ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНА *JAK2* СРЕДИ ДОНОРОВ КРОВИ

Prevalence of mutations in *JAK2* among blood donors

Ольховский И. А.^{1, 2}, Филина Н. Г.^{3, 5}, Горбенко А. С.¹, Столяр М. А.^{1, 2, 4}, Колотвина Т. Б.³, Субботина Т. Н.^{1, 4}

Olkhovskiy I. A.^{1, 2}, Filina N. G.^{3, 5}, Gorbenko A. S.¹, Stolyar M. A.^{1, 2, 4}, Kolotvina T. B.³, Subbotina T. N.^{1, 4}

¹ Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия

² ФГБУН «Красноярский научный центр» СО РАН, Красноярск, Россия

³ КГКУЗ «Красноярский краевой центр крови № 1», Красноярск, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия

⁵ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия

¹ Krasnoyarsk branch of the National Research Center of Hematology, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Krasnoyarsk Regional Blood Center № 1, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴ Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁵ Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Представлены результаты тестирования 1231 пробы крови, взятой у 1150 доноров, на соматическую мутацию V617F в гене *JAK2*. Исследование проводили с помощью метода аллельспецифической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) в объединенных образцах венозной крови. Мутацию выявили в 8 (0,65%) пробах у 5 мужчин в возрасте от 31 до 52 лет. Величина аллельной нагрузки составляла от 0,07 до 2,6%. Стаж донорства от 7,5 до 13 лет с числом донаций от 16 до 90 имели 4 из 5 носителей мутации. Гематологические сдвиги, характерные для истинной полицитемии, послужили причиной отклонения от донации 1 мужчины с мутацией V617F гена *JAK2*. Способность мутантного клона к образованию независимых от эритропоэтина колоний *in vitro* и образованию экстрамедуллярных очагов кроветворения ставит вопрос о безопасности гемотрансфузий и трансплантации костного мозга от доноров, несущих данную мутацию. Вопрос влияния частоты кроводач на риск возникновения соматической мутации в гене *JAK2* требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: безопасность гемотрансфузий; мутация V617F гена *JAK2*; молекулярно-генетический скрининг

Для цитирования: Ольховский И. А., Филина Н. Г., Горбенко А. С., Столяр М. А., Колотвина Т. Б., Субботина Т. Н. **Частота обнаружения**

We present the results of testing 1231 venous blood samples from 1150 blood donors for V617F somatic mutation in the *JAK2* gene. The tests were performed using allele-specific real-time polymerase chain reaction in pooled venous blood samples. The mutation was found in 8 (0.65%) samples from 5 men aged 31–52 years. The allelic load of the mutant gene was 0.07–2.6%. Four of the five mutation carriers had been donors for 7.5–13 years and had made 16 to 90 donations each. Only one of the five men had developed hematological changes characteristic of polycythemia that caused to refrain him from donations. Ability of the mutant clones to form the erythropoietin-independent colonies *in vitro* and generate foci of extramedullary proliferation raises the concern about safety of blood transfusions and bone marrow transplantations from donors carrying the *JAK2* V617F mutation. Whether the frequency of blood donations increases the risk of somatic mutations in *JAK2* is a question that requires further studies.

Keywords: transfusion safety; *JAK2*; molecular-genetic screening

For citation: Olkhovskiy I. A., Filina N. G., Gorbenko A. S., Stolyar M. A., Kolotvina T. B., Subbotina T. N. **Prevalence of mutations in *JAK2* among blood donors.** Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiologiya) 2018; 63(1):65–70 (in Russian) doi:<http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.49..1..006>

мутации гена *JAK2* среди доноров крови. Гематология и трансфузиология 2018; 63(1):65–70

doi:<http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.49.1.006>

Для корреспонденции: Ольховский Игорь Алексеевич, к. м. н., доцент, директор Красноярского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения России, ст. н. с. ФГБУН «Красноярский научный центр» Сибирского отделения РАН, Красноярск, Россия

Электронная почта: krashemcenter@mail.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.03.17

Принята к печати 16.05.18

For correspondence: Olkhovskiy Igor A., MD, PhD, associate professor, director of Krasnoyarsk Branch of the National Research Center for Hematology, senior researcher of the Krasnoyarsk Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

E-mail: krashemcenter@mail.ru

Information about authors:

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

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

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

Philina N. G., <http://orcid.org/0000-0003-2791-709X>;

Kolotvina T. B., <http://orcid.org/0000-0002-5456-996X>;

Subbotina T. N., <http://0000-0001-7790-5033>.

Financial disclosure. The study was supported financially by the Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences and by the Siberian Federal University. Additional financing was received from the Krasnoyarsk Regional Association of Medical Diagnostic Laboratories.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30 Mar 2017

Accepted 16 May 2018

Введение

Соматическая мутация V617F в гене янускиназы 2 (*JAK2*) приводит к активации *JAK-STAT*-сигнального пути независимо от его физиологической рецепторной регуляции [1]. Обусловленная мутацией пролиферативная активность миелоидного ростка кроветворения вовлечена в патогенез хронических Ph-негативных миелоидных опухолей и одного из вариантов миелодиспластического синдрома. В соответствии с клиническими рекомендациями ВОЗ [2], определение мутации V617F *JAK2* признано одним из основных критериев диагностики этих заболеваний. Вместе с тем распространенность данной мутации (0,3–1,2%) среди населения разных стран [3–5] значительно превышает официально регистрируемую заболеваемость хроническими миелоидными опухолями (0,002–0,02%) [6].

Носительство мутации V617F *JAK2* сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов, независимой от количества форменных элементов крови [7], и увеличивает риск артериальных и венозных тромбозов [8]. Тромбозы сосудов головного мозга в 3,8–6,6% случаев возникают на фоне мутации V617F *JAK2* [9, 10]. Носительство данной мутации обуславливает около 16% случаев развития тромбозов висцеральных вен кишечника и до 40% случаев синдрома Бадда–Киари [11, 12].

Поскольку указанные тромботические события часто отмечаются на фоне нормальной картины крови или являются первыми клиническими проявлениями гематологического заболевания, предполагается,

что у большинства пациентов с мутацией V617F *JAK2* миелоидная неоплазия имеет латентную форму или скрыта под маской иного диагноза. Также обсуждается вопрос целесообразности скрининга на выявление мутации V617F *JAK2* среди пациентов с негематологическими заболеваниями [13] и коронарной патологией [14].

Учитывая, что до 1% населения в зависимости от возрастной группы могут быть носителями мутации без явных клинических и лабораторных проявлений миелолипролиферативного заболевания [3–5, 13–16], а способность мутантного клона клеток к образованию независимых от присутствия эритропоэтина колоний *in vitro* и экстрамедуллярных очагов кроветворения хорошо известна, актуальным становится вопрос безопасности трансфузий крови и трансплантации костного мозга от доноров при наличии у них данной онкогенной и тромбогенной мутации. Между тем целенаправленным исследованиям вопросов распространенности мутации V617F *JAK2* среди доноров крови и безопасности трансфузии реципиентам препаратов крови с трансформированными клетками посвящено всего несколько публикаций [17–22].

Цель работы — оценить распространенность соматической мутации V617F *JAK2* среди доноров крови г. Красноярска.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования были использованы анонимные образцы венозной крови (n = 1231), взятые

у 1150 доноров крови в период с 24 ноября по 28 декабря 2015 г. в КГКУЗ «Красноярский краевой центр крови № 1». Возраст доноров от 18 до 67 лет (медиана 39 лет).

Пробы крови отбирали из стандартных вакутейнеров с ЭДТА после гематологического исследования образцов крови на анализаторе Sysmex XT-4000i (Япония). Выполняли процедуру объединения образцов, обеспечивающую равное соотношение ядросодержащих клеток в каждом объединенном образце (пуле). Пул включал по 7 отдельных образцов крови доноров. Остающиеся образцы замораживали и хранили при -20°C до окончания тестирования пулов. По результатам исследования пулов в дальнейшем проводили тестирование индивидуальных проб.

ДНК из лейкоцитов цельной крови выделяли с использованием набора ДНК-сорб-В (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»). Мутацию V617F гена *JAK2* выявляли методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Использовали диагностическую тест-систему, разработанную в лаборатории Красноярского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» (ныне «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии») Министерства здравоохранения России с пределом аналитической чувствительности 0,06% [23]. Доноров крови, в чьих пробах были выявлены мутации, ретроспективно идентифицировали по лабораторному номеру проб и по базе данных определяли повторность их кроводач за исследуемый период времени.

Результаты

Среди всех исследованных проб крови доноров было обнаружено 8 (0,65%) проб с мутацией V617F *JAK2* (табл. 1).

Мутацию выявили только в пробах крови доноров мужского пола, что может быть связано с тем, что мужчин среди включенных в исследование доноров было вдвое больше, чем женщин. Величина аллельной нагрузки составляла от 0,07 до 2,58%. Последующее сопоставление результатов тестирования позволило установить, что из 8 проб крови, давших положительный результат, 3 представляли собой повторно обследованные пробы одного донора (А), регулярно сдающего плазму крови. Характеристика доноров с выявленной

Таблица 1. Выявляемость мутации V617F *JAK2* в пробах крови доноров в Красноярске

Обследованные	Количество проб крови	Возраст доноров, лет (медиана, диапазон)	Пол, М/Ж
Общее число	1231	39 (18–67)	805/426
С мутацией <i>JAK2</i>	8	39 (31–53)	8/0

мутацией представлена в табл. 2, данные гематологического анализа их проб венозной крови — в табл. 3. Обращает на себя внимание отсутствие у 4 из 5 мужчин-доноров каких-либо изменений, позволяющих заподозрить наличие гематологического заболевания. У одного донора с аллельной нагрузкой мутации 0,1% при гематологическом тестировании выявлено повышение концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и лейкоцитов, что послужило основанием для его отвода от донорства. Этот мужчина пришел на повторную донацию через 8 мес после первой сдачи свежзамороженной плазмы (СЗП). Результаты анализа его крови при первом обращении также были в пределах референсных значений. Остальные 4 донора с мутацией V617F *JAK2* имеют стаж донаций от 7,5 до 13 лет и их общее число от 13 до 90.

Обсуждение

Регулярное донорство определяет тенденцию снижения риска и смерти от ряда солидных опухолей [20]. Этот факт, вероятно, также связан с более систематическим углубленным обследованием доноров в сравнении с остальным населением.

Неоднократно высказывающиеся опасения, что частые кроводачи способствуют развитию клонального гематологического заболевания — истинной полицитемии (ИП), не были подтверждены на большой статистической выборке из 1,4 млн доноров скандинавской базы данных (Scandinavian Donations and Transfusions) [21].

Диагноз ИП как одного из вариантов хронических миелопролиферативных опухолей является противопоказанием к донорству. Однако хотя ИП в 95% случаев характеризуется присутствием «драйверной» мутации V617F *JAK2* [2], ее наличие далеко не всегда ведет к развитию клинической картины онкогематологического заболевания. Sidon et al. [17] впервые обнаружили высокую долю носителей мутации V617F *JAK2* — 5 (10%) из 52 регулярно сдающих кровь здоровых доноров, не имеющих отклонений в результатах рутинных анализов крови. Максимальное приведенное в литературе значение распространенности мутации среди часто сдающих кровь доноров в Ираке, имеющих повышенный гематокрит, достигало 20 (21%) носителей из 94 обследованных [22]. Между тем в итальянском исследовании [18] в выборке из 84 доноров крови с повышенным гематокритом и средней частотой донаций около 2 раз в год был обнаружен только 1 (1%) мужчина с мутацией V617F *JAK2*. В этой же работе не было выявлено ни одного случая носительства мутации среди 79 доноров с нормальным значением гематокрита. Результаты анализа базы данных доноров Дании (Capital Region of Denmark) показали, что у 4 из 46 отобранных доноров с повышенными значениями гемоглобина и гематокрита был впоследствии подтвержден клинический диагноз ИП [19]. При этом у 3 доноров была

Таблица 2. Характеристика доноров с мутацией V617F JAK2

Данные о донорах	Донор							
	А	А	А	Б	В	Г	Д	Е
Год рождения	1976			1984	1975	1980	1963	1976
Стаж донорства, лет	12			10	13	7,5	0,7	12,5
Количество предшествующих донаций	88	89	90	13	16	24	1	65
Дата исследованной кроводачи	24.11	09.12	23.12	17.12	21.12	11.12	22.12	02.12
Препарат крови на карантинизации	СЗП	СЗП	СЗП	СЗП	СЗП	СЗП	Отвод	СЗП
Выдано в лечебную сеть	—	—	—	Эритроцитная взвесь	Эритроцитная взвесь	Эритроцитная взвесь	—	—

Таблица 3. Результаты развернутого анализа крови и аллельной нагрузки V617F JAK2 в пробах доноров и сравнение со значениями выборки (медиана, диапазон) всех доноров-мужчин, обследованных за выбранный период

Показатель	Донор								
	А	А	А	Б	В	Г	Д	Е	Остальные доноры
Аллельная нагрузка, %	2,6	2,2	1,8	1,26	0,5	0,4	0,1	0,07	0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,39	5,39	5,48	5,65	5,17	5,05	5,75	5,24	5,2 (4,1–6,5)
Гемоглобин, г/л	151	153	154	162	156	154	174 (+)	151	150 (111–178)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	235	245	233	284	220	285	242	310	237 (97–527)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5	5,1	4,5	7,8	6,6	9,6	16,1 (+)	8,2	6,7 (3,2–12,9)

выявлена мутация в гене *JAK2* (у 2 доноров — мутация V617F *JAK2*, у одного — мутация в 12-м экзоне данного гена). У всех доноров с выявленной мутацией отмечена более высокая частота донаций.

В нашей работе мы обнаружили всего 5 носителей мутации V617F *JAK2*, что составило около 0,44% от включенных в данное исследование 1150 доноров, в том числе 2 (2,4%) носителя из 82 доноров с повторными кроводачами за выбранный период исследования. Максимальное значение нагрузки мутантного аллеля наблюдалось у донора А, чаще всех сдающего кровь. При этом у всех, кроме одного донора, выявленных носителей мутации показатели гемограммы не выходили за пределы референсных значений. Сопоставляя наши результаты с данными литературы, следует отметить, что в отличие от исследователей из Италии [16] и Дании [17] мы не проводили предварительный отбор доноров с повышенными значениями гематокрита или гемоглобина. Очевидно, авторы указанных работ изначально исключили из тестирования пробы доноров с возможным наличием мутации, но не имеющих гематологических проявлений ИП. Вероятно, реальная распространенность мутаций гена *JAK2* среди доноров гораздо выше, чем частота проявления сдвигов в их гемограмме. Учитывая, что донор А с наиболее выраженной аллельной нагрузкой относится к числу часто сдающих кровь, можно предположить, что регулярная стимуляция эритропоэза является одним из ведущих

патогенетических стимулов возникновения и поддержки трансформированного клона V617F *JAK2*-положительных клеток.

Возникновение мутаций V617F *JAK2* описано в условиях *in vitro* в частично дифференцированных клетках эритроидных колоний при интенсивной стимуляции эритропоэтином [24]. В пользу данного предположения свидетельствует трехкратное увеличение частоты выявления мутации у доноров, повторно сдавших кровь в выбранном временном диапазоне, в сравнении с уровнем распространенности бессимптомных носителей V617F *JAK2* на территории Красноярского края (0,7%) [13]. Хотя патогенетическое значение частых кроводач косвенно подтверждается данными литературы [17–19, 22], вопрос влияния частоты донаций как на вероятность появления в периферической крови клеток с мутацией V617F *JAK2*, так и на заболеваемость хроническими миелопролиферативными новообразованиями требует проведения отдельного исследования.

Также остается открытым вопрос самостоятельного диагностического значения лабораторно выявляемых низких аллельных нагрузок мутации V617F *JAK2* у пациентов без симптомов хронической миелоидной неоплазии. В отличие от результатов исследования пациентов с церебральными и висцеральными тромбозами [8–13], в работах, посвященных оценке риска скрытого носительства мутации V617F *JAK2*, не было

выявлено ее самостоятельной роли в увеличении частоты тромбозов других локализаций [11] и у пациентов с коронарным синдромом [14]. Однако следует принять во внимание, что мутации в гене *JAK2* не только определяют уровень пролиферации миелоидного ростка костного мозга, но и изменяют функциональную активность циркулирующих зрелых клеток. Мутация в гене *JAK2* повышает агрегацию тромбоцитов [7], увеличивает адгезивность эритроцитов [25], активность нейтрофилов и моноцитов [26–28], опосредуя дисфункцию эндотелиальных клеток и хроническое воспаление сосудистой стенки.

Другой аспект выявления соматической онкогенной мутации у доноров связан с оценкой риска трансфузионной безопасности реципиента. Лица с явной клинической картиной онкогематологического заболевания, безусловно, будут отстранены от донорства. Однако риск передачи трансформированного клона от донора с латентным носительством мутации реципиенту с иммуносупрессией может представлять реальную угрозу. В нашем исследовании все доноры с выявленной мутацией вряд ли могли быть источником переноса онкогенных стволовых клеток, поскольку их кровь была использована для приготовления плазмы и эритроцитарной взвеси, в которых практически отсутствуют лимфоцитарные клетки. Тем не менее недавно описанный случай [29] развития острого миелобластного лейкоза после трансплантации стволовых клеток пуповинной крови, содержащих всего 0,6% клеток с мутацией V617F *JAK2*, подчеркивает актуальность включения генетического исследования онкогенных соматических мутаций в тесты, гарантирующие безопасность трансфузий и трансплантации.

Использование разработанной нами технологии тестирования объединенных образцов крови методом высокочувствительной аллельспецифической ПЦР-РВ [23] значительно снижает стоимость исследований и может быть предложено для скринингового тестирования донорской крови.

Таким образом, впервые на территории Российской Федерации было проведено исследование доноров крови на носительство соматической онкогенной мутации V617F *JAK2* методом аллельспецифической ПЦР-РВ в объединенных образцах крови. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте (0,44%) выявления носителей мутации V617F *JAK2* среди обследованного контингента. Включение данного теста в лабораторные исследования может способствовать выявлению среди доноров крови лиц с повышенным тромбогенным риском, а также раннему выявлению латентной стадии миелопролиферативных заболеваний [13]. Вопросы возможного риска переноса клеток мутантного клона реципиентам, а также возможная роль частых донаций как фактора возникновения соматической мутации V617F *JAK2* требуют дополнительного изучения.

Литература

- Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood* 2005; 106:3370–3373.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22:14–22.
- Xu X, Zhang Q, Luo J et al. JAK2V617F: prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood* 2007; 109:339–342.
- Orloff K, Tierney B. Community Health Screening Report, 2010. Доступно в интернете по адресу: <http://www.atsdr.cdc.gov/HAC/pha/CommunityHealthScreeninginPA2010/CommunityHealthScreeningReport.pdf> (по состоянию на 25 июня 2016 г.).
- Nielsen C, Bojesen SE, Nordestgaard BG et al. JAK2 V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica* 2014; 99:1448–1455.
- Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2014; 89:581–587.
- Ольховский И. А., Столяр М. А. Особенности агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с мутацией в гене *JAK2*: гендерные отличия и эффект аспирина. *Гематология и трансфузиология* 2014; 59:11–14.
- Schwarz J, International Hematology Expert Meeting 2014 Hermagor/Austria. Доступно в интернете по адресу: <http://xn--80aaajeum3a.xn--p1ai/pdf/Myeloproliferative.pdf> (по состоянию на 25 июня 2016 г.).
- Dentali F, Ageno W, Rumi E et al. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. *Thromb Res* 2014; 134:41–43.
- Passamonti SM, Biguzzi E, Cazzola M et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2012; 10:998–1003.
- Xavier SG, Gadelha T, Rezende SM et al. JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen? *Int J Lab Hematol* 2011; 33:117–124.
- Smalberg JH, Arends LR, Valla DC et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd–Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; 120:4921–4928.
- Ольховский И. А., Карапетян Г. Э., Горбенко А. С. и др. Выявляемость пациентов с онкогенной соматической мутацией янускиназы-2 (V617F *JAK2*) в рамках программ диспансерного и профилактического осмотров. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016; 61:275–278.
- Muendlein A, Gasser K, Kinz E et al. Evaluation of the prevalence and prospective clinical impact of the JAK2 V617F mutation in coronary patients. *Am J Hematol* 2014; 89:295–301.
- Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2016; 128:1121–1128.
- Vassiliou GS. JAK2 V617F clonal disorders: fate or chance? *Blood* 2016; 128:1032–1033.
- Sidon P, El Housni H, Dessars B et al. The JAK2V617F mutation is detectable at very low level in peripheral blood of healthy donors. *Leukemia* 2006; 20:1622.

18. Tagariello G, Di Gaetano R, Sartori R et al. The JAK2V617F tyrosine kinase mutation in blood donors with upper-limit haematocrit levels. *Blood Transfusion* 2009; 7:111–116.
19. Magnussen K, Hasselbalch H, Ullum H et al. Characterization of blood donors with high haemoglobin concentration. *Vox Sang* 2013; 104:110–114.
20. Edgren G, Reilly M, Hjalgrim H et al. Donation frequency, iron loss, and risk of cancer among blood donors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:572–579.
21. Edgren G, Nyren O, Hultcrantz M et al. Blood donation and risk of polycythemia vera. *Transfusion* 2016; 56:1622–1627.
22. Khudhair MA. Detection of JAK2V617F mutation and estimation of serum erythropoietin among blood donors with high hematocrit. University of Baghdad, 2014. Доступно в интернете по адресу <http://www.comed.uobaghdad.edu.iq/uploads/Thesis%202015/May%20Ahmed%20Khudhair.pdf> (по состоянию на 25 мая 2016 г.).
23. Горбенко А. С., Столяр М. А., Субботина Т. Н. и др. Разработка метода определения аллельной нагрузки соматической мутации V617F в гене JAK2 (янускиназы 2) в пулах проб венозной крови. *Лабораторная служба* 2016; 1:19–25.
24. Krichevsky S, Prus E, Perlman R et al. The JAK2V617F mutation in normal individuals takes place in differentiating cells. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 63:45–51.
25. Nemer W, De Grandis M, Brusson M. Abnormal adhesion of red blood cells in polycythemia vera: a prothrombotic effect? *Thromb Res* 2014; 133:S107–111.
26. Kubota Y, Tanaka T, Ohnishi H et al. Constitutively activated phosphatidylinositol 3-kinase primes platelets from patients with chronic myelogenous leukemia for thrombopoietin-induced aggregation. *Leukemia* 2004; 18:1127–1137.
27. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A et al. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2005; 33:523–530.
28. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:571–581.
29. Hirsch P, Mamez AC, Belhocine R et al. Clonal history of a cord blood donor cell leukemia with prenatal somatic JAK2 V617F mutation. *Leukemia* 2016; 30:1756–1759.