

Оценка мутационного статуса лейкоэмических клеток взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием методом высокопроизводительного секвенирования

А.В. Виноградов^{1,2}, С.В. Сазонов^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

³ ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

Резюме. Введение. Использование молекулярно-генетических технологий позволило принципиально улучшить понимание механизмов лейкогенеза. Тем не менее частота острых миелоидных лейкозов взрослых, при которых использование химиотерапии эффективно для индукции и поддержания стойкой молекулярной ремиссии, не превышает 30–40%. Цель исследования – провести профилирование мутационного статуса опухолевых клеток у взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием с использованием метода высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы. Исследовали пробы костного мозга 10 пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием, наблюдавшихся в Свердловском областном онкогематологическом центре в 2020–2023 годах. Средний возраст исследуемых составил 58,7 года. Детекцию транскриптов химерных генов *DEK-NUP214*, *RUNX1-RUNX1T1*, *MLLT3-MLL*, *BCR-ABL1*, *PML-RARA*, *CBFB-MYH11* осуществляли методом полимеразной цепной реакции, мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* – методом фрагментного анализа. Мутационный профиль 141 гена определяли методом высокопроизводительного секвенирования на автоматическом анализаторе MiSeqDX с использованием набора QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel.

Результаты. Патогенетически значимые генные мутации выявлены в лейкозных клетках всех включенных в исследование пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием. Среднее количество выявленных всеми использованными методами генетических аномалий в лейкозных клетках составило 3,6 на пробу, в том числе с использованием технологии NGS – 2,9 на пробу. В наибольшем числе проб выявлялись мутации в генах *DNMT3A* и *FLT3* (n=4), по три наблюдения – *IDH2*, *NPM1* и *RUNX1*, а также транслокация t(8;21)(q22;q22). Наибольшее значение исследование методом высокопроизводительного секвенирования имело при лейкозах с нормальным кариотипом и случайными хромосомными aberrациями, где в большинстве случаев удалось уточнить прогностическую стратификацию на основе анализа дополнительно выявленных генных мутаций. Стратификация случаев острого миелобластного лейкоза с созреванием со специфическими aberrациями, ассоциированными с благоприятным (n=3) либо неблагоприятным (n=1) прогнозом, а также инсерциями *NPM1* в сочетании с дупликациями *FLT3* (n=2) оставалась неизменной, несмотря на обнаружение дополнительных генных мутаций.

Заключение. Таким образом, пациенты с острым миелобластным лейкозом с созреванием, имеющие различные мутационные профили, являются потенциальными кандидатами на дифференцированные методы лечения, которые варьируют от стандартной химиотерапии и трансплантации костного мозга до включения в клинические исследования таргетных препаратов.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз с созреванием, высокопроизводительное секвенирование, генные мутации, возраст

Для корреспонденции: Александр Владимирович Виноградов. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

Для цитирования: Виноградов А.В., Сазонов С.В. Оценка мутационного статуса лейкоэмических клеток взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием методом высокопроизводительного секвенирования. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):31–36. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.31–36.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 04.06.2024. Получена после рецензирования 22.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Assessment of the mutational status of leukemia cells in adult patients with acute myeloblastic leukemia with maturation using high-throughput sequencing

A.V. Vinogradov^{1,2}, S.V. Sazonov^{1,3}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

Abstract. Introduction. The use of molecular genetic technologies has broadened the understanding of pathogenic mechanisms of leukemia. However, the incidence of acute myeloid leukemia in adult patients, when chemotherapy is effective for induction and maintenance of continuous molecular remission, does not exceed 30–40%. We aimed to assess the mutational status of leukemic cells in adult patients with acute myeloblastic leukemia with maturation using high-throughput sequencing.

Materials and methods. We examined bone marrow samples of 10 patients with acute myeloblastic leukemia with maturation being under medical observation at Sverdlovsk Regional Hematology Center in 2020–2023. The average age of the subjects was 58.7 years old. The detection of chimeric genes *DEK-NUP214*, *RUNX1-RUNXIT1*, *MLL3-MLL*, *BCR-ABL1*, *PML-RARA*, and *CBFB-MYH11* was performed using polymerase chain reaction technique. The mutations in *FLT3* and *NPM1* were detected with fragment analysis. The mutation profile of 141 genes was determined with high-throughput sequencing on an automatic MiSeqDx analyzer using the QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel.

Results. Pathologically significant gene mutations were detected in leukemia cells of all subjects. The average number of genetic abnormalities found in leukemia cells with all the methods used was 3.6 per sample, with high-throughput sequencing showing 2.9 per sample. Mutations in *DNMT3A* and *FLT3* were observed in the largest number of samples (n=4), whereas those in *IDH2*, *NPM1*, and *RUNX1*, as well as translocation t(8;21)(q22;q22) were found in 3 samples each. The implementation of high-throughput sequencing was of the greatest importance in acute myeloblastic leukemia with maturation with a normal karyotype and random chromosomal aberrations, where in most cases, it was possible to clarify the prognostic stratification based on the analysis of additionally identified gene mutations. The stratification of acute myeloblastic leukemia with maturation with specific anomalies associated with a favorable (n=3) or unfavorable (n=1) prognosis, as well as *NPM1* insertions in combination with *FLT3* duplications (n=2) remained unchanged although we detected pathologically significant gene mutations using high-throughput sequencing method.

Conclusion. Patients with acute myeloblastic leukemia with maturation with different mutational profiles are potential candidates for differentiated treatments ranging from standard chemotherapy and bone marrow transplantation to targeted drug therapies under clinical trials.

Keywords: acute myeloblastic leukemia with maturation, high-throughput sequencing, gene mutations, age

Corresponding author: Alexander V. Vinogradov. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

For citation: Vinogradov A.V., Sazonov S.V. Assessment of the mutational status of leukemia cells in adult patients with acute myeloblastic leukemia with maturation using high-throughput sequencing. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):31–36 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.31–36.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 04.06.2024. **Received in revised form** 22.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей системы крови, которые характеризуются первичным заселением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными опухолевыми клетками, экспрессирующими миелоидные антигены, и инфильтрацией ими разных органов с клинико-лабораторными проявлениями синдрома костномозговой недостаточности. Частота выявления ОМЛ составляет 3–5 случаев на 100 000 взрослых, однако увеличивается до 15–20 случаев на 100 000 в возрасте старше 60 лет и вносит

существенный вклад в заболеваемость и смертность. Установлено, что ОМЛ возникает из лейкозных стволовых клеток (ЛСК), которые являются основоположниками клона бластов. Мутации, приобретенные ЛСК с течением времени, могут привести к клональной экспансии в костном мозге при отсутствии каких-либо клинических проявлений, что характеризуется как клональный гемопоэз. В последующем эти клетки могут приобретать дополнительные мутации, трансформирующие их в злокачественные, что приводит к развитию ОМЛ. Последовательное приобретение мутаций на разных этапах заболевания, в том числе

на доклинической стадии, обуславливает значительную клональную гетерогенность ОМЛ у большинства взрослых [1–3].

Цель исследования – провести профилирование мутационного статуса опухолевых клеток у пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием с использованием метода высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы

Работа представляет собой ретроспективное исследование. Проведен анализ вариантов генетических повреждений в зависимости от морфологического подтипа лейкоза. Всего за период с 2020 по 2023 год в Свердловский областной гематологический центр госпитализировано 24 пациента, страдающих ОМЛ, которым проводилась молекулярно-генетическая диагностика с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing NGS). Из них были отобраны 10 пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием (ОМЛ М2), которым в полном объеме выполнены цитологический анализ крови и костного мозга, цитохимическое, иммунофенотипическое и цитогенетическое исследование [4]. Все пациенты перед исследованием подписывали добровольное информированное согласие. Средний возраст исследуемых (семь женщин и трое мужчин) составил 58,7 года.

Молекулярно-генетическое исследование включало определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) транскриптов химерных генов $t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214$, $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$, $t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-MLL$, $t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1$, $t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA$, $inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11$. Методом фрагментного анализа осуществляли детекцию внутренних tandemных дупликаций и нуклеотидных замен

в позиции D835, кодирующей последовательности тирозинкиназного домена в гене *FLT3*, инсерций в гене *NPM1* [4–6]. Выявление мутаций в 141 гене осуществляли методом NGS на автоматическом анализаторе MiSeqDX (Illumina, США) с использованием диагностической панели QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel (Qiagen, США). Клиническую значимость обнаруженных генных мутаций оценивали согласно классификации AMP/ACMG/ASCO/CAP для соматических вариантов [7].

Все этапы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Института медицинских клеточных технологий (протокол заседания № 2/15 от 17.07.2015).

Статистическую обработку результатов проводили, исходя из гипотезы о биномиальном распределении генетических событий, рассчитывали математическое ожидание и доверительные интервалы (ДИ) на основе оценки параметров с вероятностью 95%.

Результаты

Наиболее частым вариантом цитогенетических аномалий в исследуемой группе пациентов были специфические хромосомные мутации, ассоциированные с благоприятным прогнозом ОМЛ ($n=3$, 30,0%, при 95% ДИ от 10,8% до 60,3%). Во всех наблюдениях они были представлены транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ (рис.), при этом методом ПЦР был выявлен транскрипт химерного гена *RUNX1-RUNX1T1*, средний уровень его относительной экспрессии соответствовал 568,0%. Диплоидный кариотип лейкозных клеток определялся в пяти случаях (50,0%, при 95% ДИ от 23,7% до 76,3%). Также выявлено по одному случаю ОМЛ М2 со специфической транслокацией $t(9;22)(q34;q11.2)$ и неспецифическими количественными хромосомными aberrациями +11 и +mar (по 10,0%, при 95% ДИ от 1,8% до 40,4%). В образце с транслокацией $t(9;22)$

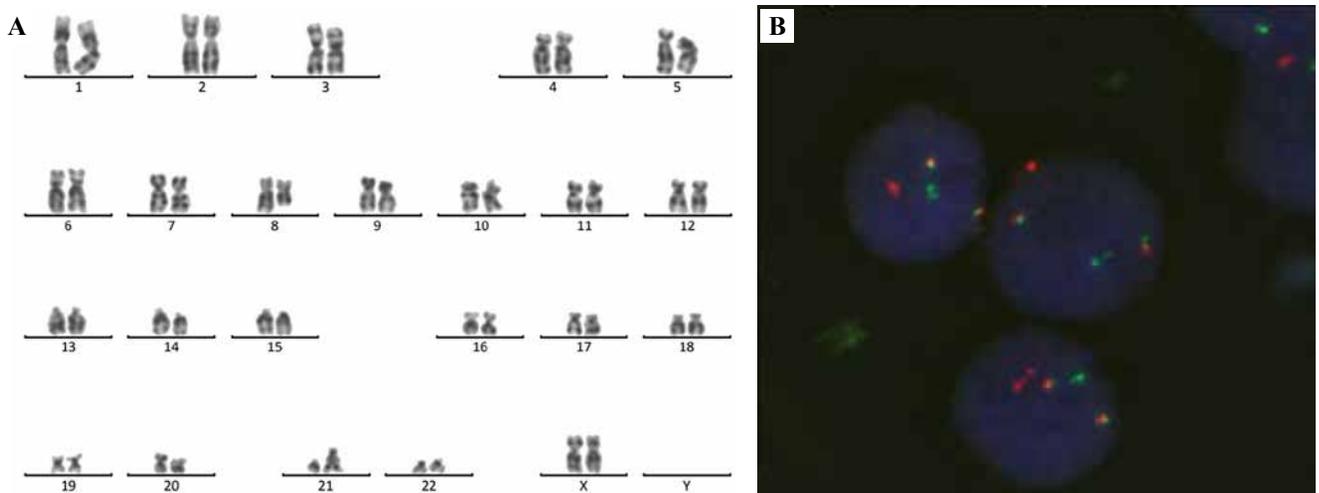


Рис. Цитогенетическая детекция транслокации $t(8;21)(q22;q22)$ методами G-banding (А) и FISH (В)

Fig. Translocation $t(8;21)(q22;q22)$ cytogenetic detection using G-banding (А) and FISH (В)

(q34;q11.2) обнаруживался транскрипт химерного гена *BCR-ABL1*, уровень его относительной экспрессии составлял 21,9%.

Методом фрагментного анализа в четырех случаях (40,0%, при 95% ДИ от 16,8% до 68,7%) обнаруживались мутации в гене *FLT3*. Наряду с *FLT3 ITD* в трех образцах выявлены инсерции в гене *NPM1*. Средние уровни аллельной нагрузки при этом составили 0,60 для мутантного *FLT3* и 0,80 для *NPM1*, соответственно.

Значимые для онкогенеза ОМЛ генные мутации были выявлены методом высокопроизводительного секвенирования во всех пробах. Среднее количество выявленных генных мутаций составило $2,9 \pm 0,9$ на исследованный образец. Среднее количество генных мутаций у пациентов с нормальным кариотипом составило $4,0 \pm 1,1$, у пациентов со специфическими хромосомными транслокациями $t(8;21)(q22;q22)$ и $t(9;22)(q34;q11.2)$ – $1,5 \pm 0,6$. В наибольшем числе проб методом NGS выявлялись мутации в генах *FLT3* и *DNMT3A* ($n=4$), по три наблюдения – мутации в генах *RUNX1*, *IDH2* и *NPM1*, по два – *ASXL1*, *TET2*, *SRSF*. Мутации в генах *CEBPA*, *NRAS*, *WT1*, *CHEK2*, *BCOR*, *ATM* встречались в единичных пробах.

В целом, среднее количество генетических аномалий, выявленных всеми использованными методами, составило $3,6 \pm 0,7$ на пробу. Оно было минимальным при ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ и дупликацией с. 1934dupG в гене *ASXL1* и ОМЛ с диплоидией и генными мутациями *IDH2* с. 515G>A и *RUNX1* с.614-1 G>C, возраст пациентов составил 18 и 48 лет, соответственно. В обоих случаях указанные мутации приводили к трансляции усеченной полипептидной цепи. Максимальное количество генетических аномалий ($n=5$) определялось у трех пациентов в возрасте 58, 69 и 80 лет. В первом случае они были представлены количественными аномалиями кариотипа +11, +mar в сочетании с мутациями в генах *DNMT3A*, *IDH2* и *SRSF*. Во втором и третьем случаях при нормальном кариотипе blastов определялось по пять мутаций в генах *DNMT3A*, *FLT3*, *NPM1*, *TET2*, *WT1* и *ASXL1*, *CEBPA*, *IDH2*, *RUNX1*, *SRSF*. Другими словами, у пациентов со специфическими хромосомными транслокациями $t(8;21)(q22;q22)$ и $t(9;22)(q34;q11.2)$ среднее количество генетических поломок, выявленных всеми использованными методами, составило $2,8 \pm 0,5$ на пробу, что может свидетельствовать в пользу того, что в данной подгруппе для развития ОМЛ необходимо меньшее число молекулярных событий.

Выявленные комбинации генных и хромосомных мутаций имели некоторую специфику в разных подгруппах ОМЛ. Так, при ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ в каждой из исследованных проб определялись различные генные мутации, в том числе *NRAS* с.34 G>A, *ASXL1* с.1934 dupG и трансверсия *RUNX1* с.1184 C>A в сочетании с *FLT3 ITD* (по одному наблюдению). При ОМЛ с диплоидией, как правило, одновременно выявлялись мутации в генах транскрипционных факторов и эпигенетических регуляторов: *RUNX1* в сочетании с *IDH2*,

RUNX1 и *CEBPA* в сочетании с *ASXL1* и *IDH2*, *FLT3* в сочетании с *NPM1*, *DNMT3A* и/или *TET2*. Мутации других классов встречались реже.

Обсуждение

Использование технологий секвенирования позволило принципиально улучшить понимание молекулярных основ лейкомогенеза, однако частота ОМЛ у взрослых, при которой использование химиотерапии эффективно для индукции и поддержания устойчивой ремиссии, не превышает 30–40% [8–10]. Соответственно, наиболее оптимальной лечебной стратегией для большинства пациентов является аллогенная трансплантация костного мозга. Применение таргетных лекарственных препаратов в сочетании с трансплантацией или в монорежиме у пациентов, имеющих к ней противопоказания, является активно исследуемой терапевтической опцией, напрямую связанной с генотипированием ОМЛ [11–13].

В представленном исследовании среднее количество выявленных генетических аномалий составило 3,6 на пробу, из них с использованием технологии NGS – 2,9 на пробу. У пациентов с нормальным кариотипом дополнительно определялось от двух до пяти генных мутаций, что позволило уточнить у них прогноз, хотя это не предусмотрено действующими федеральными клиническими рекомендациями для ОМЛ, в основу которых положены прогностические критерии European LeukemiaNet 2017 [14]. При этом в 2022 году группой международных экспертов были предложены новая классификация и прогностическая модель ОМЛ, включающие дополнительные генетические подгруппы, часть из которых является составными. Соответственно, при оценке вариантов исходов ОМЛ предусматривается интерпретация данных, полученных в том числе методом NGS, с использованием онлайн-калькулятора [1, 15].

В соответствии с моделью [15] у шести пациентов из исследуемой выборки, несмотря на выявление методом NGS генных мутаций, прогноз оставался неизменным: в трех случаях благоприятным, в двух промежуточным, в одном неблагоприятным. В одном наблюдении при ОМЛ M2 с хромосомными aberrациями +11, +mar и трех наблюдениях с нормальным кариотипом в blastах обнаруживались дополнительные мутации, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом. Соответственно, прогноз заболевания менялся с промежуточного на неблагоприятный. Таким образом, лишь в четырех случаях (40,0%, при 95% ДИ от 23,7% до 76,3%) исследование мутационного профиля методом NGS позволило скорректировать оценку прогноза ОМЛ.

Цитогенетические исследования и молекулярное типирование конкретных генетических панелей при ОМЛ до настоящего времени являются наиболее распространенными методами, которые широко используются в практической онкогематологии. Тем не менее

применение NGS, которое, вероятно, в ближайшее время станет рутинным диагностическим тестом, будет не столько потенциальной заменой, сколько дополнительной опцией к морфологическим, цитогенетическим и ПЦР-тестам, обеспечивающей комплексное типирование ОМЛ. Соответственно, пациенты, имеющие уточненные профили генных мутаций, являются потенциальными кандидатами на специфические методы лечения, которые могут варьировать от стандартной химиотерапии и трансплантации костного мозга до включения в клинические исследования новых таргетных препаратов [12–15].

Заключение

Патогенетически значимые генные мутации выявлены методом высокопроизводительного секвенирования во всех пробах аспиратов костного мозга пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием. Среднее количество выявленных в опухолевых клетках генетических аномалий составило 3,6 на пробу, в том числе с использованием технологии секвенирования – 2,9 на пробу.

Наибольшее клиническое значение применение секвенирования имело при лейкозах с нормальным кариотипом blastov и случайными хромосомными aberrациями, при которых на основе анализа дополнительно выявленных генных мутаций был уточнен прогноз заболевания. Напротив, при остром миелобластном лейкозе с созреванием, ассоциированном со специфическими хромосомными аномалиями, а также мутациями в гене *NPM1* в сочетании с дупликациями *FLT3* прогноз не изменялся, несмотря на выявление в пробах дополнительных мутаций.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

Сбор и обработка материала – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.
Написание текста – А.В. Виноградов.

Редактирование – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Collected the data and performed the analysis – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Wrote the paper – A.V. Vinogradov.

Edited the manuscript – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
2. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(17):3257–66. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.024.
3. Tuval A, Shlush LI. Evolutionary trajectory of leukemic clones and its clinical implications. *Haematologica*. 2019;104(5):872–80. DOI: 10.3324/haematol.2018.195289.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM 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.
5. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г., Капитонова М.Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):32–36. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.
Vinogradov AV, Rezaykin AV, Sazonov SV, Sergeev AG, Kapitonova MYu. Molecular genetic analysis of *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* mutations in acute myeloid leukemia patients 45–60 years old. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):32–36 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.
6. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):129–143. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-43.
Tsaur GA, Olshanskaya YuV, Obukhova TN, Sudarikov AB, Lazareva OV, Gindina TL. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology*. 2023;68(1):129–143 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143.
7. Спектор М.А., Ясько Л.А., Друй А.Е. Интерпретация соматических генетических вариантов, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК, на примере онкологических заболеваний детского возраста. *Медицинская генетика*. 2021;20(3):3–25. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.3-25.
Spektor MA, Yasko LA, Druy AE. The interpretation of somatic genetic variants identified with high-throughput sequencing of DNA from pediatric solid tumors. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2021;20(3):3–25 (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.3-25.
8. El-Shaqnqery HE, Mohamed RH, Sayed AA. Mitochondrial effects on seeds of cancer survival in leukemia. *Front Oncol*. 2021;11:745924. DOI: 10.3389/fonc.2021.745924.
9. Pasquer H, Tostain M, Kaci N, Roux B, Benajiba L. Descriptive and functional genomics in acute myeloid leukemia (AML): paving the road for a cure. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):748. DOI: 10.3390/cancers13040748.
10. Raimondi V, Ciotti G, Gottardi M, Ciccarese F. 2-hydroxyglutarate in acute myeloid leukemia: a journey from pathogenesis to therapies. *Biomedicines*. 2022;10(6):1359. DOI: 10.3390/biomedicines10061359.

11. *Виноградов А.В., Изотов Д.В., Резайкин А.В., Анисимова И.В., Константинова Т.С., Кудряшова А.В. и др.* Опыт генодиагностики и лечения острого миеломонобластного лейкоза у больной молодого возраста с применением двойной гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Гены и клетки. 2020;15(4):70–74. DOI: 10.23868/202012012. *Vinogradov AV, Izotov DV, Rezaykin AV, Anisimova IV, Konstantinova TS, Kudryasova AV et al.* Genetic diagnostics and treatment of young adult acute myelomonoblastic leukemia patient using double haploidentical bone marrow transplantation. *Genes & Cells*. 2020;15(4):70–74 (In Russ.). DOI: 10.23868/202012012.
12. *Cazzola M, Sehn LH.* Developing a classification of hematologic neoplasms in the era of precision medicine. *Blood*. 2022;140(11):1193–9. DOI: 10.1182/blood.2022015849.
13. *Vinogradov AV, Litvinova DV, Konstantinova TS, Sveshnikova JV, Shchetinin EV, Bobryshev DV et al.* Experience with high-throughput sequencing, bone marrow transplantation and targeted therapy for acute myeloid leukemia with a poor prognosis. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(2):208–11. DOI: 10.14300mnnc.2022.17052.
14. *Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
15. *Tazi Y, Arango-Ossa JE, Zhou Y, Bernard E, Thomas I, Gilkes A et al.* Unified classification and risk-stratification in Acute Myeloid Leukemia. *Nat Commun*. 2022;13(1):4622. DOI: 10.1038/s41467-022-32103-8.

Информация об авторах

Александр Владимирович Виноградов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии Уральского государственного медицинского университета, врач-гематолог отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Свердловской областной клинической больницы № 1.

Сергей Владимирович Сазонов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии Уральского государственного медицинского университета, заместитель директора по науке Института медицинских клеточных технологий.

Author information

Aleksander V. Vinogradov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Ural State Medical University; Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. <https://orcid.org/0000-0002-2033-3422>

Sergey V. Sazonov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Ural State Medical University; Deputy Head of Institute of Medical Cell Technologies. <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>