции плотных гранул остаточная флуоресценция мепакрина была достоверно повышена только в группе JAK2 ($p = 0,008$, рис. 5 Д). Дегрануляция плотных гранул была достоверно ослаблена в группах JAK2 и CALR ($p < 0,001$, рис. 5 Е). При этом у 8 больных индекс дегрануляции плотных гранул был ниже минимального значения контрольной группы 1,93 (рис. 5 Е).

P-селектин (no CD62P). В группах больных CD62P на мембране тромбоцитов в покое не отличался от контрольной группы ($p \geq 0,1$). После активации тромбоцитов и секреции α -гранул CD62P на мембране тромбоцитов достоверно не отличался от контрольной группы ($p \geq 0,05$). Индекс дегрануляции α -гранул достоверно не отличался от контрольной группы во всех группах больных ($p \geq 0,14$, данные не показаны).

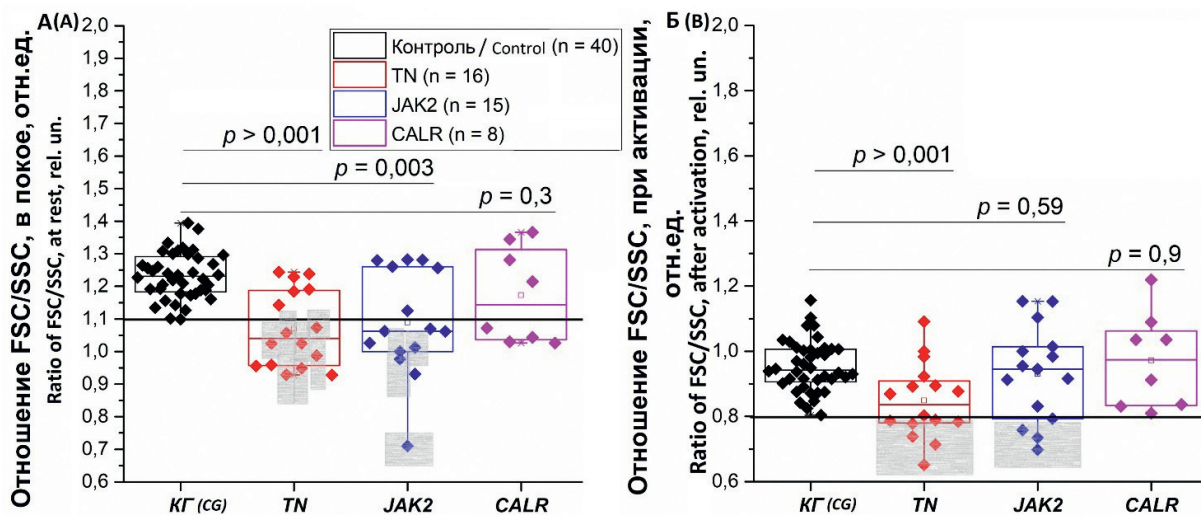


Рисунок 3. Соотношение размера и гранулярности тромбоцитов. Больные с повышенной гранулярностью тромбоцитов относительно их размера наблюдаются во всех группах в покое (А), что указывает на нарушения внутриклеточной архитектуры тромбоцитов. После активации гранулярность была повышена относительно размера тромбоцитов в группах TN и JAK2 (Б). Затенены больные, у которых отношение размер/гранулярность было нарушено

Figure 3. Ratio of platelet size and granularity. Patients with increased platelet granularity, relatively to their size, are observed in all groups at rest (A), which indicates alterations of the intracellular architecture of platelets. After activation, granularity was increased relatively to platelet size in groups TN and JAK2 (B). Patients whose size/granularity ratio was impaired are shaded

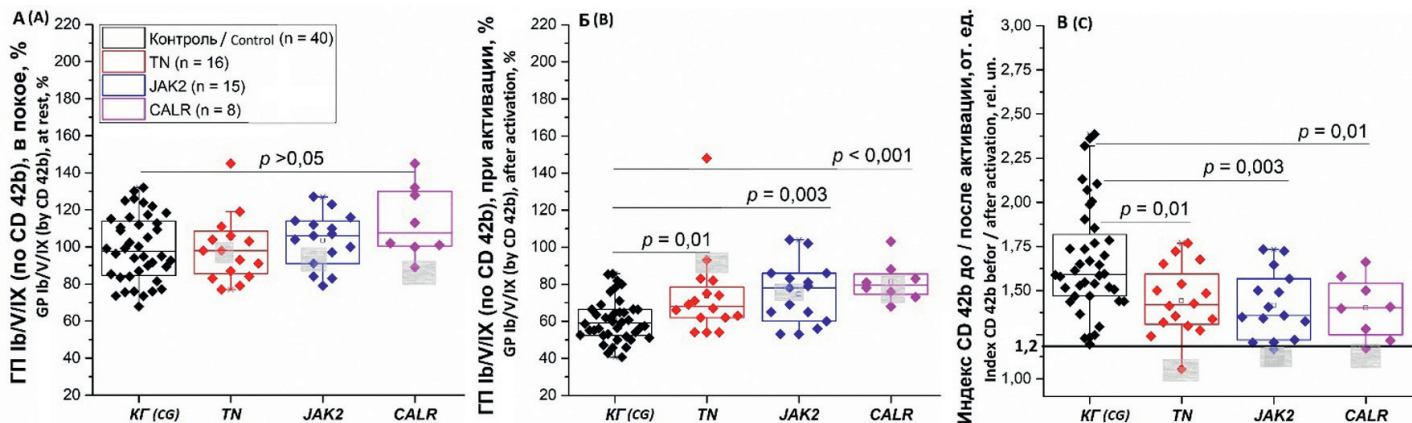


Рисунок 4. Персонализированная оценка CD42b мембраны тромбоцитов. Во всех группах больных, несмотря на уменьшенный размер тромбоцитов, экспрессия CD42b на мембране не отличалась от контроля в покое (А). После активации экспрессия CD42b была повышена во всех группах (Б). Снижение CD42b при активации было достоверно менее выражено во всех группах больных (В). Затенены больные, на тромбоцитах которых отщепление/интернализация CD42b была ниже минимального значения в контроле

Figure 4. Personalized assessment of platelet membrane CD42b. In all groups of patients, despite the reduced platelet size, the CD42b level on the membrane did not differ from the control at rest (A). After activation, the CD42b level was increased in all groups (B). The decrease in CD42b upon activation was significantly attenuated in all patient groups (C). Patients whose platelet shedding/internalization of CD42b was below the minimum value in the control are shaded

Доля прокоагулянтных фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов (по аннексину V). В покое и после активации доля фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов не отличалась от значений контрольной группы ($p \geq 0,46$, данные не показаны).

Обсуждение

У наблюдавшихся больных ЭТ и ИП детского возраста, несмотря на различия в драйверных мутациях, были выявлены следующие общие черты морфофункциональных нарушений тромбоцитов:

- уменьшение размера тромбоцитов;
- экспрессия CD42b (GP Ib/V/IX) не отличалась от контрольной группы, несмотря на уменьшенный размер тромбоцитов;

- ослабление процессов отщепления/интернализации CD42b с поверхности мембраны при активации тромбоцитов;

- ослабление экстернализации CD61 (GP IIb/IIIa) из внутриклеточного депо на поверхность мембраны при активации тромбоцитов.

В исследовании преобладали больные с TN формой (41 %) и JAK2 драйверной мутацией (38,5 %), реже с CALR драйверной мутацией (20,5 %). В опубликованных работах у педиатрических больных частота TN формы ЭТ/ИП варьировала от 19 до 58,8 %, с драйверной мутацией гена JAK2 — от 35,3 до 57,1 %, гена CALR — от 4,8 до 5,9 % [9, 24]. Для взрослых больных характерна другая частота выявления драйверных мутаций: в гене JAK2 — у 80,4 %, CALR — у 10,5 %, MPL —

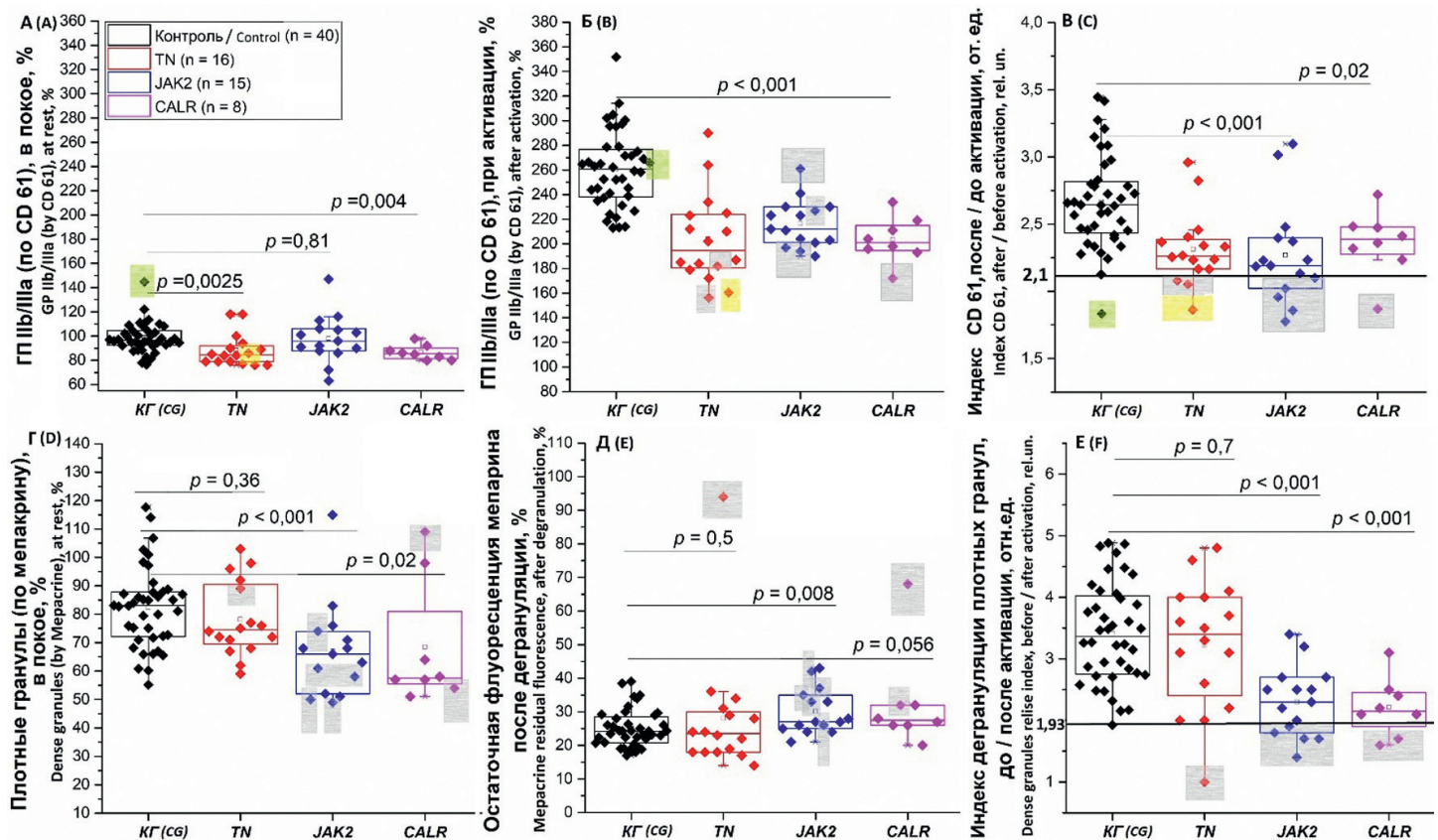


Рисунок 5. Персонализированная оценка CD61 и плотных гранул тромбоцитов. В группах TN и CALR экспрессия CD61 на мембране была снижена в покое (А), что согласуется с меньшим размером тромбоцитов больных. После активации экспрессия CD61 была снижена во всех группах (Б). Экстернализация CD61 на поверхность мембраны из внутриклеточного депо при активации была достоверно ослаблена во всех группах больных (В). Затенены больные, на тромбоцитах которых экстернализация CD61 была ниже минимального значения в контроле. Зеленым цветом выделен здоровый доброволец с необычно повышенной экспрессией CD61 в покое и по этой причине сниженным индексом CD61. Желтым цветом выделен больной со сниженной экспрессией CD61 в покое и после активации и по этой причине сниженным индексом CD61. Количество/объем плотных гранул были достоверно снижены в группах JAK2 и CALR (Г). После активации тенденция к ослаблению дегрануляции была выявлена в группах JAK2 и CALR (Д и Е). Затенены больные, тромбоциты которых демонстрировали дефицит/дефект высвобождения гранул ниже минимального значения индекса дегрануляции в контроле.

Figure 5. Personalized assessment of CD61 and dense granules of platelets. In the TN and CALR groups, CD61 membrane level was reduced at rest (A), which is consistent with the patients' smaller platelet size. After activation, CD61 level was reduced in all groups (B). CD61 externalization to the membrane surface from the intracellular depot upon activation was significantly attenuated in all patient groups (C). Patients whose platelet externalization of CD61 was below the minimum value in the control were shaded. Additionally, a healthy volunteer with an unusually elevated resting CD61 level and, for this reason, a decreased CD61 index is highlighted in green on the graphs. For comparison, a patient with reduced CD61 at rest and after activation, and for this reason a reduced CD61 index, is highlighted in yellow. Dense granules were significantly reduced in the JAK2 and CALR (D) groups. After activation, a tendency to degranulation weakening was detected in the JAK2 and CALR (E and F) groups. Patients whose platelets showed DG deficiency and defective granule release below the minimum index value in the control are shaded.

у 2,4 % и TN форма — у 3,7 % больных [9]. Наибольшее количество тромбоцитов наблюдалось в группах TN и CALR по сравнению с JAK2, что совпадает с данными для взрослых больных [25].

Тромбоз и кровоточивость являются характерными проявлениями ЭТ и ИП. Среди 39 больных детского возраста симптомы ишемических микроциркуляторных нарушений наблюдали у 36 % больных, кровоточивость — у 10 % детей, а смешанную симптоматику — в 7,7 % случаев, тромбозы диагностированы не были. В других работах сообщалось о головных болях у 23,8–35,3 %, утомляемости — у 11,8 %, зуде — у 11,8 %, парестезиях — у 5,9 %, проявлениях кровоточивости — у 9,5 %, тромбозах — у 17,6 % педиатрических больных [9, 24]. По данным N. Soyer и соавт. [26], среди 708 взрослых больных МПН тромбоз и кровотечение произошли у 20,6 и 7,5 % больных ИП, 15,1 и 9 % больных ЭТ соответственно.

Для каждой генетической группы ЭТ/ИП был выявлен уникальный комплекс морфофункциональных нарушений тромбоцитов.

Нарушения тромбоцитов при драйверной мутации гена CALR. В группе CALR количество тромбоцитов было сопоставимо с группой TN, но выше, чем у больных группы JAK2. В неактивированных тромбоцитах гранулярность была увеличена относительно размера тромбоцитов у половины больных, что свидетельствовало о нарушениях внутриклеточной архитектуры, происходивших в процессе созревания тромбоцитов. Это согласуется с данными, показавшими, что гранулярность мегакариоцитов (МКЦ) была повышена в полученных от больного *hom CALRins5* индуцированных плюрипотентных стволовых клетках по сравнению с немутированными МКЦ, что было расценено как более высокая степень созревания [27, 28]. При этом не наблюдалось различий в гранулярности между

CALRdel52-мутированными МКЦ и немутированными МКЦ. Таким образом, различные мутации *CALR* могут вызывать неидентичные структурные и функциональные изменения и, вероятно, обуславливать различия в их клиническом профиле [27]. У больных в настоящем исследовании гранулярность тромбоцитов имела тенденцию к увеличению, а контракция тромбоцитов при активации — к ослаблению. Экспрессия GP IIb/IIIa у больных была ниже, чем в контрольной группе, что согласуется с уменьшенным размером тромбоцитов. Одновременно при активации выставление GP IIb/IIIa на поверхность мембраны тромбоцитов из внутриклеточного депо имело тенденцию к ослаблению. Это согласуется с уменьшением количества/объема плотных гранул, депонирующих GP IIb/IIIa.

Нарушения тромбоцитов при TN форме ЭТ/ИП. При TN форме количество тромбоцитов не отличалось от группы *CALR*, но было достоверно выше, чем в группе *JAK2*. Гранулярность была повышена относительно размера тромбоцитов у большинства больных, подобно вышеупомянутым нарушениям при гомозиготной мутации *CALRins5* [27]. Т. Inano и соавт. сообщили, что при культивировании *in vitro* МКЦ от больных с TN формой и МКЦ с мутациями *JAK2 V617F*, *MPL* экзон 10 и *CALR* экзон 9 наблюдалась эквивалентная и усиленная способность к образованию колоний МКЦ даже в отсутствие тромбопоэтина, в отличие от МКЦ здоровых добровольцев [25]. При активации контракция тромбоцитов была сохранна у большинства больных и снижение гранулярности достоверно не отличалось от контрольной группы, состоявшей из здоровых добровольцев. Экспрессия GP IIb/IIIa в покое была ниже, чем в контрольной группе, что согласуется с меньшим размером тромбоцитов при TN форме. В отличие от больных с драйверной мутацией гена *CALR*, в группе TN не наблюдали дефицита плотных гранул. Однако выставление GP IIb/IIIa на поверхность мембраны тромбоцитов из внутриклеточного депо было ослаблено. Это указывает на количественный дефицит или качественный дефект механизмов транспорта GP IIb/IIIa на поверхность цитоплазматической мембраны тромбоцитов при TN форме.

Нарушения тромбоцитов при драйверной мутации гена JAK2. В группе *JAK2* количество тромбоцитов было ниже, чем в группе TN. Гранулярность в покое была увеличена относительно размера тромбоцитов у большинства больных, что свидетельствует о нарушенной внутриклеточной архитектуре в процессе тромбоцитопоэза. Е. Babarović и соавт. [29] установили связь между высокой аллельной нагрузкой *JAK2 V617F* и атипичной морфологией МКЦ в виде большего количества кластеров с дефектами созревания ядер. В группе с низкой экспрессией *JAK2* чаще встречались МКЦ в ступенчатой форме рога. При активации контракция тромбоцитов была ослаблена, а снижение гранулярности не отличалось от контрольной группы, состоявшей из здоровых добровольцев. Несмотря на уменьшенный

размер тромбоцитов, в покое экспрессия GP IIb/IIIa не отличалась от контрольной группы. При активации выставление GP IIb/IIIa на поверхность мембраны тромбоцитов из внутриклеточного депо было ослаблено, согласуясь с уменьшением количества/объема плотных гранул, депонирующих GP IIb/IIIa.

Во всех группах больных показатели активации GP IIb/IIIa (по PAC1), экспрессии Р-селектина и высвобождения α -гранул, доли прокоагулянтных тромбоцитов в покое и при активации демонстрировали количественную и качественную сохранность.

Имеются данные, что у взрослых больных ЭТ на неактивированных тромбоцитах экспрессия CD42b (GP Ib/V/IX) и CD41 (GP IIb/IIIa) была ниже по сравнению со здоровыми добровольцами [30]. У больных ЭТ и ИП связывание PAC1 [17], CD63 [31] и CD62P [17, 30, 31] было выше, что является признаком внутрисосудистой преактивации тромбоцитов (ВАТ). После активации тромбоцитов АДФ/коллагеном или адреналином/коллагеном CD41, CD62P [30] и CD63 [17, 30] были снижены, что согласуется с предположением о ВАТ. Связывание PAC1 после активации достоверно не отличалось от здоровых добровольцев [17], что свидетельствует о сохранности механизмов активации GP IIb/IIIa и согласуется с результатами, полученными в настоящей работе. Описано, что у взрослых больных ЭТ (медиана возраста 58 лет), доля фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов была в 5 раз выше при *CALR* и TN и в 7 раз выше при *JAK2*, чем у здоровых добровольцев [32], в отличие от обследованных педиатрических больных.

Таким образом, у взрослых больных нарушения функций тромбоцитов в виде признаков внутрисосудистой преактивации (повышение CD62P, PAC1, CD63 и доли фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов) согласуются с высокой частотой тромбозов и кровотечений. Отсутствие признаков ВАТ у детей согласуется с менее выраженными клиническими проявлениями. У взрослых больных ВАТ, вероятно, вызвана большим количеством возрастных факторов риска, особенно наличием сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18, 30–32]. Одновременно наблюдали общие тенденции нарушений функций тромбоцитов, не зависевшие от возраста, в виде снижения GP IIb/IIIa и уменьшения количества/объема плотных гранул. Ранее сообщалось о многочисленных возраст-зависимых морфофункциональных и иммунофенотипических различиях тромбоцитов между здоровыми детьми и взрослыми [33, 34]. Это может вносить вклад в наблюдаемые различия характеристик тромбоцитов при ЭТ и ИП в разном возрасте и требует дальнейшего изучения. В данной работе выявлены некоторые связи генотипа, фенотипа и функции тромбоцитов у больных детского возраста с ЭТ и ИП. Проведено сравнение с литературными данными о педиатрических и взрослых больных. Описаны сходства и различия у больных разного возраста.

Литература / References

1. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *New Engl J Med*. 2005;352(17):1779–90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
2. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *New Engl J Med*. 2013;369(25):2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
3. Ding J., Komatsu H., Wakita A., et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*. 2004;103(11):4198–200. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3471.
4. Tefferi A., Barbui T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.014.
5. Thiele J., Kvasnicka H.M., Orazi A., et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023;98(1):166–79. DOI: 10.1002/ajh.26751.
6. Fu R., Zhang L., Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: Clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2013;163:295–302. DOI: 10.1111/bjh.12530.
7. Teofili L., Foà R., Giona F., et al. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica*. 2008;93(2 SE-Editorials):169–72. DOI: 10.3324/haematol.12002.
8. Alimam S., Harrison C.N. *Thrombocytosis and Essential Thrombocythaemia*. Springer International Publishing. 2017;873–86. DOI: 10.1007/978-3-319-47462-5.
9. Harris Z., Kaizer H., Wei A., et al. Characterization of myeloproliferative neoplasms in the paediatric and young adult population. *Br J Haematol*. 2023;201(3):449–58. DOI: 10.1111/bjh.18650.
10. Beauverd Y., Ianotto J.C., Thaw K.H., et al. Impact of treatment for adolescent and young adults with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leukemia*. 2025;39(5):1135–45. DOI: 10.1038/s41375-025-02545-2.
11. Sobas M., Kiladjian J.-J., Beauverd Y., et al. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. *Blood Adv* 2022;6(17):5171–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007201.
12. Kucine N., Cario H., Abu-Zeinah G., et al. A Toolkit for Healthcare Transition for Adolescents With Classical Myeloproliferative Neoplasms. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(5):e31633. DOI: 10.1002/pbc.31633.
13. Michiels J.J., Abels J., Steketee J. Erythromelalgia Caused by Platelet-Mediated Arteriolar Inflammation and Thrombosis in Thrombocythemia. *Ann Int Med*. 1985;102(4):466–71. DOI: 10.7326/0003-4819-102-4-466.
14. van Genderen P.J., Lucas I.S., van Strik R. et al. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. *Thromb Haemost*. 1996;76(3):333–8.
15. Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716–9. DOI: 10.1038/leu.2011.258.
16. Sugimoto Y., Nagaharu K., Ohya E., et al. Clinical characteristics in adolescents and young adults with polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan. *Int J Hematol*. 2024;120(6):684–93. DOI: 10.1007/s12185-024-03862-5.
17. Connor D.E., Ma D.D.F., Joseph J.E. Flow cytometry demonstrates differences in platelet reactivity and microparticle formation in subjects with thrombocytopenia or thrombocytosis due to primary haematological disorders. *Thromb Res*. 2013;132(5):572–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.09.009.
18. Koprivnikar J., Kessler C. *Thrombocytosis: Essential Thrombocythemia and Reactive Causes*. Consultative Hemostasis and Thrombosis: Third Edition. 2013;298–323. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2296-9.00019-1.
19. Genderen P.J.J. Van., Leenknegt H., Michiels J.J., et al. Acquired von Willebrand Disease in Myeloproliferative Disorders. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(sup 1):79–82. DOI: 10.3109/10428199609074364.
20. Budde U., Dent J.A., Berkowitz S.D., et al. Subunit Composition of Plasma von Willebrand Factor in Patients With the Myeloproliferative Syndrome. *Blood*. 1986;68(6):1213–7. DOI: 10.1182/blood.V68.6.1213.1213.
21. Lancellotti S., Dragani A., Ranalli P., et al. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1226–37. DOI: 10.1111/jth.12967.
22. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
23. Ignatova A.A., Ponomarenko E.A., Polokhov D.M., et al. Flow cytometry for pediatric platelets. *Platelets*. 2019;30(4):428–37. DOI: 10.1080/09537104.2018.1513473.
24. Picard A., Bayart S., Deparis M., et al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia in children, still a challenge for pediatricians. *Eur J Pediatr*. 2025;184(2):173. DOI: 10.1007/s00431-025-05993-1.
25. Inano T., Araki M., Morishita S., et al. Cell-autonomous megakaryopoiesis associated with polyclonal hematopoiesis in triplenegative essential thrombocythemia. *Sci Rep*. 2021;11(1):17702. DOI: 10.1038/s41598-021-97106-9.
26. Soyer N., Haznedaroğlu İ.C., Cömert M., et al. Multicenter Retrospective Analysis of Turkish Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Turk J Hematol*. 2017;34(1):27–33. DOI: 10.4274/tjh.2016.0005.
27. Olschok K., Han L., Toledo M.A.S., et al. CALR frameshift mutations in MPN patient-derived iPSCs accelerate maturation of megakaryocytes. *Stem Cell Rep*. 2021;16(11):2768–83. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.09.019.
28. Sim X., Jarocha D., Hayes V., et al. Identifying and enriching platelet-producing human stem cell-derived megakaryocytes using factor V uptake. *Blood*. 2017;130(2):192–204. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761049.
29. Babarović E., Marijić B., Vranić L., et al. A Comparison of Bone Marrow Morphology and Peripheral Blood Findings in Low and High Level JAK2 V617F Allele Burden. *Diagnostics*. 2023;13(12):2086. DOI: 10.3390/diagnostics13122086.
30. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol*. 2007;35(5):702–11. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.01.053.
31. Karakantza M., Giannakoulas N.C., Zikos P., et al. Markers of endothelial and *in vivo* platelet activation in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Int J Hematol*. 2004;79(3):253–9. DOI: 10.1532/IH97.E0316.
32. Tong D., Yu M., Guo L., et al. Phosphatidylserine-exposing blood and endothelial cells contribute to the hypercoagulable state in essential thrombocythemia patients. *Ann Hematol*. 2018;97(4):605–16. DOI: 10.1007/s00277-018-3228-6.
33. Ponomarenko E.A., Ignatova A.A., Polokhov D.M., et al. Healthy pediatric platelets are moderately hyporeactive in comparison with adults' platelets. *Platelets*. 2022;4;33(5):727–34. DOI: 10.1080/09537104.2021.1981848.
34. Polokhov D.M., Ershov N.M., Ignatova A.A., et al. Platelet function and blood coagulation system status in childhood essential thrombocythemia. *Platelets*. 2020;31(8):1001–11. DOI: 10.1080/09537104.2019.1704710.

Информация об авторах

Полохов Дмитрий Михайлович*, кандидат медицинских наук, врач лаборатории клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitrii.polokhov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-2878>

Игнатова Анастасия Александровна, научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: procyonnlotor@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5217-3937>

Краличкин Павел Викторович, аспирант, детский онколог, стационар кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

Пшонкин Алексей Вадимович, кандидат медицинских наук, гематолог, детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexey.pshonkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Богданов Алексей Владимирович, аспирант, детский онколог, стационар кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexeivld@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

Полетаев Александр Владимирович, заведующий лабораторией клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Пантелеев Михаил Александрович, доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук; профессор кафедры медицинской физики физического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
e-mail: mapanteleev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Information about the authors

Dmitrii M. Polokhov*, Cand. Sci. (Med.), pathologist of the Clinical Hemostasis Laboratory, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: dmitrii.polokhov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-2878>

Anastasia A. Ignatova, Researcher at the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: procyonnlotor@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5217-3937>

Pavel V. Kralichkin, post-graduate student, pediatric oncologist at the short-term treatment hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

Alexey V. Pshonkin, Cand. Sci. (Med.), hematologist, pediatric oncologist, Head of the short-term treatment hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexey.pshonkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Alexei V. Bogdanov, post-graduate student, pediatric oncologist at the short-term treatment hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexeivld@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

Alexander V. Poletaev, head of the Laboratory of Clinical Hemostasis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Mikhail A. Panteleev, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; CEO Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences; professor of Department of Medical Physics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University,
e-mail: mapanteleev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Жарков Павел Александрович, доктор медицинских наук, доцент, педиатр, гематолог консультативного отделения, заведующий лабораторией патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Сметанина Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий; профессор кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: Nataliya.Smetanina@dgoi.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 03.03.2025

Принята к печати: 10.06.2025

Pavel A. Zharkov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, pediatrician, hematologist of the Advisory Department, Head of the Laboratory of Hemostasis Pathology, Professor of the Department of Hematology and Cellular Technologies of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,

e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies; Professor of the Department of Hematology and Cell Technologies of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,

e-mail: Nataliya.Smetanina@dgoi.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

*** Corresponding author**

Received 03 Mar 2025

Accepted 10 Jun 2025