

СТРУКТУРА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕЛЕЦИИ 13q14 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Обухова Т.Н.^{1*}, Кислова М.И.², Никитин Е.А.^{2,3}, Кислицына М.А.¹, Бидерман Б.В.¹, Тагирова М.К.⁴, Судариков А.Б.¹, Птушкин В.В.^{2,3}, Савченко В.Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Делеция 13q14 является самым частым хромосомным нарушением при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и как единственная абберация определяет благоприятный прогноз заболевания. По размеру утраченного хромосомного материала определены два типа делеции 13q14: короткая (I тип) с вовлечением сегмента D13S319, содержащего гены *MIR15A/MIR16-1* и *DLEU1*, и длинная (II тип), захватывающая центромерный участок 13q14 с вовлечением гена *RB1*.

Цель — оценить прогностическое значение разных вариантов делеции 13q14 при ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включены две выборки больных ХЛЛ. Выборка 1 включала 256 больных, которым до начала иммунохимиотерапии выполнено FISH-исследование с ДНК-зондами на наличие делеций 13q14/D13S319, 11q23/ATM, 17p13/TP53 и трисомии 12. 101 больному с выявленной делецией 13q14/D13S319 проведен FISH-анализ с ДНК-зондом к локусу гена *RB1* для определения ее размера (тип I или тип II). Выборка 2 включала 28 больных, обследованных на разных этапах заболевания, с выявленной при FISH-исследовании делецией 13q14, у которых структуру нарушений 13q изучали с помощью комбинации методов стандартной и молекулярной цитогенетики (mFISH, mBAND, arrayCGH).

Результаты. В выборке 1 хромосомные нарушения выявлены у 75 % больных: делеция 13q — у 52 % (изолированная — 36 % всех случаев и 48 % случаев с делецией), делеция 11q — 19 %, +12–13 %, делеция 17p — 6 %. Делеция 13q14 I типа определена у 56 %, II — у 44 % больных. Выявлена ассоциация делеции II типа с наличием делеции 11q ($p = 0,05$). Изолированные делеции I и II типа выявлены в 61 и 39 % соответственно. Биаллельная делеция — у 12,7 % больных с делецией 13q. Получены значимые различия общей выживаемости (ОВ) в группах больных с изолированной делецией 13q14 I и II типа: медиана ОВ в группе с делецией I типа не была достигнута, в группе с делецией II типа она составила 67,5 месяца, $p = 0,05$. В выборке 2 при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) структурные нарушения хромосомы 13 определены в 50 % случаев: делеция 13q — в 11 случаях; транслокации с вовлечением 13q14 — в 6 случаях. Из 5 случаев с биаллельной делецией, обнаруженной методом FISH, при СЦИ делеция 13q14 определена у 2 больных, причем только в одном аллеле.

Заключение. Делеция 13q14 является цитогенетическим фактором благоприятного прогноза ХЛЛ, но ее структура неоднородна. Потеря гена-супрессора опухоли *RB1* (делеция II типа) негативно влияет на ОВ больных на иммунохимиотерапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, FISH, делеция 13q14, ген *RB1*, стандартное цитогенетическое исследование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Обухова Т.Н., Кислова М.И., Никитин Е.А., Кислицына М.А., Бидерман Б.В., Тагирова М.К., Судариков А.Б., Птушкин В.В., Савченко В.Г. Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(1): 75–89. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89>

STRUCTURE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF 13q14 DELETION IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Obukhova T.N.^{1*}, Kislova M.I.², Nikitin E.A.^{2,3}, Kislitsyna M.A.¹, Biderman B.V.¹, Tagirova M.K.⁴, Sudarikov A.B.¹, Ptushkin V.V.^{2,3}, Savchenko V.G.¹

¹National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²S.P. Botkin's City Clinical Hospital, 125284, Moscow, Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

⁴National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, 117198, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. 13q14 deletion is the most common chromosomal abnormality in chronic lymphocytic leukemia (CLL), and as the sole abnormality determines the most favorable prognosis of the disease. Using molecular genetic methods two subtypes of 13q14 deletion were identified based on the size of the lost chromosomal material: small (type I) with the involvement of the D13S319 segment containing *MIR15A/MIR16-1* and *DLEU1* genes and large (type II) containing centromeric region of 13q14 involving *RB1* gene. Data on the impact of type I and II deletions on the course of CLL are controversial.

Aim — to evaluate the prognostic significance of different variants of 13q14 deletion in CLL.

Patients and methods. The study enrolled two cohorts of CLL patients. Cohort 1: 256 patients who were studied by FISH with DNA probes for detection of 13q14/D13S319, 11q23/ATM, 17p13/TP53 deletions, and trisomy 12 before immunochemotherapy. 101 patients with identified 13q14/D13S319 deletion were analyzed with a DNA probe for *RB1* locus for determination of deletion size (type I or type II). Cohort 2: 28 patients at different stages of the disease with deletion 13q14 detected by FISH were studied by using combination of standard and molecular cytogenetic methods (mFISH, mBAND, arrayCGH) to clarify the structure of 13q abnormalities.

Results. In Cohort 1 chromosomal aberrations were detected in 75 % of patients: 13q deletion — 52 % (isolated — 36 % of all cases and 48 % of cases with deletion), 11q deletion — 19 %, +12 — 13 %, 17p deletion — 6 %. 13q14 deletion type I was detected in 56 %, type II — in 44 % of patients. Type II deletion correlated with the presence of 11q deletion ($p = 0.05$). Isolated deletions of type I and II were found in 61 and 39 %, respectively. Biallelic deletion was identified in 12.7 % of patients with 13q deletion. Statistically significant differences in OS were obtained in type I and II groups of patients with isolated 13q14 deletions: median OS was not reached and made 67.5 months, respectively, $p = 0.05$. In Cohort 2 structural abnormalities of chromosome 13 by conventional cytogenetic analysis (CCA) were identified in 50 % of cases: 13q deletion — 11 cases; translocations involving 13q14 — 6 cases. In 5 cases with biallelic deletion identified by FISH, 13q14 deletion by CCA was detected in two patients, and only in one allele.

Conclusion. In general, 13q14 deletion is a cytogenetic factor of favorable prognosis for CLL but its structure is heterogeneous. Loss of tumor suppressor *RB1* (type II deletion) negatively affects OS in patients treated with immunochemotherapy.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, FISH, 13q14 deletion, *RB1*, chromosome banding analysis (CBA)

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Obukhova T.N., Kislova M.I., Nikitin E.A., Kislitsyna M.A., Biderman B.V., Tagirova M.K., Sudarikov A.B., Ptushkin V.V., Savchenko V.G. Structure and prognostic significance of 13q14 deletion in chronic lymphocytic leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2022; 67(1): 75–89 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89>

Введение

Хромосомные aberrации являются важнейшими факторами прогноза при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) с использованием ДНК-зондов для выявления устойчиво повторяющихся нарушений кариотипа у больных ХЛЛ позволяет обнаружить аномалии хромосом в 80% случаев [1]. Наиболее часто встречающимися хромосомными aberrациями являются делеция 13q14 — 50–57% случаев (в качестве единственной aberrации — около 35% всех случаев ХЛЛ), делеция 11q22/*ATM* — 12–18%, трисомия хромосомы 12–13–16%, делеция 17p13/*TP53* — 7% [2–4]. Эти хромосомные нарушения у каждого отдельного больного могут быть как изолированными, так и сочетаться друг с другом. В 2000 г. Н. Döhner и соавт. [4] предложили иерархическую прогностическую модель ХЛЛ на основании анализа общей выживаемости (ОВ) больных с характерными хромосомными aberrациями, выявленными при FISH. Медиана ОВ в группе с делецией 17p13 составила 32 мес., с делецией 11q22–79 мес., с трисомией 12–114 мес., без выявленных aberrаций — 111 мес., с изолированной делецией 13q14–133 мес. [2]. Эта прогностическая модель прошла валидационные испытания в различных исследовательских группах [7, 8]. Таким образом, делеция 13q14 является самым распространенным при ХЛЛ хромосомным нарушением и в качестве единственного нарушения кариотипа определяет наиболее благоприятный прогноз заболевания, но ее структура неоднородна [4–6].

Делеция 13q14 в большинстве случаев является моноаллельной, у 5% больных определяется биаллельная делеция [4]. При ХЛЛ структурные нарушения с вовлечением региона 13q14 представлены делециями различной длины (от субмикроскопической до почти полного отсутствия длинного плеча хромосомы 13) или транслокациями с делециями [9]. Регион 13q14 определен как минимальный участок делеции [10–15], и именно в нем ведется поиск генов опухолевой супрессии, участвующих в патогенезе ХЛЛ. Множество генов рассматривалось в качестве кандидатных, однако наиболее вероятными являются гены *DLEU1*, *DLEU2*, *DLEU7*, *RBI*, *MIR15A* и *MIR16-1* [10–13, 16, 17].

Делеция 13q14 обычно ассоциирована с потерей расположенных в минимальном регионе делеции генов *DLEU1* и *DLEU2*, обуславливающих синтез длинных некодирующих РНК. Однако связь данных эпигенетических регуляторов с патогенезом ХЛЛ не доказана [18]. Также минимальный участок делеции 13q при ХЛЛ включает в себя кластеры микроРНК *MIR15A* и *MIR16-1*, которые являются супрессорами экспрессии гена В-клеточной лимфомы 2 (*BCL2*), регулирующего апоптоз [19]. В нормальных клетках miR15a и miR16-1

на посттранскрипционном уровне оказывают супрессивное влияние на экспрессию ключевых регуляторов апоптоза и клеточного цикла. Представление о том, что уровни экспрессии *MIR15A/MIR16-1* и *BCL2* обратно коррелируют при ХЛЛ, и что подавление *MIR15A/MIR16-1* приводит к увеличению экспрессии *BCL2* с последующим ингибированием апоптоза, привело к идентификации *BCL2* в качестве основной мишени для *MIR15A/MIR16-1* [20–23]. Тем не менее, *MIR15A* и *MIR16-1* не являются генами, неизменно вовлекаемыми в делецию 13q14, и несмотря на то, что их экспрессия снижена у некоторого числа больных, точная корреляция с протяженностью deletированного участка не установлена [3]. В делецию также может быть вовлечен ген *DLEU7*, активирующий сигнальный путь NF-κB, играющий важную роль в убиквитин-зависимом протеолизе. Делеция данного участка ассоциирована с риском развития семейных случаев ХЛЛ [10, 11]. Кроме того, большие потери в регионе 13q14 могут включать ген-супрессор опухолевого роста *RBI* [3, 17, 24, 25].

В исследовании Р. Ouillette и соавт. [25] с помощью регрессионного анализа оценены отношения рисков ОВ больных ХЛЛ с делецией 13q14 в группах, дихотомизированных по физическому расположению центромерной и теломерной точек разрыва в делециях, фактически идентифицированных в этой когорте. Самый высокий показатель отношения рисков наблюдался, если центромерная точка разрыва находилась максимально близко к локусу *RBI*. Функции *RBI* в контроле клеточного цикла и хромосомной нестабильности в опухолевых клетках хорошо изучены. Исходя из этого, авторы [25] предложили классификацию делеции 13q14 при ХЛЛ по статусу локуса *RBI*: короткая (I тип) — с вовлечением сегмента D13S319, содержащего последовательности генов *MIR15A/MIR16-1*, *DLEU1*, и длинная (II тип) — захватывающая более центромерный участок 13q14 с вовлечением гена *RBI*. В этом и ряде других исследований было показано, что делеции II типа связаны с более коротким временем до начала терапии и худшей ОВ в сравнении с группой больных с делецией I типа [17, 24–28].

Цель настоящей работы — оценить прогностическое значение разных вариантов делеции 13q14 при ХЛЛ.

Материалы и методы

В исследование включено 284 больных ХЛЛ. Диагноз ХЛЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями международной рабочей группы по ХЛЛ [29]. Стадии заболевания определяли по системе Binet [30]. Цитогенетические исследования проводили в двух выборках больных.

Выборку 1 составили 256 больных (153 мужчины и 103 женщины) в возрасте от 33 до 83 лет (медиана

на — 61 год), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ГКБ им. С. П. Боткина с 2008 по 2019 гг. (медиана срока наблюдения — 50,9 мес.) и получавших иммунохимиотерапию, включавшую антитела к CD20, флударабин и алкилирующие препараты, которым до начала лечения выполнено FISH-исследование на наличие делеций 13q14 (13q), 11q22–23/ATM (11q), 17p13/TP53 (17p) и трисомии 12. Больные были распределены по стадиям следующим образом: А — 24 (9,4%), В — 177 (69,1%), С — 48 (18,8%), у 7 больных стадия не была известна. Вариант без мутаций *VH*-генов был выявлен у 130 (68,8%) из 189 больных, которым выполнялось исследование. Концентрация β 2-микроглобулина > 3,5 мг/л была определена у 160 (71,1%) из 224 больных. В данной выборке проводили ассоциацию делеций 13q14 I и II типа с другими хро-

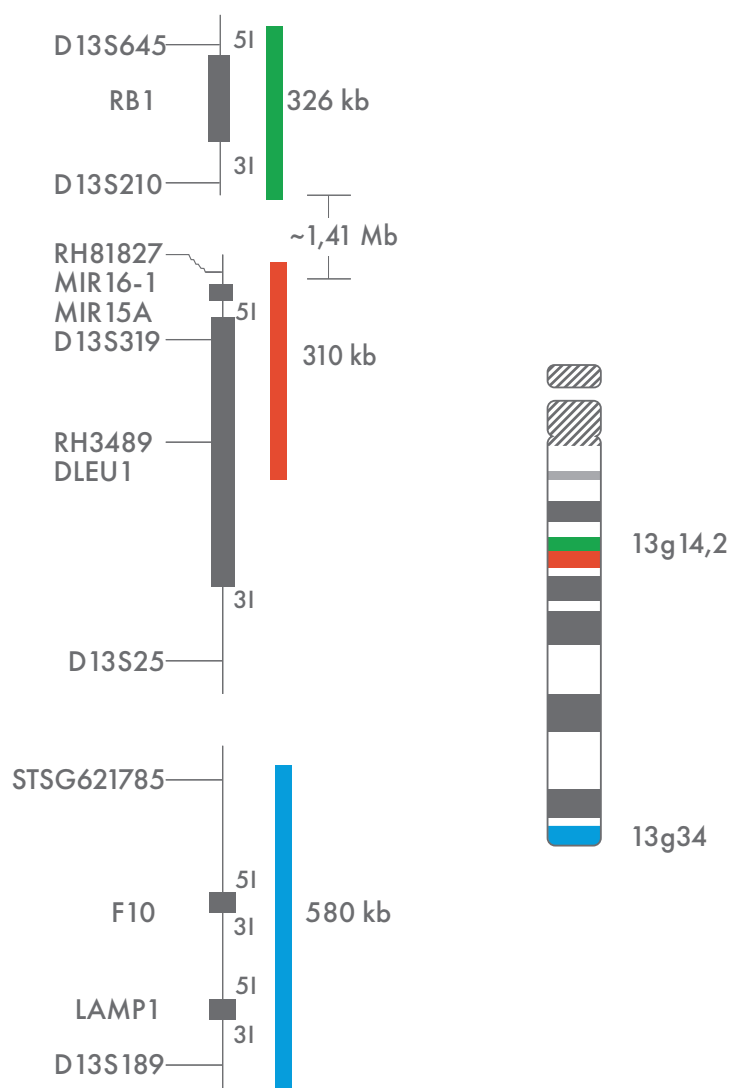


Рисунок 1. FISH. Схема пробы XL RB1/DLEU/LAMP (Metasystems, Германия). ДНК-зонд, меченый флюорохромом зеленого цвета, гибридизуется с локусом гена *RB1*, оранжевого — с хромосомным сегментом D13S319 (*DLEU1*, *MIR15A/MIR16-1*) в регионе 13q14.2, голубого — с теломерным регионом 13q34

Figure 1. FISH. XL RB1/DLEU/LAMP probe scheme (Metasystems, Germany). DNA green-labeled probe hybridizing to the *RB1* gene region, an orange-labeled probe hybridizing to D13S319 segment (*DLEU1*/*MIR15A/MIR16-1*) at 13q14.2, an aqua-labeled probe hybridizing to the telomeric region at 13q34

мосомными нарушениями, клиническими и лабораторными параметрами и оценку показателей выживаемости больных. Медиана наблюдения — 48 мес.

Выборка 2 была сформирована с целью изучения структуры нарушений 13q при ХЛЛ с помощью комбинации методов стандартной и молекулярной цитогенетики. В нее были включены 28 больных, у которых имелись сведения о результатах стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) G-дифференциально окрашенных хромосом и с наличием делеции 13q14 по результатам FISH-исследования. 12 больным цитогенетическое исследование выполнено до начала лечения, 16 — при рецидиве/прогрессии заболевания.

FISH-исследование интерфазных ядер мононуклеаров крови на наличие делеций 13q, 11q, 17p и трисомии 12 с использованием ДНК-пробы Vysis CLL FISH Probe Kit (Abbott Molecular, США) выполнено всем больным, включенным в исследование.

В выборке 1 из случаев с выявленной делецией 13q для определения ее длины 101 больному выполнено дополнительное FISH-исследование мононуклеаров крови с трехцветной пробой XL RB1/DLEU/LAMP (MetaSystems, Германия), включающей ДНК-зонды к локусу гена *RB1*, локусу генов *MIR15A/MIR16-1* и *DLEU1* и теломерному участку хромосомы 13 — q34 (рис. 1). 14 больным из выборки 2, у которых делеция 13q не определялась при стандартном кариотипировании, выполнено дополнительное FISH-исследование с этой пробой мононуклеаров крови, а также интерфазных ядер и метафазных пластинок культивированных клеток.

Гибридизацию проводили в соответствии с инструкциями производителей. I тип интерстициальной делеции 13q14 (короткая делеция) определяли при отсутствии сегмента D13S319 (*DLEU1*, *MIR15a/16-1*), сохранение локуса гена *RB1* и теломерного сегмента 13q34; II тип (длинная делеция) — при отсутствии сегмента D13S319 и локуса гена *RB1*, но сохранении сегмента 13q34.

Для выполнения СЦИ клетки периферической крови 28 больных (группа 2) культивировали с добавлением иммуностимулятора CpG-олигонуклеотида DSP30 (2 мкмоль) (TIBMolBiol, Германия) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) (100 ед./мл) (DSP30 и ИЛ-2) в течение 72 ч, последние 17 ч в присутствии коллемеда (0,15 мкг/мл). Приготовление и окрашивание препаратов хромосом проводили по стандартной методике.

Методы многоцветной FISH (mFISH) и многоцветной идентификации хромосомных сегментов (mBAND). У 7 больных выборки 2 структуру несбалансированных хромосомных аберраций в кариотипе уточняли с помощью метода mFISH с использованием многоцветного зонда 24XCyte Probe Kit (MetaSystems, Германия). У 3 больных выборки 2 точки разрыва хромосомы 13 определяли методом mBAND с зон-

дом XCyte (MetaSystems, Германия) к хромосоме 13. Гибридизацию выполняли в соответствии с протоколом производителя. Анализ проводили с помощью системы сканирования и обработки изображений Metafer и программного обеспечения Isis (MetaSystems, Германия).

Хромосомный микроматричный анализ (arrayCGH). Выделение ДНК из препарата мононуклеарных клеток, полученных ранее для FISH-исследования, проводили с использованием набора innuPREP DNA/RNA MiniKit (Analytik Jena, Германия). Микроматричный анализ (arrayCGH) был выполнен на оборудовании компании InnoScan 710 (Innopsys Inc., США) с помощью слайда CytoSure Constitutional v38x60 K array (OGT, Великобритания). Референсная мужская ДНК для анализа была взята от компании OGT (Великобритания). Определение вариаций числа копий ДНК (CNVs), кариотипирование производилось по данным измерения интенсивности сигнала с зондов от референсной и исследуемой ДНК, гибридизованных на слайде. Данные обработаны с помощью программы CytoSure™ Interpret Software. Патогенные вариации количества копий ДНК оценены в клинической базе DECIPHER v11.0.

Хромосомные нарушения регистрировали в соответствии с Международной системой цитогенетической номенклатуры человека (ISCN, 2016) [31].

Статистический анализ. Оценку ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) проводили методом Каплана — Мейера в группах с делецией 13q14 I и II типа. БСВ включала события: смерть, прогрессию на фоне лечения, рецидив у больных в состоянии ремиссии, при назначении нового варианта терапии, рассмотренного в качестве биологического показателя резистентности к проводимому лечению. ОВ рассчитывали от момен-

та назначения терапии до смерти от любой причины. Для оценки статистической значимости различий в группах применяли лог-ранг критерий с определением относительного риска (ОР) и доверительного интервала (ДИ). Для анализа биологических и клинических параметров, определяющих различия в группах с коротким и длинным типом делеции, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. При анализе количественных переменных в данных группах в связи с низким числом событий анализ производили с использованием хи-квадрат с поправкой Йейтса. Статистический анализ проводили с использованием программы для статистической обработки Statistica (StatSoft, Россия).

Результаты

При FISH-исследовании хромосомные нарушения выявлены у 193 из 256 больных выборки 1 (75,4%): делеция 13q — у 134 больных (52,3%), делеция 11q — у 49 (19,1%), трисомия 12 — у 32 (12,5%), делеция 17p — у 16 (6,3%). В 94 случаях делеция 13q была единственной аберрацией — 36,7% от всех больных и 70,1% от числа случаев с делецией; в 30 случаях (11,7%) — сочеталась с делецией 11q, в 3 (1,2%) — с трисомией 12, в 7 (2,7%) — с делецией 17p. Биаллельная делеция 13q была определена у 17 больных (6,6% от всей группы и 12,7% от числа случаев с делецией), у 12 (70,6%) из них выявлено две популяции клеток — с моноаллельной и биаллельной делецией.

Делеция 13q I типа обнаружена у 57 из 101 больного (56,4%), II типа — у 44 больных (43,6%). Выявлена ассоциация делеции II типа с наличием делеции 11q ($p = 0,05$); трисомия 12 обнаружена только у больных с делецией I типа, но количество наблюдений невелико ($n = 3$); делеция 17p чаще встречалась у больных с деле-

Таблица 1. Сравнительная характеристика 101 больного ХЛЛ с изолированной делецией 13q14 I и II и с другими хромосомными аберрациями
Table 1. Comparative characteristics of 101 CLL patients with type I and type II isolated 13q14 deletions and other types of chromosomal aberrations

Параметр Parameter	Делеция 13q14, I тип Deletion 13q14, type I $n = 57$	Делеция 13q14, II тип Deletion 13q14, type II $n = 44$	p
Мужчины/Male Женщины/Female	39 (68,4%) 18 (31,6%)	23 (52,3%) 21 (47,7%)	0,15
Возраст/Age ≤ 65 лет/у. о. > 65 лет/у. о.	42 (73,7%) 15 (26,3%)	30 (68,2%) 14 (31,8%)	0,7
Стадия по Binet/Binet stage А В/С	4 (7,1%) 53 (92,9%)	6 (13,6%) 38 (86,4%)	0,44
del11q	8 (14%)	14 (31,8%)	0,05
del17p	1 (1,8%)	4 (9,1%)	0,16
Трисомия 12/Trisomy 12	3 (5,3%)	0	0,25
$\beta 2$ -микроглобулин $> 3,5$ мг/л $\beta 2$ -microglobulin > 3.5 mg/L	33/52 (63,5%)	30/39 (76,9%)	0,25
Вариант без мутаций VH-генов Unmutated VH-gene variant	25/39 (64,1%)	23/31 (74,2%)	0,44

Таблица 2. Сравнительная характеристика 64 больных ХЛЛ с изолированной делецией 13q14 I и II типа
Table 2. Comparative characteristics of 64 CLL patients with isolated type I and type II 13q14 deletions

Параметр Parameter	Делеция 13q14, I тип Deletion 13q14, type I n = 39	Делеция 13q14, II тип Deletion 13q14, type II n = 25	p
Мужчины/Male Женщины/Female	24 (61,5%) 15 (38,5%)	11 (44%) 14 (56%)	0,26
Возраст/Age ≤ 65 лет/y. o. > 65 лет/y. o.	11 (28,2%) 28 (71,8%)	8 (32%) 17 (68%)	0,96
Стадия по Binet/Binet stage A B/C	2 (5,1%) 37 (94,8%)	3 (12%) 22 (88%)	0,3
β2-микроглобулин > 3,5 мг/л β2-microglobulin > 3.5 mg/L	23/38 (60,5%)	19/24 (79,2%)	0,21
Вариант без мутаций VH-генов Unmutated VH-gene variant	17/36 (47,2%)	10/17 (58,9%)	0,55
Медиана БСВ (мес.) Median EFS (months)	53,0	42,3	0,13
Медиана ОВ (мес.) Median OS (months)	не достигнута not reached	67,5	0,05

цией 13q II типа — 4 (7 %) против 1 (2,3 %), однако различия недостоверны ($p = 0,16$). В группе больных с изолированной делецией 13q преобладали случаи с I типом: I тип — 39 случаев (60,9 %), II тип — 25 случаев (39,1 %). Среди случаев с биаллельной делецией потеря локуса *RBI* определена у 3 больных, во всех случаях в одном аллеле выявлена делеция I типа, во втором — II типа.

Ассоциация делеции 13q I и II типа с полом, возрастом больных ХЛЛ, стадией по Binet, мутационным статусом *VH*-генов и концентрацией β2-микроглобулина оценивали как в группе всех больных с делецией (табл. 1), так и в группе с изолированной делецией 13q (табл. 2). Статистически значимых различий не получено ни для одного из параметров.

Показатели выживаемости оценивали у больных с изолированной делецией 13q в зависимости от ее дли-

ны. Показатели БСВ в группах с делецией I и II типа достоверно не различались ($p = 0,13$; относительный риск (ОР) — 1,853; 95% ДИ: 0,7951–4,320). Однако ОВ была достоверно выше в группе больных без потери локуса гена *RBI* (I тип) в сравнении с группой больных с делецией II типа ($p = 0,05$; ОР — 3,501; 95% ДИ: 0,9001–13,61). В группе с короткой делецией медиана ОВ не была достигнута, тогда как в группе с длинной делецией медиана ОВ составила 67,5 месяца (табл. 2, рис. 2).

Анализ кариотипа 28 больных выборки 2, у которых при FISH-исследовании выявлена делеция 13q. Аберрантный кариотип определен у 24 (85,7 %) из 28 больных. Делеция 13q выявлена в 11 случаях (39,3 %); транслокации с вовлечением 13q — в 6 случаях (21,4 %); из них у 2 больных выявлены 2 клона — один с делецией, второй с транслокацией. При делеции в 9 случаях были утрачены регионы q12–q14, в одном случае — q14–q21, еще в одном — q12–q22. Точками разрыва хромосомных партнеров в транслокациях являлись локусы 3p14, 6q27, 10q26, 11q23, 18p11, 22q13. Повторяющиеся транслокации не выявлены. В 14 (50 %) из 28 случаев структурные нарушения хромосомы 13 не выявлены: 4 — нормальный кариотип, 10 — аберрантный кариотип с перестройками других хромосом. У всех 6 больных с транслокациями FISH-исследование на метафазах показало наличие делеции в деривате хромосомы 13, участвующем в транслокации (рис. 3). У 5 из них FISH-исследование на метафазах, полученных при специфической стимуляции клеток, доказал присутствие в них субмикроскопической делеции 13q14.

Во всех случаях наличие транслокаций было подтверждено методом mFISH, у одного больного с вы-

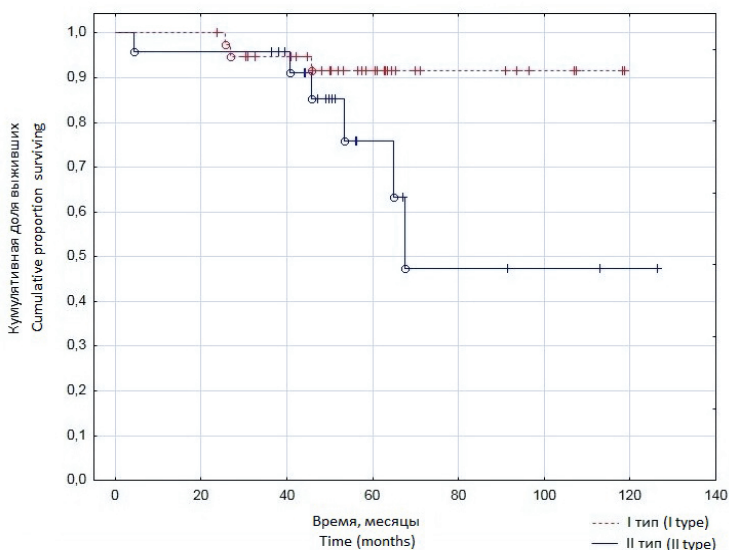


Рисунок 2. ОВ у больных с изолированной делецией 13q14 I и II типа

Figure 2. OS in patients with isolated 13q14 deletions of type I and II

явленной в кариотипе $t(13;18)(q14;p11)$ по результатам mFISH эта хромосомная aberrация определена как сложная транслокация с участием трех хромосом — $t(13;15;18)(q12;q11;p11)$.

В одном случае в кариотипе была выявлена интерстициальная делеция $13q12-q22$, что не совпадало с результатом FISH-исследования, при котором была выявлена биаллельная делеция, причем в одном аллеле помимо локуса $13q14$ отсутствовал теломерный участок хромосомы — $13q34$ (рис. 4). Для уточнения структуры хромосом 13 было проведено исследование arrayCGH, по результатам которого были выявлены следующие геномные перестройки: делеция $13q13.1q34$ (arr [hg19]13q13.1q34 (33529310_115093115)x1, 81,56 Mb), дупликация региона $3q26.1q29$ (arr [hg19]3q26.1q29 (167400749_197837069)x3, 30,44 Mb), делеция региона $14q32.33$ (arr [hg19]14q32.33 (106167466_106852183)x1, 684,72 Kb). Результаты arrayCGH подтверждали наличие биаллельной делеции: в одном аллеле субмикроскопической делеции $13q14$, во втором — делеции $q13q34$. FISH-исследование на метафазах с ДНК-зондом к локусу $3q27/BCL6$ показало, что дублированный участок хромосомы 3 находится на деривате хромосомы 13. На основании дополнительных молекулярно-цитогенетических методов исследования было показано, что выявленный при СЦИ дериват хромосомы 13 представлен несбалансированной транслокацией — $der(13)t(3;13)$.

Биаллельная делеция $13q$ по результатам FISH-исследования обнаружена у 5 (17,8 %) из 28 больных, у трех из них выявлено две популяции клеток — с моноаллельной и биаллельной делецией. При СЦИ только в 2 из 5 случаев выявлены структурные нарушения хромосомы 13 (интерстициальная делеция и несбалансированная транслокация), причем только в одном аллеле.

Обсуждение

Делеция $13q14$ является самым частым хромосомным нарушением при ХЛЛ и считается маркером благоприятного прогноза, если выявляется при FISH-исследовании в качестве единственной aberrации. Уникальность этому цитогенетическому нарушению придает факт того, что его наличие определяет даже более благоприятное течение ХЛЛ, чем отсутствие любых изменений кариотипа больного [4]. Наличие делеций хромосом при онкологических заболеваниях связывают с потерей генов опухолевой супрессии, а, следовательно, с развитием и прогрессией опухоли. Показано [8, 32, 33], что 10 и более лет лечения могут пережить только больные ХЛЛ с нормальным кариотипом и делецией $13q14$, причем последние составляют подавляющее большинство. Однако в этой цитогенетической группе индолентное течение ХЛЛ наблюдается не у всех больных.

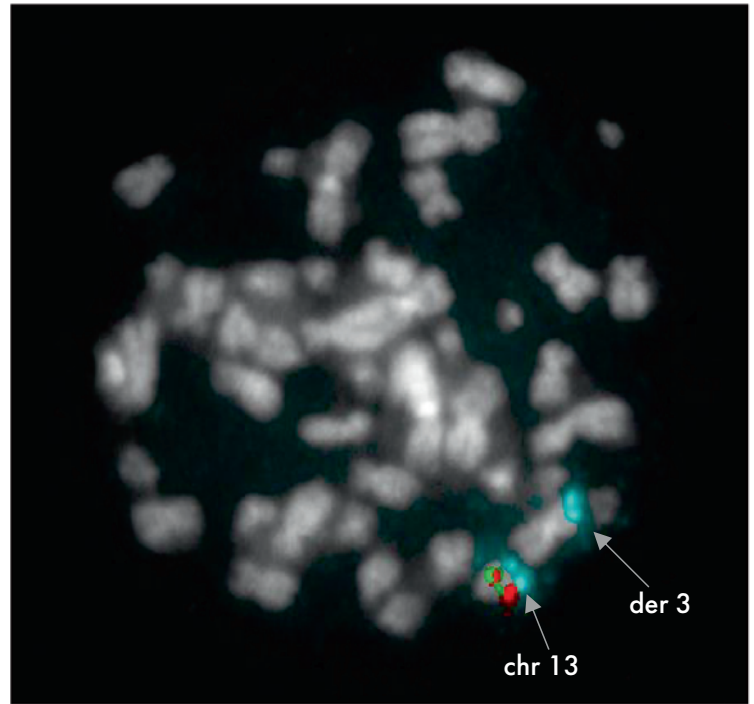


Рисунок 3. FISH-исследование с трехцветной пробой XL RB1/DLEU/LAMP (Metasystems, Германия). Метафазная пластинка больного ХЛЛ с выявленной при кариотипировании $t(3;13)(p14;q14)$. Стрелками указана нормальная хромосома 13 (зеленый сигнал от локуса RB1, оранжевый сигнал — от локуса DLEU1, MIR15A/MIR16-1 в регионе 13q14.2 и голубой сигнал — от региона 13q34) и дериват хромосомы 3 от $t(3;13)(p14;q14)$ с делецией 13q14 (визуализируется только голубой сигнал, зеленый и оранжевый сигналы от региона 13q14 отсутствуют)

Figure 3. FISH-analysis with three-color XL RB1/DLEU/LAMP probe (Metasystems, Germany). Metaphase plates of patient with CLL with translocation $t(3;13)(p14;q14)$ identified by karyotyping. Arrows indicate normal chromosome 13 (a green signal from RB1 locus, an orange signal — from DLEU1, MIR15A/MIR16-1 locus in 13q14.2 region and a blue signal — from 13q34 region) and a derivative chromosome 3 from $t(3;13)(p14;q14)$ with 13q14 deletion (only the blue signal is visualized, green and orange signals from 13q14 region is absent)

В настоящее исследование включено 256 больных ХЛЛ, получавших иммунохимиотерапию. FISH-исследование на наличие делеций $13q14$, $11q22-23/ATM$, $17p13/TP53$ и трисомии 12 всем больным выполнено до начала терапии. Хромосомные нарушения выявлены у 75,4 % больных, делеция $13q14$ — у 52,3 %. Единственной aberrацией при FISH-исследовании делеция $13q$ определена у 36 % больных выборки 1. У большинства больных с делецией $13q$ она была изолированной (70,2 %), в 22,4 % случаев сочеталась с делецией $11q$, в 2,2 % — с трисомией 12, в 5,2 % — с делецией $17p$. Частота встречаемости хромосомных нарушений при FISH-исследовании в представленной работе сопоставима с данными литературы [2, 4, 8].

На следующем этапе работы 101 больному с выявленной делецией $13q$ для определения размера утраченного хромосомного материала выполнили FISH-исследование с пробой, включающей ДНК-зонды к локусу *RB1*, сегменту D13S319 (локусам *MIR15A/MIR16-1* и *DLEU1*) и теломерному участку хромосомы 13– $13q34$. В соответствии с классификаци-

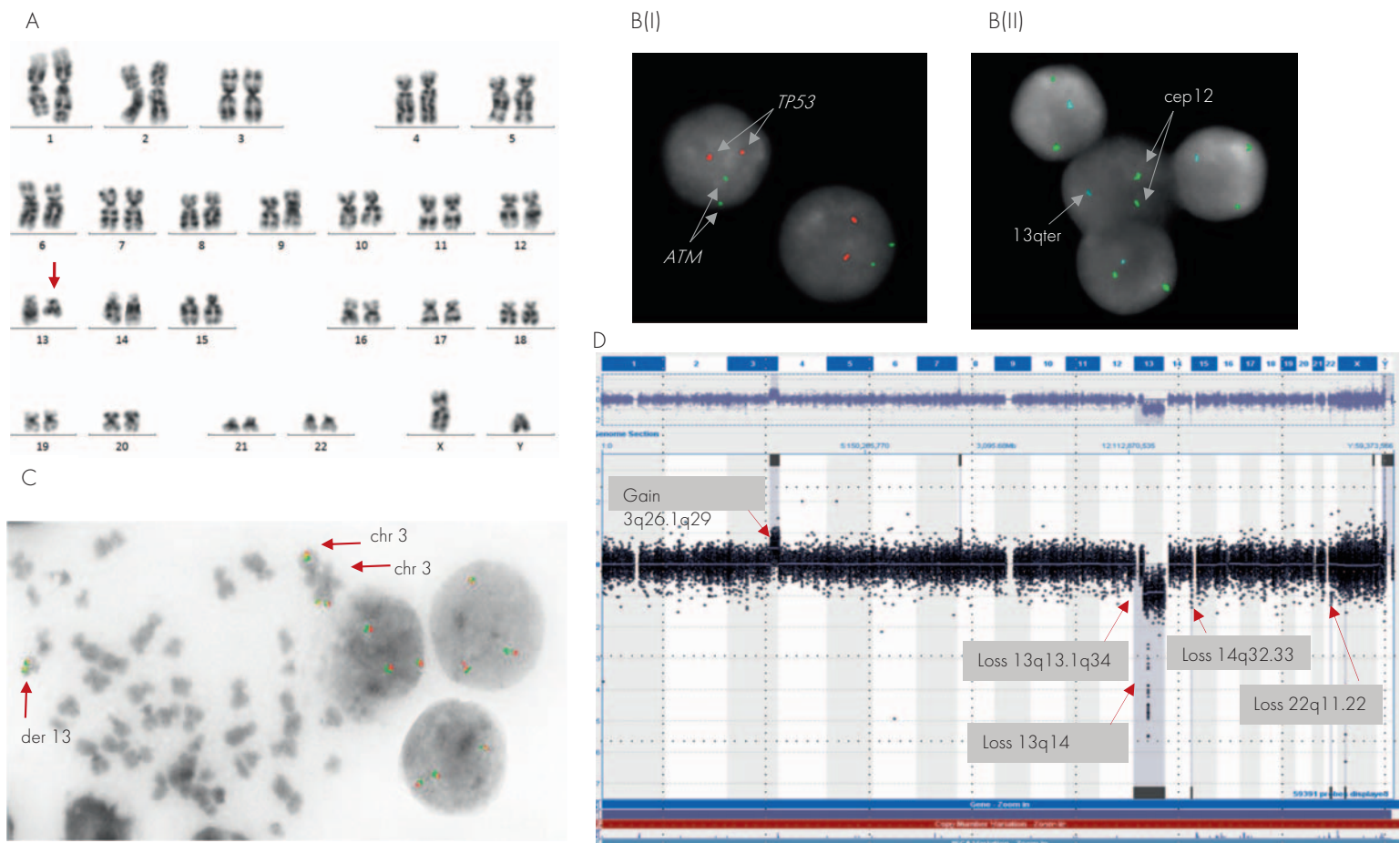


Рисунок 4. Результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетических исследований больного ХЛЛ. **А** — СЦИ с использованием при культивировании DSP30 и ИЛ-2. Выявлена интерстициальная делеция хромосомы 13: 46,XY,del(13)(q12q22). **Б** — FISH-исследование с использованием многоцветной ДНК-пробы Vysis CLL FISH Probe Kit (Abbott Molecular, США): (I) два оранжевых сигнала от локуса 17p13/TP53 и два зеленых сигнала от локуса 11q22/ATM — нормальные ядра; (II) два зеленых сигнала от центромеры хромосомы 12 и один голубой сигнал от хромосомного сегмента 13q34/qter, оранжевые сигналы от локуса 13q14 отсутствуют — интерстициальная делеция 13q14 в одном аллеле и почти полное отсутствие q-плеча хромосомы 13 (13q14–13q34) во втором аллеле. **В** — FISH-исследование на метафазных пластинках с ДНК-зондом к локусу 3q27/BCI6. Выявлено три сигнала от 3q27/BCI6: два на нормальных хромосомах 3 и один на деривате хромосомы 13. **Д** — основные хромосомные аберрации, детектированные с помощью arrayCGH: дупликация региона 3q26.1q29, потеря геномного материала разного размера локуса 13q14 и региона 13q13–13q34, делеция локусов 14q32.33 и 22q11.22

Figure 4. Results of cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of a patient with CLL. **A** — conventional cytogenetic analysis using DSP30 and IL2 for cultivation. An interstitial deletion of chromosome 13: 46,XY,del(13)(q12q22). **B** — FISH-analysis using a multicolor probe to loci (I) two orange signals from the 17p13/TP53 locus and two green signals from the 11q22/ATM locus — normal nuclei; (II) two green signals from the centromere of chromosome 12 and one blue signal from the chromosome segment 13q34/qter, orange signals from the 13q14 locus are absent — interstitial deletion of 13q14 in one allele and almost complete absence of the q-arm of chromosome 13 (13q14–13q34) in the second allele. **C** — FISH-analysis on metaphase plates with a DNA probe to the 3q27/BCI6 locus. Three fusion signals are identified, one of which is located on a derivative chromosome 13. **D** — major chromosomal aberrations detected by arrayCGH: duplication of the 3q26.1q29 region, loss of genomic material of different sizes at the 13q14 locus and 13q13–13q34 region, deletion of loci 14q32.33 and 22q11.22

ей, предложенной Р. Ouillet и соавт. [24], по статусу локуса гена *RBI* больных с делецией 13q разделили на две группы: без потери гена *RBI* (тип I) и с потерей гена *RBI* (тип II). Частота встречаемости делеции I и II типа в выборке 1 составила 56,4 и 43,6% соответственно. В группе с изолированной делецией преобладали случаи I типа — 60,9% против 39,1% случаев II типа. По данным литературы [24], частота встречаемости делеции I типа составляет 48–68%.

При сравнительном анализе клинических и лабораторных параметров в группах больных с делецией 13q I и II типа статистически значимых различий не получено ни для одного параметра, за исключением ассоциации делеции II типа с наличием делеции 11q ($p = 0,05$).

Показатели выживаемости оценивали только у больных с изолированной делецией 13q, поскольку в соответствии с иерархической моделью Н. Dohner [4], больные, у которых наряду с делецией 13q при FISH-исследовании выявляются трисомия 12 и делеции 11q и 17p, стратифицируются в соответствующие цитогенетические прогностические группы. В настоящем исследовании при медиане наблюдения 50,9 мес. в группах с короткой и длинной делецией 13q были выявлены достоверные различия ОВ ($p = 0,05$; ОР — 3,501; 95% ДИ: 0,9001–13,61). В группе с делецией I типа медиана ОВ не была достигнута, в группе с делецией II типа она составила 67,5 мес.

Таким образом, в настоящей работе показано, что размер делеции 13q влияет на долгосрочные ре-

зультаты лечения больных ХЛЛ с помощью иммунохимиотерапии, однако имеется ограничение исследования, связанное с медианой периода наблюдения 50,9 мес. Поскольку больные с короткой и длинной делецией не различались по таким прогностически значимым для ХЛЛ параметрам, как пол, возраст, стадия заболевания, концентрация $\beta 2$ -микроглобулина и мутационный статус *VH*-генов, можно предположить, что ключевое влияние на показатели выживаемости оказал размер делеции 13q.

Несколько исследований было посвящено изучению прогностического значения размера делеции 13q у больных ХЛЛ. В работе Н. Parker и соавт. [17] методом arrayCGH делеция 13q была определена у 131 из 224 больных ХЛЛ, из них у 68 больных выявлена делеция II типа, которая ассоциировалась с прогрессирующим течением заболевания. Р. Ouillette и соавт. на выборке 132 больных ХЛЛ с делецией 13q показали негативное влияние делеции локуса *RBI* на общую выживаемость [25]. С другой стороны, в исследованиях S. Yi и соавт. [28] и L. Huang и соавт. [34] показано отсутствие влияния вовлечения локуса *RBI* на показатели выживаемости.

Продукт гена-супрессора опухолевого роста *RBI* играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Нарушение перехода из G1 в S фазу цикла приводит к репликативному стрессу, в результате чего образуются двухцепочечные разрывы ДНК [35]. Таким образом, белок pRB непосредственно вовлечен в поддержание стабильности генома. Однако место данного белка в патогенезе ХЛЛ до сих пор не определено.

Для изучения механизма, ведущего к потере генетического материала в локусе 13q14 в настоящую работу были включены 28 больных ХЛЛ, у которых при FISH-исследовании была выявлена делеция, и которым также было выполнено СЦИ с использованием при культивировании клеток крови CpG-олигонуклеотида DSP30 в сочетании с ИЛ-2. В экспериментальных работах было показано, что, в отличие от других митогенов (12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат (ТРА), липополисахарид (ЛПС)) CpG-олигонуклеотид DSP30 оказывает стимулирующее влияние на деление непосредственно опухолевых клеток ХЛЛ, а добавление ИЛ-2 усиливает пролиферацию клеток ХЛЛ [36, 37]. В ранее проведенном исследовании частота выявления аберрантного кариотипа у больных ХЛЛ была более чем в 2 раза выше при культивировании с DSP30 и ИЛ-2, чем с ЛПС и ТРА [38]. СЦИ является важным методом, позволяющим уточнять структуру хромосомных нарушений, в частности выявлять транслокации с вовлечением локуса 13q14.

При СЦИ структурные нарушения хромосомы 13 обнаружили только у 14 (50%) из 28 больных. Для 5 больных без выявленных при кариотипировании аберраций хромосомы 13 была возможность дока-

зать присутствие делеции 13q14 в метафазах при FISH-исследовании. Таким образом, делеция 13q может быть субмикроскопической (не выявляться при СЦИ), но не исключено, что в редких случаях выявление нормального кариотипа является результатом деления неопухолевых клеток.

Делеция 13q14 при СЦИ выявлена в 10 (39,3%) случаях, транслокации с точкой разрыва в 13q14 — в 6, сочетание у одного больного транслокации и делеции в двух клонах — в 2 случаях. По данным литературы [39, 40], транслокации встречаются в 7–8% среди больных с делецией 13q14, выявленной с помощью FISH. В настоящей работе транслокации встретились у 21% больных, включенных в выборку 2 (с делецией, установленной методом FISH, и информацией о результатах СЦИ), и у 33% больных с делецией 13q по результатам СЦИ. У 2 больных было обнаружено 2 клона, один только с делецией, второй с транслокацией и делецией. Данное заключение было сделано по результатам двух методов исследования: СЦИ и FISH на метафазах, с помощью которых было доказано наличие делеции в клоне с транслокацией. Во всех 6 случаях с транслокациями с помощью FISH на метафазах выявлена делеция 13q14 в точке реципрокной транслокации. У одного больного выявить несбалансированную транслокацию с делецией удалось только с помощью трех методов исследования (СЦИ, FISH и arrayCGH). Транслокационные хромосомные партнеры во всех случаях были различны. Аналогичные данные представлены в литературе [39, 41]. Таким образом, транслокационная форма делеции 13q14 при ХЛЛ является повторяющимся структурным хромосомным нарушением. В результате данной транслокации не происходит ни образования химерного гена, ни активации протоонкогена, а потеря одного или нескольких генов опухолевой супрессии, находящихся в 13q14.

Является ли делеция 13q14 первичным генетическим событием, а транслокация появляется в ходе клональной эволюции, на сегодняшний день не установлено. В литературе нет описания зарегистрированных случаев появления транслокации 13q14 при повторном цитогенетическом исследовании у больного ХЛЛ с исходной делецией в этом локусе. Транслокационная форма делеции — комплексное нарушение, являющееся результатом двух генетических событий: транслокации и делеции. С одной стороны, делеция 13q14 и транслокация с вовлечением этого локуса при ХЛЛ это два механизма, приводящие к одинаковым патогенетическим последствиям, — потери гена опухолевой супрессии. С другой стороны, вовлекается еще одна хромосома-партнер, а у части больных ХЛЛ выявляется 2 клон с делецией и транслокацией 13q14, и, вероятно, таких больных нельзя относить к группе самого благоприятного прогноза — с изолированной делецией 13q. В немногочисленных исследованиях, посвященных

значению транслокаций 13q14 при ХЛЛ, данных об их влиянии на показатели выживаемости не представлено. В исследовании A. Puiggros и соавт. [39] показано, что время от установления диагноза до необходимости начала терапии не различается в группах больных с делецией и транслокацией 13q14.

Биаллельная делеция является еще одним аспектом, отражающим многогранность нарушений региона 13q14, изучение которого было возможно в обеих выборках в настоящем исследовании. По данным первой, более многочисленной, выборки, такой вид делеции встречался в 12,7% случаев с наличием делеции 13q14, причем 35% из них представлены делецией II типа в одном аллеле. Во второй выборке в случаях с биаллельной делецией 13q по результатам FISH микроскопической, выявляемой при СЦИ, была только делеция одного из аллелей. Таким образом, даже у одного больного ХЛЛ могут быть делеции разного размера. У одного больного утрата геномного материала разного размера наглядно показана с помощью метода arrayCGH.

У 70,6% больных первой выборки, имевших биаллельную делецию 13q14, выявлено две популяции клеток — с моноаллельной и биаллельной делецией. Кроме того, имеются данные о появлении биаллельной делеции при течении болезни у больных с исходной моноаллельной делецией [42–44]. В связи с этим биаллельную делецию 13q при ХЛЛ следует рассматривать как признак прогрессии опухоли. В работе D. Mertens и соавт. [45] делеция второго аллеля являлась необхо-

димым событием для окончательной инактивации генов-супрессоров опухолевого роста, расположенных в регионе 13q14. Разными исследовательскими группами показано неоднозначное влияние наличия делеции второго аллеля в локусе 13q14, в части из них биаллельная делеция ассоциирована со значимым снижением показателей выживаемости [46, 47], в других — ассоциаций не выявлено [48, 49]. Анализ показателей выживаемости в выборках в настоящей работе был невозможен из-за низкого числа событий в ней.

Таким образом, использование как стандартной диагностической панели для FISH-исследования, так и дополнительных ДНК-зондов к локусу 13q14, кариотипирования со специфической стимуляцией к делению опухолевых клеток ХЛЛ DSP30/ИЛ-2 и молекулярного кариотипирования (arrayCGH) показало разнообразие структуры делеции 13q14 по вовлеченности аллелей (моно- и биаллельная), размеру утраченного геномного материала и механизму, ведущему к потере геномного материала (интерстициальная делеция или реципрокная транслокация с делецией), что определяет биологическую гетерогенность делеции 13q14 при ХЛЛ. Неясно, приобретаются ли биаллельная и транслокационная формы делеции в ходе прогрессии или являются иницирующим событием. Разделение больных ХЛЛ на две группы по размеру утраченного хромосомного материала, согласно статусу локуса гена *RBI*, выявило достоверные различия в показателях ОБ, что определяло гетерогенность клинического течения ХЛЛ у больных с делецией 13q14.

Литература

1. Mayr C., Speicher M.R., Kofler D.M., et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107(2): 742–51. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2093.
2. Haferlach C., Dicker F., Schnittger S., et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: A study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgVHstatus and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007; 21(12): 2442–51. DOI: 10.1038/sj.leu.2404935.
3. Mosca L., Fabris S., Lionetti M., et al. Integrative genomics analyses reveal molecularly distinct subgroups of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients with 13q14 deletion. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(23): 5641–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0151.
4. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–6. DOI: 10.1056/nejm200012283432602.
5. Klein U., Lia M., Crespo M., et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*. 2010; 17(1): 28–40. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.11.019.
6. Klein U., Dalla-Favera R. New insights into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Cancer Biol*. 2010; 20(6): 377–83. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.012.
7. Dewald G.W., Brockman S.R., Paternoster S.F., et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: Correlation with signifi-

References

1. Mayr C., Speicher M.R., Kofler D.M., et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107(2): 742–51. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2093.
2. Haferlach C., Dicker F., Schnittger S., et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: A study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgVHstatus and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007; 21(12): 2442–51. DOI: 10.1038/sj.leu.2404935.
3. Mosca L., Fabris S., Lionetti M., et al. Integrative genomics analyses reveal molecularly distinct subgroups of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients with 13q14 deletion. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(23): 5641–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0151.
4. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–6. DOI: 10.1056/nejm200012283432602.
5. Klein U., Lia M., Crespo M., et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*. 2010; 17(1): 28–40. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.11.019.
6. Klein U., Dalla-Favera R. New insights into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Cancer Biol*. 2010; 20(6): 377–83. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.012.
7. Dewald G.W., Brockman S.R., Paternoster S.F., et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: Correlation with signifi-

- cant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2003; 121(2): 287–95. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04265.x.
8. Van Dyke D.L., Werner L., Rassenti L.Z., et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): The CLL Research Consortium experience. Br J Haematol. 2016; 173(1): 105–13. DOI: 10.1111/bjh.13933.
9. O'Brien S., Jones J.A., Coutre S.E., et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): A phase 2, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016; 17(10): 1409–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30212-1.
10. Hammarsund M., Corcoran M.M., Wilson W., et al. Characterization of a novel B-CLL candidate gene — *DLEU7* — located in the 13q14 tumor suppressor locus. FEBS Lett. 2004; 556(1–3): 75–80. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)01371-1.
11. Palamarchuk A., Efanov A., Nazaryan N., et al. 13q14 deletions in CLL involve cooperating tumor suppressors. Blood. 2010; 115(19): 3916–22. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249367.
12. Wolf S., Mertens D., Schaffner C., et al. B-cell neoplasia associated gene with multiple splicing (BCMS): The candidate B-CLL gene on 13q14 comprises more than 560 kb covering all critical regions. Hum Mol Genet. 2001; 10(12): 1275–85. DOI: 10.1093/hmg/10.12.1275.
13. Baranova A., Hammarsund M., Ivanov D., et al. Distinct organization of the candidate tumor suppressor gene RFP2 in human and mouse: Multiple mRNA isoforms in both species- and human-specific antisense transcript RFP2OS. Gene. 2003; 321(1–2): 103–12. DOI: 10.1016/j.gene.2003.08.007.
14. Edelmann J., Holzmann K., Miller F., et al. High-resolution genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia reveals new recurrent genomic alterations. Blood. 2012; 120(24): 4783–94. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423517.
15. Kalachikov S., Migliazza A., Cayanis E., et al. Cloning and gene mapping of the chromosome 13q14 region deleted in chronic lymphocytic leukemia. Genomics. 1997; 42(3): 369–77. DOI: 10.1006/geno.1997.4747.
16. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(24): 15524–9. DOI: 10.1073/pnas.242606799.
17. Parker H., Rose-Zerilli M.J.J., Parker A., et al. 13q deletion anatomy and disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2011; 25(3): 489–97. DOI: 10.1038/leu.2010.288.
18. Liu Y., Corcoran M., Rasool O., et al. Cloning of two candidate tumor suppressor genes within a 10 kb region on chromosome 13q14, frequently deleted in chronic lymphocytic leukemia. Oncogene. 1997; 15(20): 2463–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1201643.
19. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(24): 15524–9. DOI: 10.1073/pnas.242606799.
20. Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M., et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(39): 13944–9. DOI: 10.1073/pnas.0506654102.
21. Cory S., Adams J.M. The BCL2 family: Regulators of the cellular life-or-death switch. Nat Rev Cancer. 2002; 2(9): 647–56. DOI: 10.1038/nrc883.
22. Cory S., Adams J.M. Killing cancer cells by flipping the Bcl-2/Bax switch. Cancer Cell. 2005; 8(1): 5–6. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.06.012.
23. Sánchez-Beato M., Sánchez-Aguilera A., Piris M.A. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. Blood. 2003; 101(4): 1220–35. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2009.
- cant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2003; 121(2): 287–95. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04265.x.
8. Van Dyke D.L., Werner L., Rassenti L.Z., et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): The CLL Research Consortium experience. Br J Haematol. 2016; 173(1): 105–13. DOI: 10.1111/bjh.13933.
9. O'Brien S., Jones J.A., Coutre S.E., et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): A phase 2, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016; 17(10): 1409–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30212-1.
10. Hammarsund M., Corcoran M.M., Wilson W., et al. Characterization of a novel B-CLL candidate gene — *DLEU7* — located in the 13q14 tumor suppressor locus. FEBS Lett. 2004; 556(1–3): 75–80. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)01371-1.
11. Palamarchuk A., Efanov A., Nazaryan N., et al. 13q14 deletions in CLL involve cooperating tumor suppressors. Blood. 2010; 115(19): 3916–22. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249367.
12. Wolf S., Mertens D., Schaffner C., et al. B-cell neoplasia associated gene with multiple splicing (BCMS): The candidate B-CLL gene on 13q14 comprises more than 560 kb covering all critical regions. Hum Mol Genet. 2001; 10(12): 1275–85. DOI: 10.1093/hmg/10.12.1275.
13. Baranova A., Hammarsund M., Ivanov D., et al. Distinct organization of the candidate tumor suppressor gene RFP2 in human and mouse: Multiple mRNA isoforms in both species- and human-specific antisense transcript RFP2OS. Gene. 2003; 321(1–2): 103–12. DOI: 10.1016/j.gene.2003.08.007.
14. Edelmann J., Holzmann K., Miller F., et al. High-resolution genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia reveals new recurrent genomic alterations. Blood. 2012; 120(24): 4783–94. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423517.
15. Kalachikov S., Migliazza A., Cayanis E., et al. Cloning and gene mapping of the chromosome 13q14 region deleted in chronic lymphocytic leukemia. Genomics. 1997; 42(3): 369–77. DOI: 10.1006/geno.1997.4747.
16. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(24): 15524–9. DOI: 10.1073/pnas.242606799.
17. Parker H., Rose-Zerilli M.J.J., Parker A., et al. 13q deletion anatomy and disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2011; 25(3): 489–97. DOI: 10.1038/leu.2010.288.
18. Liu Y., Corcoran M., Rasool O., et al. Cloning of two candidate tumor suppressor genes within a 10 kb region on chromosome 13q14, frequently deleted in chronic lymphocytic leukemia. Oncogene. 1997; 15(20): 2463–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1201643.
19. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(24): 15524–9. DOI: 10.1073/pnas.242606799.
20. Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M., et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(39): 13944–9. DOI: 10.1073/pnas.0506654102.
21. Cory S., Adams J.M. The BCL2 family: Regulators of the cellular life-or-death switch. Nat Rev Cancer. 2002; 2(9): 647–56. DOI: 10.1038/nrc883.
22. Cory S., Adams J.M. Killing cancer cells by flipping the Bcl-2/Bax switch. Cancer Cell. 2005; 8(1): 5–6. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.06.012.
23. Sánchez-Beato M., Sánchez-Aguilera A., Piris M.A. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. Blood. 2003; 101(4): 1220–35. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2009.

24. Ouillette P., Erba H., Kujawski L., et al. Integrated genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia identifies subtypes of deletion 13q14. *Cancer Res.* 2008; 68(4): 1012–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3105.
25. Ouillette P., Collins R., Shakhani S., et al. The prognostic significance of various 13q14 deletions in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(21): 6778–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0785.
26. Puiggros A., Blanco G., Espinet B. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: Where we are and where we go. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 435983. DOI: 10.1155/2014/435983.
27. Dal Bo M., Rossi F.M., Rossi D., et al. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosom Cancer.* 2011; 50(8): 633–43. DOI: 10.1002/gcc.20885.
28. Yi S., Li H., Li Z., et al. The prognostic significance of 13q deletions of different sizes in patients with B-cell chronic lymphoproliferative disorders: A retrospective study. *Int J Hematol.* 2017; 106(3): 418–25. DOI: 10.1007/s12185-017-2240-2.
29. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018; 131(25): 2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
30. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981; 48(1): 198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
31. International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature, McGowan-Jordan J., Simons A., et al. ISCN: An international system for human cytogenomic nomenclature (2016). Karger, 2016.
32. Захарова А.И., Обухова Т.Н., Лорие Ю.Ю. и др. Цитогенетические нарушения при хроническом В-клеточном лимфолейкозе и их связь с клинико-биологическими особенностями и прогнозом заболевания. *Терапевтический архив.* 2006; 78(7): 57–62.
33. Stilgenbauer S., Lichter P., Döhner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2000; 4(1): 48–72. DOI: 10.1046/j.1468-0734.2000.00003.x.
34. Huang L., Lang D., Geradts J., et al. Molecular and immunochemical analyses of RB1 and cyclin D1 in human ductal pancreatic carcinomas and cell lines. *Mol Carcinog.* 1996; 15(2): 85–95. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2744(199602)15:2<85::AID-MC1>3.0.CO;2-Q.
35. Bester A.C., Roniger M., Oren Y.S., et al. Nucleotide deficiency promotes genomic instability in early stages of cancer development. *Cell.* 2011; 145(3): 435–46. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.044.
36. Decker T., Schneller F., Kronschnabl M., et al. Immunostimulatory CpG-oligonucleotides induce functional high affinity IL-2 receptors on B-CLL cells: Costimulation with IL-2 results in a highly immunogenic phenotype. *Exp Hematol.* 2000; 28(5): 558–68. DOI: 10.1016/s0301-472x(00)00144-2.
37. Decker T., Peschel C. Effect of immunostimulatory CpG-oligonucleotides in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Leuk Lymphoma.* 2001; 42(3): 301–7. DOI: 10.3109/10428190109064586.
38. Кислицына М.А., Обухова Т.Н., Алимова Г.А. и др. Эффективность использования олигонуклеотида DSP30 в сочетании с интерлейкином-2 для выявления хромосомных aberrаций у больных хроническим лимфолейкозом. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(1): 21–34. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-21-34.
39. Puiggros A., Venturas M., Salido M., et al. Interstitial 13q14 deletions detected in the karyotype and translocations with concomitant deletion at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia: Different genetic mechanisms but equivalent poorer clinical outcome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014; 53(9): 788–97. DOI: 10.1002/gcc.22188.
24. Ouillette P., Erba H., Kujawski L., et al. Integrated genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia identifies subtypes of deletion 13q14. *Cancer Res.* 2008; 68(4): 1012–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3105.
25. Ouillette P., Collins R., Shakhani S., et al. The prognostic significance of various 13q14 deletions in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(21): 6778–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0785.
26. Puiggros A., Blanco G., Espinet B. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: Where we are and where we go. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 435983. DOI: 10.1155/2014/435983.
27. Dal Bo M., Rossi F.M., Rossi D., et al. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosom Cancer.* 2011; 50(8): 633–43. DOI: 10.1002/gcc.20885.
28. Yi S., Li H., Li Z., et al. The prognostic significance of 13q deletions of different sizes in patients with B-cell chronic lymphoproliferative disorders: A retrospective study. *Int J Hematol.* 2017; 106(3): 418–25. DOI: 10.1007/s12185-017-2240-2.
29. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018; 131(25): 2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
30. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981; 48(1): 198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
31. International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature, McGowan-Jordan J., Simons A., et al. ISCN: An international system for human cytogenomic nomenclature (2016). Karger, 2016.
32. Zakharova A.I., Obukhova T.N., Lorie Yu.Yu., et al. Cytogenetic disorders in chronic B-cell lymphoid leukemia: Relations with clinicobiological features and prognosis of the disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; 78(7): 57–62. (In Russian).
33. Stilgenbauer S., Lichter P., Döhner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2000; 4(1): 48–72. DOI: 10.1046/j.1468-0734.2000.00003.x.
34. Huang L., Lang D., Geradts J., et al. Molecular and immunochemical analyses of RB1 and cyclin D1 in human ductal pancreatic carcinomas and cell lines. *Mol Carcinog.* 1996; 15(2): 85–95. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2744(199602)15:2<85::AID-MC1>3.0.CO;2-Q.
35. Bester A.C., Roniger M., Oren Y.S., et al. Nucleotide deficiency promotes genomic instability in early stages of cancer development. *Cell.* 2011; 145(3): 435–46. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.044.
36. Decker T., Schneller F., Kronschnabl M., et al. Immunostimulatory CpG-oligonucleotides induce functional high affinity IL-2 receptors on B-CLL cells: Costimulation with IL-2 results in a highly immunogenic phenotype. *Exp Hematol.* 2000; 28(5): 558–68. DOI: 10.1016/s0301-472x(00)00144-2.
37. Decker T., Peschel C. Effect of immunostimulatory CpG-oligonucleotides in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Leuk Lymphoma.* 2001; 42(3): 301–7. DOI: 10.3109/10428190109064586.
38. Kislitsyna M.A., Obukhova T.N., Alimova G.A., et al. The efficiency of the use of oligonucleotide DSP30 in combination with interleukin-2 for the detection of chromosomal aberrations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2019; 64(1): 22–34. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-21-34. (In Russian).
39. Puiggros A., Venturas M., Salido M., et al. Interstitial 13q14 deletions detected in the karyotype and translocations with concomitant deletion at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia: Different genetic mechanisms but equivalent poorer clinical outcome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014; 53(9): 788–97. DOI: 10.1002/gcc.22188.

40. Gardiner A.C., Corcoran M.M., Oscier D.G. Cytogenetic, fluorescence in situ hybridisation, and clinical evaluation of translocations with concomitant deletion at 13q14 in chronic lymphocytic leukaemia. *Genes Chromosom Cancer*. 1997; 20(1): 73–81. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(199709)20:1<73::aid-gcc11>3.0.co;2-g.
41. Hrubá M., Dvorák P., Weberová L., Subrt I. Independent coexistence of clones with 13q14 deletion at reciprocal translocation breakpoint and 13q14 interstitial deletion in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(10): 2054–62. DOI: 10.3109/10428194.2012.668682.
42. Edelmann J., Tausch E., Landau D., et al. Frequent evolution of copy number alterations in CLL following first-line treatment with FC (R) is enriched with TP53 alterations: Results from the CLL8 trial. *Leukemia*. 2017; 31(3): 734–8. DOI: 10.1038/leu.2016.317.
43. Berková A., Zemanová Z., Trněný M., et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia studied by interphase fluorescence in-situ hybridization. *Neoplasma*. 2009; 56(5): 455–8. DOI: 10.4149/neo_2009_05_455.
44. Wawrzyniak E., Kotkowska A., Blonski J.Z., et al. Clonal evolution in CLL patients as detected by FISH versus chromosome banding analysis, and its clinical significance. *Eur J Haematol*. 2014; 92(2): 91–101. DOI: 10.1111/ejh.12215.
45. Mertens D., Wolf S., Tschuch C., et al. Allelic silencing at the tumor-suppressor locus 13q14.3 suggests an epigenetic tumor-suppressor mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(20): 7741–6. DOI: 10.1073/pnas.0600494103.
46. Chén C., Avalos J.S., Bezarez R.F., et al. Biallelic deletion 13q14.3 in patients with chronic lymphocytic leukemia: Cytogenetic, FISH and clinical studies. *Eur J Haematol*. 2008; 81(2): 94–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01086.x.
47. Garg R., Wierda W., Ferrajoli A., et al. The prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2012; 118(14): 3531–7. DOI: 10.1002/cncr.26593.
48. Puiggros A., Delgado J., Rodríguez-Vicente A., et al. Biallelic losses of 13q do not confer a poorer outcome in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of 627 patients with isolated 13q deletion. *Br J Haematol*. 2013; 163(1): 47–54. DOI: 10.1111/bjh.12479.
49. Grygalewicz B., Woroniecka R., Rygiel J., et al. Monoallelic and biallelic deletions of 13q14 in a group of CLL/SLL patients investigated by CGH Haematological Cancer and SNP array (8x60K). *Mol Cytogenet*. 2016; 9: 1. DOI: 10.1186/s13039-015-0212-x.
40. Gardiner A.C., Corcoran M.M., Oscier D.G. Cytogenetic, fluorescence in situ hybridisation, and clinical evaluation of translocations with concomitant deletion at 13q14 in chronic lymphocytic leukaemia. *Genes Chromosom Cancer*. 1997; 20(1): 73–81. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(199709)20:1<73::aid-gcc11>3.0.co;2-g.
41. Hrubá M., Dvorák P., Weberová L., Subrt I. Independent coexistence of clones with 13q14 deletion at reciprocal translocation breakpoint and 13q14 interstitial deletion in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(10): 2054–62. DOI: 10.3109/10428194.2012.668682.
42. Edelmann J., Tausch E., Landau D., et al. Frequent evolution of copy number alterations in CLL following first-line treatment with FC (R) is enriched with TP53 alterations: Results from the CLL8 trial. *Leukemia*. 2017; 31(3): 734–8. DOI: 10.1038/leu.2016.317.
43. Berková A., Zemanová Z., Trněný M., et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia studied by interphase fluorescence in-situ hybridization. *Neoplasma*. 2009; 56(5): 455–8. DOI: 10.4149/neo_2009_05_455.
44. Wawrzyniak E., Kotkowska A., Blonski J.Z., et al. Clonal evolution in CLL patients as detected by FISH versus chromosome banding analysis, and its clinical significance. *Eur J Haematol*. 2014; 92(2): 91–101. DOI: 10.1111/ejh.12215.
45. Mertens D., Wolf S., Tschuch C., et al. Allelic silencing at the tumor-suppressor locus 13q14.3 suggests an epigenetic tumor-suppressor mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(20): 7741–6. DOI: 10.1073/pnas.0600494103.
46. Chén C., Avalos J.S., Bezarez R.F., et al. Biallelic deletion 13q14.3 in patients with chronic lymphocytic leukemia: Cytogenetic, FISH and clinical studies. *Eur J Haematol*. 2008; 81(2): 94–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01086.x.
47. Garg R., Wierda W., Ferrajoli A., et al. The prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2012; 118(14): 3531–7. DOI: 10.1002/cncr.26593.
48. Puiggros A., Delgado J., Rodríguez-Vicente A., et al. Biallelic losses of 13q do not confer a poorer outcome in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of 627 patients with isolated 13q deletion. *Br J Haematol*. 2013; 163(1): 47–54. DOI: 10.1111/bjh.12479.
49. Grygalewicz B., Woroniecka R., Rygiel J., et al. Monoallelic and biallelic deletions of 13q14 in a group of CLL/SLL patients investigated by CGH Haematological Cancer and SNP array (8x60K). *Mol Cytogenet*. 2016; 9: 1. DOI: 10.1186/s13039-015-0212-x.

Информация об авторах

Обухова Татьяна Никифоровна*, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Кислова Мария Игоревна, врач-ординатор направления «Гематология», ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы,
e-mail: xkislovamariax@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

Information about the authors

Tatiana N. Obukhova*, Cand. Sci. (Med.), Head of Karyology Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Maria I. Kislova, Resident of Hematology Department, S.P. Botkin's City Clinical Hospital,
e-mail: xkislovamariax@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

Никитин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Городского гематологического центра, ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
e-mail: eugene_nikitin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-2490-1263>

Кислицына Мария Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: makislitsyna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3337-2487>

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Тагирова Милляуша Кавыевна, научный сотрудник патологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tagirova81@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3078-2616>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: andrey@sudarikov.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Птушкин Вадим Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части (по гематологии), ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Департамента здравоохранения Москвы,
e-mail: vadimvadim@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>.

Eugene A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Day Hospital of Hematology, Oncology and Chemotherapy of the city Hematological center, S.P. Botkin's City Clinical Hospital; Head of the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
e-mail: eugene_nikitin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-2490-1263>

Maria A. Kislitsyna, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics in Karyology Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: makislitsyna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3337-2487>

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of Department of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Milyausha K. Tagirova, Researcher of the Pathology Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
e-mail: tagirova81@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3078-2616>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: andrey@sudarikov.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Vadim V. Ptushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Hematology, S.P. Botkin's City Clinical Hospital; Professor of the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
e-mail: vadimvadim@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, CEO, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 11.03.2021

Принята в печать: 16.02.2022

*** Corresponding author**

Received 11.03.2021

Accepted 16.02.2022