



**ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ КОМПОНЕНТОВ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА
КОСТНОГО МОЗГА КАК ПРЕДИКТОРЫ ОСТРЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С *Ph*-НЕГАТИВНЫМИ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

Д.В. ГОГОЛЕВА, Г.В. СЫЧУГОВ, Е.Л. КАЗАЧКОВ

*ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Воровского, д.64, Челябинск, 454141, Россия*

Аннотация. Цель исследования. Анализ показателей экспрессии компонентов экстрацеллюлярного матрикса костного мозга как факторов прогноза острых сосудистых событий у пациентов с *Ph*-негативными миелопролиферативными новообразованиями. **Материалы и методы исследования.** Выполнено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии компонентов экстрацеллюлярного матрикса костного мозга (матриксных металлопротеиназ 2 и 9, их тканевых ингибиторов 1 и 2, фактора роста фибробластов 2, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и коллагена III типа) у 113 пациентов с *Ph*-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Проведен ROC-анализ полученных данных для оценки влияния некоторых иммуногистохимических маркеров на развитие острых сосудистых событий с вычислением их пороговых значений. **Результаты и их обсуждение.** Проведенный ROC-анализ продемонстрировал прогностическую значимость матриксной металлопротеиназы 9, фактора роста фибробластов 2 типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 2 в развитии острых сосудистых событий при *Ph*-негативных миелопролиферативных новообразованиях. **Заключение.** Маркерами высокого риска развития острых сосудистых событий у пациентов с *Ph*-негативными миелопролиферативными новообразованиями являются матриксная металлопротеиназа 9 (пороговое значение 69,1% или более, диагностическая эффективность 84,4%), фактор роста фибробластов 2 (пороговое значение 0,9% или более, диагностическая эффективность 71,9%) и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 2 (пороговое значение 8,5% или менее, диагностическая эффективность 68,4%).

Ключевые слова: *Ph*-негативные миелопролиферативные новообразования, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, фактор роста фибробластов 2, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, коллаген III типа, острые сосудистые события.

**EXPRESSION INDICATORS OF EXTRACELLULAR MATRIX COMPONENTS OF BONE
MARROW AS PREDICTORS OF ACUTE VASCULAR EVENTS IN PATIENTS
WITH *Ph*-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS**

D.V. GOGOLEVA, G.V. SYCHUGOV, E.L. KAZACHKOV

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of
the Ministry of Health of Russia, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454141, Russia.*

Abstract. Purpose of the study is to analyse the expression indicators of bone marrow extracellular matrix components as prognostic factors of acute vascular events in patients with *Ph*-negative myeloproliferative neoplasms. **Materials and methods of research.** Immunohistochemical study of the expression level of bone marrow extracellular matrix components (matrix metalloproteinases 2 and 9, their tissue inhibitors 1 and 2, fibroblast growth factor 2, transforming growth factor $\beta 1$ and collagen type III) in 113 patients with *Ph*-negative myeloproliferative neoplasms was performed. ROC-analysis of the obtained data was performed to evaluate the influence of some immunohistochemical markers on the development of acute vascular events with calculation of their threshold values. **Results and their discussion.** The conducted ROC-analysis demonstrated the prognostic significance of matrix metalloproteinase 9, fibroblast growth factor type 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 2 in the development of acute vascular events in *Ph*-negative myeloproliferative neoplasms. **Conclusion.** High-risk markers for the development of acute vascular events in patients with *Ph*-negative myeloproliferative neoplasms are matrix metalloproteinase 9 (threshold value is 69.1% or more, diagnostic efficiency is 84.4%), fibroblast growth factor 2 (threshold value is 0.9% or more, diagnostic efficiency is 71.9%) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 2 (threshold value is 8.5% or less, diagnostic efficiency is 68.4%).

Keywords: *Ph*-negative myeloproliferative neoplasms, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, fibroblast growth factor 2, transforming growth factor $\beta 1$, type III collagen, acute vascular events.

Введение. *Ph*-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) – группа медленно прогрессирующих заболеваний крови, прогноз и структура летальности которых зависит во многом от нозологической принадлежности. Так, при истинной полицитемии (ИП) медиана выживаемости пациентов составляет около 10 лет, при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) – 10-15 лет, а при первичном миелофиброзе (ПМФ) колеблется от нескольких месяцев до десятилетий в зависимости от стадии диагностированного страдания и своевременности начатой терапии [10]. Эти заболевания сопровождаются повышением уровня эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, что обуславливает высокий риск возникновения и развития острых сосудистых событий (ОСС) [5] и их тяжёлых последствий: острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболии легочных артерий и пр. [8].

В последние годы всё большее внимание исследователей уделяется изучению прогностического значения компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) как маркёров развития патологических процессов. ЭЦМ выполняет не только опорно-поддерживающую функцию для тканей, но и активно участвует в регуляции клеточного цикла элементов микроокружения, в выработке ростовых факторов, в физиологических процессах, регулируемых гормонами и цитокинами. Так, матриксные металлопротеиназы (ММП) определяются во многих тканях организма в норме, в том числе, в костном мозге, и могут проявлять повышенную или пониженную экспрессию при развитии ряда патологических процессов и заболеваний. Отмечено потенцирующее влияние некоторых ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП) на развитие острого коронарного синдрома [7]. Данные об уровне основного фактора роста фибробластов (*FGF2*) и трансформирующего ростового фактора *beta 1* (*TGF β 1*) в сыворотке крови пациентов с МПН малочисленны и противоречивы [2]. Что касается роли ростовых факторов в генезе ОСС, установлено, что *FGF2* ассоциирован с гипертрофией миокарда и обладает кардиопротективным действием, а активация *TGF β 1* в поврежденных кардиомиоцитах способствует развитию кардиосклероза и сердечной недостаточности [6]. Коллаген III типа в костном мозге продуцируется остеобластами и влияет на остеогенез и тромбоцитопоз. Повышение уровня коллагена III типа в сыворотке крови ассоциирован со снижением эластичности сосудистой стенки и повышением риском сердечно-сосудистой смерти [4]. Таким образом, литературные данные о роли компонентов ЭЦМ костного мозга у пациентов с МПН в генезе ОСС требуют уточнения, а исследования, проводимые в этом направлении, следует признать актуальными.

Цель исследования – анализ показателей экспрессии компонентов экстрацеллюлярного матрикса костного мозга как прогностических факторов развития острых сосудистых событий у пациентов с *Ph*-негативными миелопролиферативными новообразованиями.

Материалы и методы исследования. Исследование включило гистологическое и иммуногистохимическое изучение 113 трепанобиопсий костного мозга пациентов, обследованных за период с 2014 по 2022 годы (53 мужчин и 60 женщин, средний возраст которых составил 57,4±13,2 лет и 54,8±13,5 лет соответственно).

Критерии включения: установленный диагноз *Ph*-негативного МПН (ИП, ЭТ, ПМФ, МПН неклассифицируемого), основанный на диагностических критериях 4-го издания Классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [10] (клинические данные и результаты молекулярно-генетического исследования на мутации *JAK2V617F*, *CARL (1,2)*, *MPL* взяты из медицинской документации); информированное согласие пациентов на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати с соблюдением анонимности.

Критерий исключения: циторедуктивная терапия до трепанобиопсии костного мозга; отсутствие информированного согласия пациентов на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 05.10.2020).

Гистологическая техника проведена по стандартной методике: фиксация в 10% забуференном формалине, затем декальцинация и проводка, заливка в парафиновые блоки, изготовление микротомных срезов толщиной 5 мкм. Иммуногистохимическое исследование выполнено с помощью моно- либо поликлональных антител против *MMP2 (Y175, Epitomics, США)*, *MMP9 (EP1254, Epitomics, США)*, *TIMP1 (Abbotec, США)*, *TIMP2 (Abbotec, США)*, *FGF2 (AS24, GeneTex, США)* и *TGF β 1 (7F6, GeneTex, США)*, *Collagen III (FH-7A, GeneTex, США)*, а также системы детекции *UltraVIEW Universal (США)* с хромогеном *DAB*. Оцифровка микропрепаратов произведена в гистосканере *PANNORAMIC® 250 Flash III DX (3DHISTECH, Венгрия)*.

Для количественного изучения гистосканов была использована программа *ImageJ* с плагином *ICH Profiler*. Были произведены 5 гистофотографий с каждого трепанобиоптата с наиболее информативных участков (исключены субкортикальные ткани и артифициально смятые костномозговые пространства).

Затем была оценена относительная площадь экспрессии – отношение площади с иммуноокрашенными элементами ЭЦМ к общей площади кроветворного костного мозга в кадре. С помощью программного обеспечения гистосканера для удобства расчётов общая площадь устанавливалась равной 1 мм². Для дальнейшего анализа использовалось среднее значение относительной площади экспрессии элементов ЭЦМ в процентах (%).

Статистическая обработка данных произведена в программе *IBM SPSS Statistics v.19* и онлайн-программе *easyROC* (версия 1.3.1). Для оценки влияния исследуемых факторов на развитие ОСС были построены ROC-кривые. Время наступления события не учитывалось – в роли качественного зависимого признака (переменной) выступал факт наличия или отсутствия ОСС. Оценивалась площадь под кривой (AUC). При площади под кривой равной 0,9–1,0 модель расценивалась как «отличная», 0,8–0,9 – «очень хорошая», 0,7–0,8 – «хорошая», 0,6–0,7 – «средняя», менее 0,6 – «неудовлетворительная». Рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ 95%). Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Для анализируемых факторов (ММП2, ММП9, ТИМП1, ТИМП2, *FGF2*, *TGFβ1*, коллаген III типа) рассчитывались медиана (*Me*) и квартили (Q_1 и Q_3). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова (с поправкой значимости Лиллиефорса) выявлено ненормальное распределение количественных переменных. Для прогностически значимых факторов рассчитаны чувствительность и специфичность, а для отражения сбалансированности прогноза – индекс Юдена (*J*) (чувствительность + специфичность – 1) и диагностическая эффективность (чувствительность + специфичность / 2).

Результаты и их обсуждение. ОСС в изученной группе диагностированы у 15 (13%) пациентов, среди которых у 5 развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический или геморрагический инфаркт головного мозга), у 5 – острый инфаркта миокарда, у 5 – венозные тромбозы различных локализаций (воротной вены, селезеночной вены, глубоких вен нижних конечностей). Это сопоставимо данными *S. Hintermair et al.* [5], которые наблюдали ОСС в 3–21,2% в зависимости от нозологической принадлежности МПН. По данным авторов, наиболее часто (21,2%) регистрировался острый коронарный синдром, развившийся до лечения у пациентов с ИП.

При иммуногистохимическом окрашивании трепанобиоптатов костного мозга экспрессия ММП2 выявлена в цитоплазме мегакариоцитов; ММП9 – в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, мегакариоцитов, макрофагов и в ЭЦМ; экспрессия ТИМП1, ТИМП2, *FGF2*, *TGFβ1* и коллаген III типа обнаружена в цитоплазме мегакариоцитов и в ЭЦМ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели экспрессии металлопротеиназ, их ингибиторов и ростовых факторов (в %) у пациентов с МПН

Маркер	Медиана (Q_1 ; Q_3), %
ММП2	3,6 (0,6; 8,9)
ММП9	56,4 (46,1; 67,6)
ТИМП1	1,1 (0,3; 3,2)
ТИМП2	6,9 (2,4; 16,3)
<i>FGF2</i>	0,53 (0,1; 1,3)
<i>TGFβ1</i>	2,8 (1,0; 6,6)
коллаген III	0,4 (0;0,3)

Таблица 2

Оценка площади под ROC-кривой для ММП2, ММП9, ТИМП1, ТИМП2, *FGF2*, *TGFβ1* и коллаген III типа в костном мозге у пациентов с МПН и ОСС

Факторы	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	p-value	ДИ 95%
ММП2	0,553	0,056	0,509	0,444-0,662
ММП9	0,897	0,045	<0,001	0,808-0,986
ТИМП1	0,470	0,075	0,713	0,324-0,617
ТИМП2	0,701	0,063	0,013	0,577-0,824
<i>FGF2</i>	0,725	0,064	0,005	0,600-0,850
<i>TGFβ1</i>	0,534	0,068	0,675	0,400-0,668
коллаген III	0,450	0,069	0,531	0,315-0,584

Примечание: для ММП2, ММП9, ТИМП1, *FGF2*, *TGFβ1* и коллаген III типа направление проверки – возрастание значений независимых переменных; для ТИМП2 направление проверки – убывание значений независимых переменных

С целью оценки риска развития OCC при МПН проведен *ROC*-анализ, для чего были построены *ROC*-кривые для всех анализируемых иммуногистохимических факторов с последующей оценкой площади под кривой (табл. 2, рис.).

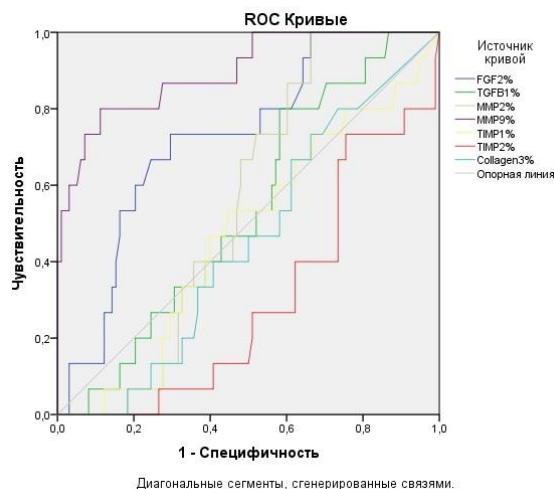


Рис. *ROC*-кривая для всех независимых переменных, возрастание значений обозначает повышение вероятности развития OCC

При анализе полученных данных о площади под *ROC*-кривыми установлено, что на развитие OCC у пациентов с МПН оказывают влияние MMP9, *FGF2* и TIMP2. Причём высокие значения средней окрашенной площади MMP9 увеличивают вероятность развития OCC (*AUC* 0,897, $p < 0,0001$, ДИ 95% 0,808-0,986), качество модели «очень хорошее». Большие значения средней окрашенной площади *FGF2* также увеличивают вероятность формирования OCC (*AUC* 0,725, $p = 0,005$, ДИ 95% 0,600-0,850), качество модели «хорошее». Что касается TIMP2, оказалось, что уменьшение значений средней окрашенной площади обуславливает возрастание вероятности наступления OCC (*AUC* 0,701, $p = 0,013$, ДИ 95% 0,577-0,824), качество модели «хорошее».

Установлено, что для маркера MMP9 максимальный параметр индекса $J = 0,688$ регистрируется при значении площади окрашивания 69,1%, следовательно его можно использовать как пороговое с чувствительностью 80% (ДИ 95% 51,9-95,7), специфичностью 88,8% (ДИ 95% 80,8-94,3) и диагностической эффективностью 84,4%. Для маркера *FGF2* максимальное значение индекса $J = 0,437$ достигается при значении 0,9%, то есть его можно использовать как пороговое с чувствительностью 73,3% (ДИ 95% 44,9-92,2), специфичностью 70,4% (ДИ 95% 60,3-79,2) и диагностической эффективностью 71,9%. Наконец, для маркера TIMP2 максимальное значение индекса $J = 0,367$ достигается при значении 8,5%, следовательно его можно использовать как пороговое с чувствительностью 86,7% (ДИ 95% 59,5-98,3), специфичностью 50% (ДИ 95% 39,7-60,3) и диагностической эффективностью 68,4%.

Следует отметить, что большинство исследователей, оценивающих роль компонентов ЭЦМ в генезе OCC, изучали уровень металлопротеиназ и ростовых факторов в сыворотке крови пациентов [3]. Вместе с тем в настоящей работе нами проведен количественный анализ уровня экспрессии MMP, TIMP и ростовых факторов непосредственно в трепанобиоптатах костного мозга больных МПН, что позволило объективизировать и конкретизировать суждение о роли ЭЦМ костного мозга в генезе OCC у этого контингента больных. Оказалось, что несмотря на принципиально другой способ получения результатов, наши данные не противоречат принятой концепции по этому вопросу.

Принято считать, что TIMP1 является специфическим ингибитором для MMP9, а TIMP2 – для MMP2, а это предполагает существование определённого характера взаимоотношений между этими компонентами ЭЦМ, построенных по принципу обратной связи. При этом Ю.Н. Беленков и соавт. [1] полагают, что определение только MMP9 без TIMP1 является ограничивающим фактором в интерпретации результатов исследований, посвященных влиянию MMP9 на фиброз сосудистой стенки у пациентов с ишемической болезнью сердца. Несмотря на то, что в нашем исследовании были определены уровни экспрессии и MMP9, и TIMP1, прямую взаимосвязь между этими параметрами установить не удалось. Полагаем, что этот феномен может быть связан со сложностью механизмов развития изучаемых процессов, нозологической гетерогенностью исследуемых групп и диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы МПН, отягощённых OCC.

В доступных литературных источниках мы не обнаружили упоминаний о роли *FGF2* в генезе OCC при МПН, хотя возможность влияния этого ростового фактора на развитие ряда сердечно-сосудистых рас-

стройств описана. По данным *M.U. Naik et al.* [9], *FGF2* потенцирует миграцию эндотелиальных клеток и участвует в процессе ангиогенеза при ишемических заболеваниях. В настоящем исследовании мы показали, что высокие значения средней окрашенной площади *FGF2* ассоциированы с увеличением вероятности формирования ОСС. Однако механизмы влияния *FGF2* на развитие ОСС при МПН, место этого фактора роста в патогенетический цепочке инициации и становления «сосудистых катастроф» пока остаются неясными, что определяет необходимость дальнейших исследований.

Заключение. Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, компоненты экстрацеллюлярного матрикса костного мозга способны оказывать влияние на становление и развитие острых сосудистых событий у пациентов с *Ph*-негативными миелопролиферативными новообразованиями. При этом прогностическим факторами возможного развития острых сосудистых событий следует считать пороговые значения окрашенной площади в костном мозге матриксной металлопротеиназы 9 – 69,1% или более с диагностической эффективностью 84,4%, фактора роста фибробластов 2 – 0,9% или более с диагностической эффективностью 71,9% и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 2 – 8,5% или менее с диагностической эффективностью 68,4%. Полагаем, что патологоанатом, получающий эти результаты, становится одной из ключевых фигур диагностического процесса, а врач-клиницист, вооруженный дополнительными данными о пациенте, сможет наметить подходы к эффективной профилактике развития грозных осложнений *Ph*-негативных миелопролиферативных новообразований в виде острых сосудистых событий и, тем самым, позитивно повлиять на динамику показателей выживаемости этого контингента больных.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него // Кардиология. 2019. Т. 59, № 5. С. 61–66. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10258
2. Силютин А.А., Матюхина Н.М., Лисина Е.Г. Спектр про- и антифибротических факторов в сыворотке у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Т. 10, № 4. С. 479–484. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-479-484.
3. Танана О.С., Сукманова И.А., Пономаренко И.В. Клиническое значение коллагена и матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным синдромом // Кардиология. 2017. Т. 57, №3S. С. 32–39. DOI: 10.18087/cardio.2400.
4. Genovese F., Goncalves I., Holm Nielsen S., Karsdal M. A., Edsfeldt A., Nilsson J., Shore A. C., Natali A., Khan F., Shami A. Plasma levels of PRO-C3, a type III collagen synthesis marker, are associated with arterial stiffness and increased risk of cardiovascular death // *Atherosclerosis*. 2024. №388. P. 117420. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117420.
5. Hintermair S., Zwickl-Traxler E., Pecherstorfer M., Singer J. Evaluation of vascular events in patients with myeloproliferative syndromes and mutations of either the januskinase-2 or calreticulin gene at the university hospital Krems from 2008 to 2015 // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, №9 (9). P. 8450–8462. DOI: 10.18632/oncotarget.23879.
6. Ko T., Nomura S., Yamada S., Fujita K., Fujita T., Satoh M., Oka C., Katoh M., Ito M., Katagiri M. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF- β -IGFBP7 axis // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, №1. P. 3275. DOI: 10.1038/s41467-022-30630-yf.
7. Kremastiotis G., Handa I., Jackson C., George S., Johnson J. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, №1. P. 23081. DOI: 10.1038/s41598-021-02508-4.
8. Leiva O., Xia Y., Siddiqui E., Hobbs G., Bangalore S. Outcomes of patients with myeloproliferative neoplasms admitted with myocardial infarction: insights from national inpatient sample // *JACC CardioOncol*. 2023. Vol. 5, №4. P. 457-468. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.014.
9. Naik M., Chatterjee S., Naik U. Fibroblast growth factor-2-induced endothelial cell migration is regulated by junctional adhesion molecule-A through its tyrosine phosphorylation and interaction with Afadin // *The FASEB Journal*. 2020. Vol. 34. P. 1-1. DOI: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.06430.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L., Jaffe E. S., Pileri S. A., Stein H., Thiele J. (Eds) WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition // IARC: Lyon. 2017. 585 P.

References

1. Belenkov YN, Privalova EV, Iusupova AO, Zhito AV. Markery fibroza sosudistoj stenki MMP-9 i TIMP-1 u pacientov s ishemicheskoj boleznju serdcza v sochetanii s saxarnym diabetom 2go tipa i bez nego [Markers of vascular wall fibrosis metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients

with ischemic heart disease with and without concomitant type-2 diabetes mellitus]. *Kardiologiya*. 2019;59(5):61-66. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10258. Russian.

2. Silyutina AA, Matyukhina NM, Lisina EG. Spekr pro- i antifibroticheskix faktorov v syvorotke u pacientov s xronicheskimi mieloproliferativnymi zabolovaniyami [Pro- and antifibrotic factors in the serum of patients with chronic myeloproliferative disorders]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. [Clinical oncohematology]. 2017;10(4):479–84. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-479-484. Russian.

3. Tanana OS, Sukmanova IA, Ponomarenko IV. Klinicheskoe znachenie kopeptina i matriksnyx metalloproteinaz u muzhchin s ostrym koronarnym sindromom [The clinical significance of copeptin and matrix metalloproteinases in men with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya*. 2017;57(3S):32-39. DOI: 10.18087/cardio.2400. Russian.

4. Genovese F, Goncalves I, Holm Nielsen S, Karsdal MA, Edsfeldt A, Nilsson J, Shore AC, Natali A, Khan F, Shami A. Plasma levels of PRO-C3, a type III collagen synthesis marker, are associated with arterial stiffness and increased risk of cardiovascular death. *Atherosclerosis*. 2024;388:117420. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117420.

5. Hintermair S, Zwickl-Traxler E, Pecherstorfer M, Singer J. Evaluation of vascular events in patients with myeloproliferative syndromes and mutations of either the januskinase-2 or calreticulin gene at the university hospital Krems from 2008 to 2015. *Oncotarget*. 2018;9(9):8450-8462. DOI: 10.18632/oncotarget.23879.

6. Ko T, Nomura S, Yamada S, Fujita K, Fujita T, Satoh M, Oka C, Katoh M, Ito M, Katagiri M. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF- β -IGFBP7 axis. *Nat Commun*. 2022;13(1):3275. DOI: 10.1038/s41467-022-30630-y.

7. Kremastiotis G, Handa I, Jackson C, George S, Johnson J. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):23081. DOI: 10.1038/s41598-021-02508-4.

8. Leiva O, Xia Y, Siddiqui E, Hobbs G, Bangalore S. Outcomes of patients with myeloproliferative neoplasms admitted with myocardial infarction: insights from national inpatient sample. *JACC CardioOncol*. 2023;5(4):457-468. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.014.

9. Naik M, Chatterjee S, Naik U. Fibroblast growth factor-2-induced endothelial cell migration is regulated by junctional adhesion molecule-A through its tyrosine phosphorylation and interaction with Afadin. *The FASEB J*

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition. IARC: Lyon 2017:585.

Библиографическая ссылка:

Гоголева Д.В., Сычугов Г.В., Казачков Е.Л. Показатели экспрессии компонентов экстрацеллюлярного матрикса костного мозга как предикторы острых сосудистых событий у пациентов с *Ph*-негативными миелопролиферативными новообразованиями // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-4/3-5.pdf> (дата обращения: 15.07.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-4-3-5. EDN QBCDOU*

Bibliographic reference:

Gogoleva DV, Sychugov GV, Kazachkov EL. Pokazateli jekspressii komponentov jekstracelljuljarnogo matriksa kostnogo mozga kak prediktory ostryh sosudistyh sobytij u pacientov s *Ph*-negativnymi mieloproliferativnymi novoobrazovanijami [Expression indicators of extracellular matrix components of bone marrow as predictors of acute vascular events in patients with *Ph*-negative myeloproliferative neoplasms]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2024 [cited 2024 Jul 15];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-4/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-4-3-5. EDN QBCDOU

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-4/e2024-4.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY