

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПОЗИЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕНЕТИКОВ В ОНКОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Цаур Г. А.^{1,2,3*}, Ольшанская Ю. В.⁴, Обухова Т. Н.⁵, Судариков А. Б.⁵, Лазарева О. В.⁵, Гиндина Т. Л.⁶

¹ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», 620149, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», 620026, Екатеринбург, Россия

³ ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

⁶ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время нет однозначного мнения об оптимальном перечне исследований для генетической диагностики онкогематологических заболеваний у детей и взрослых, что обусловлено ограниченными технологическими возможностями лабораторий и быстрым развитием науки, расширением спектра новых маркеров, которые являются привлекательными для ограниченного контингента больных. Более того, в современных условиях ограниченного доступа к ресурсам представляется важным привести к единому знаменателю желания, интересы и возможности.

Цель — на основании консенсусного мнения панели экспертов выработать единые подходы к цитогенетической и молекулярно-генетической диагностике онкогематологических заболеваний у детей и взрослых.

Основные сведения. Предложено разделение цитогенетических и молекулярно-генетических тестов для диагностики онкогематологических заболеваний у детей и взрослых на три группы, исходя из частоты встречаемости генетических aberrаций, сложности проведения исследования и влияния на прогноз. На этом основании были выделены минимальный и оптимальный перечни клинически значимых показателей, а также маркеры с учетом диагноза и возраста больных. Приведены базовые преаналитические принципы проведения цитогенетических и молекулярно-генетических исследований с целью диагностики онкогематологических заболеваний. Дано краткое описание стандартного цитогенетического исследования, а также полимеразной цепной реакции в рамках диагностики онкогематологических заболеваний. Сделан акцент на необходимости референс-диагностики цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в онкогематологии.

Ключевые слова: острый лейкоз, хронические лейкозы, лимфома, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные заболевания, цитогенетика, молекулярная генетика, диагностика, транслокация, химерный ген

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143>

CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS IN ONCOHEMATOLOGICAL DISORDERS: A POSITION PAPER OF THE ORGANIZATION OF MOLECULAR GENETICISTS IN ONCOLOGY AND ONCOHEMATOLOGY

Tsaur G. A.^{1,2,3*}, Olshanskaya Yu. V.⁴, Obukhova T. N.⁵, Sudarikov A. B.⁵, Lazareva O. V.⁵, Gindina T. L.⁶

¹ Regional Children's Hospital, 620149, Ekaterinburg, Russian Federation

² Research Institute of Medical Cell Technologies, 620026, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Ural State Medical University, 620028, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

⁶ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Currently, there is no unequivocal opinion on the optimal list of studies for the genetic diagnosis of oncohematological disorders in children and adults. These discrepancies are due to the limited technological capabilities of laboratories, the rapid development of science, and a significant expansion of the range of new molecular markers, that are attractive, but only for a limited group of patients. Moreover, in modern conditions of limited access to resources, it seems important to bring desires, interests and opportunities to a common denominator.

Aim — to develop unified approaches to the cytogenetic and molecular genetic diagnosis of oncohematological diseases in children and adults based on the consensus opinion of the panel of experts.

Main findings. The review proposes the arrangement of cytogenetic and molecular genetic diagnostic tests in oncohematological disorders in children and adults into 3 categories depending on the frequency of genetic aberrations, the study complexity and the prognostic impact. Based on this and taking into account the diagnosis and age of patients, the minimal and optimal lists of clinically significant parameters and research markers were identified. The basic preanalytical principles for conducting cytogenetic and molecular genetic studies in oncohematology are pointed out. A brief description of a conventional cytogenetic study and a polymerase chain reaction for the diagnosis of oncohematological diseases is given. The paper also focused on the need for reference diagnostics of cytogenetic and molecular genetic studies in oncohematology. The article is addressed to the specialists in the field of laboratory genetics, clinical laboratory diagnostics, but may also be of interest to hematologists, pediatric oncologists and doctors of related branches.

Keywords: acute leukemia, chronic leukemias, lymphoma, myeloproliferative neoplasms, myelodysplastic syndrome, cytogenetics, molecular genetics, diagnostics, translocation, fusion gene

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Tsaur G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(1): 129–143 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143>

Введение

Для выявления генетических перестроек у онкогематологических больных в настоящее время применяют широкий набор цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Выбор конкретной методики зависит не только от типа определяемой перестройки, но и наличия квалифицированных специалистов, приборной базы, обеспечения реагентами и потока образцов для конкретного исследования. Количество лабораторий, стремящихся проводить цитогенетическую и молекулярно-генетическую диагностику для больных онкогематологического профиля, постоянно увеличивается. В то же время для достижения приемлемых показателей качества в лаборатории должно выполняться достаточное количество тестов. Мы предлагаем использовать величину 500 однотипных исследований в год для каждого из выполняемых исследований, включая: стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток костного мозга или периферической крови, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР), секвенирование, что совпадает с мнением европейских экспертов [1]. В случае меньшего количества образцы должны направляться в более крупную лабораторию, за исключением регионов, доставка материала из которых затруднена и занимает более 48 часов. В последнем случае лаборатория должна иметь обученного специалиста(-ов), все необходимое оборудование и реактивы, а также постоянную связь с централизованными лабораториями для проведения телемедицинских консультаций в сложных случаях.

В настоящее время для большинства онкогематологических заболеваний разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению, в которых не всегда определены цитогенетические и молекулярно-генетические маркеры, а там, где они есть, не разграничены сложность тестов, последовательность их выполнения, необходимые компетенции персонала лаборатории и требуемое оборудование. Одновременно с этим действующее законодательство в области применения в медицинских организациях только медицинских изделий и реактивов, имеющих регистрационные удостоверения Росздравнадзора, накладывает существенные ограничения на развитие и использование новых технологий в учреждениях практического здравоохранения. Нехватка специалистов с опытом работы также ограничивает качество и количество проводимых исследований. Кроме того, отсутствуют отечественные рекомендации по проведению цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в онкогематологии, что затрудняет восприятие результатов из различных лабораторий. Данная статья призвана отчасти компенсировать этот недостаток.

В качестве иллюстрации вышеприведенных положений приводим данные о недостаточной распространенности генетических исследований для онкогематологических больных. Проведенная экспертами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России оценка использования цитогенетических и молекулярно-генетических технологий в диагностике, определении тактики лечения и прогноза, мониторинге минимальной остаточной болезни (МОБ) при гемобластозах в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [2] показала, что данные виды исследований возможно выполнить только в 18 (21 %) из 84 субъектов Российской Федерации, в которых проводилась данная оценка. Более того, в половине из этих лабораторий определяют только единичные маркеры хронических миелопролиферативных заболеваний. Только в 6 из 85 регионов Российской Федерации (Свердловская, Тюменская, Ростовская, Волгоградская, Кировская области и Ханты-Мансийский автономный округ — Югра), разработаны тарифы обязательного медицинского страхования на широкий перечень цитогенетических и молекулярно-генетических исследований для онкогематологических больных; в тарифные соглашения еще 16 субъектов Российской Федерации включены наиболее востребованные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования (для диагностики Ph-положительных лейкозов и Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний); в 9 есть только единичный молекулярно-генетический тест (Определение экспрессии *BCR::ABL1*); в 7 регионах включены молекулярно-генетические тесты с формулировкой «иные», что позволяет только предполагать возможность проведения необходимых цитогенетических и молекулярно-генетических исследований для диагностики опухолевых заболеваний системы крови. В таблице 1 приведены данные о количестве субъектов РФ, в которых выполняются те или иные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования у онкогематологических больных. Как видно из представленных данных, доступность необходимых генетических исследований для онкогематологических больных недостаточна [3].

Целью данной работы явилась выработка единых подходов к цитогенетической и молекулярно-генетической диагностике онкогематологических заболеваний у детей и взрослых на основании консенсусного мнения панели экспертов.

Краткая характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических методов, применяемых в онкогематологии

Существующие методы цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики в онкогематологии не ограничиваются стандартным СЦИ, FISH и ПЦР

Таблица 1. Цитогенетические и молекулярно-генетические лаборатории в субъектах Российской Федерации**Table 1.** Cytogenetic and molecular genetic laboratories in the subjects of the Russian Federation

№ No.	Федеральный округ Federal District	Население (чел.) в 2022 г.* Population (people) in 2022*	Количество посещенных НМИЦ гематологии субъектов РФ Number of subjects of the RF visited by NMRC for Hematology	Количество субъектов, где выполняют МГИ Number of regions where molecular genetic tests are performed	Количество субъектов, где выполняют СЦИ Number of regions where CBA are performed	Примечание Note
1	Центральный Central	39 104 400	17	0	0	
2	Северо-Западный Northwestern	13 901 069	11	2	1	в 1 субъекте выполняют только определение PML::RARA / In 1 region only PML::RARA is detected
3	Южный South	16 434 898	8	2	1	в 1 субъекте выполняют только определение BCR::ABL1 / In 1 region only BCR::ABL1 is detected
4	Северо-Кавказский North Caucasian	9 997 336	7	2	1	в 1 субъекте выполняют только определение BCR::ABL1 / In 1 region only BCR::ABL1 is detected
5	Приволжский Volga	28 844 264	14	4	3	выполняют ограниченный перечень исследований / The list of test performed is limited
6	Уральский Ural	12 294 961	6	4	3	В 1 из 4 субъектов определяют только маркеры тромбофилии / In 1 of 4 regions, only thrombophilia markers are detected
7	Сибирский Siberian	16 889 404	10	3	4	
8	Дальневосточный Far Eastern	8 091 244	11	1	5	4 из 5 цитогенетических лабораторий субъектов локализованы при детских клиниках / 4 out of 5 regions cytogenetic labs are localized at children's hospitals
	Итого / Total	147 182 123	84	18	18	

Примечание. * — численность постоянного населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2022 г. без учета итогов Всероссийской переписи населения 2020 (2021). [4]; МГИ — молекулярно-генетические исследования; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование.

Note. * — the number of resident population of the Russian Federation by municipalities as of January 1, 2022, excluding the results of the All-Russian Population Census 2020 (2021). [4]; CBA — chromosome banding analysis.

с предшествующей обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Более подробно описание различных методов, используемых для диагностики онкогематологических заболеваний, приведено в таблице 2. Некоторые из указанных в таблице методов еще недостаточно широко применяются для нужд онкогематологии в Российской Федерации, например, молекулярное кариотипирование с использованием сравнительной геномной гибридизации на ДНК-микрочипах высокого разрешения (array-CGH, aCGH) или множественная лигазно-зависимая амплификация зондов (MLPA), но они активно применяются для диагностики наследственных заболеваний и должны быть в арсенале крупных лабораторий, занимающихся генетической диагностикой в онкогематологии. Возможно, высокопроизводительное секвенирование (ВПС), уже сегодня применяемое в ряде лабораторий, в обозримой перспективе заменит часть вышеперечисленных методов. Чем больший поток образцов исследуется, тем ниже себестоимость отдельного исследования, что особенно актуально для MLPA, array-CGH и, отчасти, ВПС.

Организационные аспекты цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики в онкогематологии в Российской Федерации

Ранее были разработаны «Правила проведения цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в онкологии и онкогематологии» [6], которые, хотя и не утверждены на сегодняшний день официально, могут помочь всем заинтересованным лицам корректно и правильно организовать свою работу. Ниже приведены отдельные выдержки из этих правил [6], а также ряд уточнений к ним.

1. Целесообразно выделять два уровня лабораторий, которые проводят цитогенетические и молекулярно-генетические исследования в онкогематологии:

А) локальные лаборатории — преимущественно выполняющие исследования для медицинской организации, в которой они расположены; за этими лабораториями следует закрепить цитогенетическую диагностику методами кариотипирования, FISH, ПЦР, фрагментный анализ для первичной диагностики базовых маркеров;

Б) специализированные или централизованные лаборатории референсного уровня, выполняющие исследования для медицинских организаций любых субъектов РФ; в этих лабораториях должны быть возможности для проведения всего спектра исследований — от СЦИ до ВПС, включая анализ экзона и транскриптома.

2. Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования для онкогематологических больных

должны проводиться в рамках единой лаборатории / одной медицинской организации, в которой есть возможности, как для проведения цитогенетического анализа, так и молекулярно-генетических исследований.

3. Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования для детей с онкогематологическими заболеваниями должны выполняться только в специализированных/централизованных лабораториях референсного уровня. В настоящее время это уже реализовано, и данная потребность практически полностью обеспечивается тремя лабораториями референсного уровня: НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (Москва), ГАУЗ СО «ОДКБ» (Екатеринбург), НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург).

4. Централизованные лаборатории референсного уровня целесообразно развивать на базе уже существующих лабораторий федеральных и крупных межрегиональных центров. При планировании новых локальных лабораторий следует учитывать не только потребность в диагностических исследованиях для онкогематологических заболеваний, но и экономическую эффективность их создания.

В связи со всем вышеизложенным разработан относительно простой этапный алгоритм диагностики цитогенетических и молекулярно-генетических изменений у онкогематологических больных. Предлагается все цитогенетические и молекулярно-генетические исследования для онкогематологических больных разделить на три уровня:

1. минимальный объем исследований — необходимый для назначения специфической терапии или отнесения больного к определенной группе риска; исследования данной группы должны обязательно выполняться в локальных лабораториях;

2. оптимальный объем исследований — для выделения основных цитогенетических/молекулярно-генетических подгрупп; эти показатели должны быть включены в классификации Всемирной организации здравоохранения;

3. научно-исследовательские показатели — исследования, для которых на сегодняшний день нет точных критериев стратификации по группам риска и/или которые связаны с определенным прогнозом, в эту же группу отнесены недавно открытые цитогенетические и молекулярно-генетические маркеры; прогностическая роль показателей из этой группы должна изучаться в рамках многоцентровых исследований; их использование должно быть ограничено только теми медицинскими организациями, которые участвуют в проспективных многоцентровых исследованиях.

Исследования 2-го и 3-го уровней должны проводиться в специализированных и/или централизованных лабораториях референсного уровня.

Таблица 2. Диагностические возможности различных цитогенетических и молекулярно-генетических методов (цитируется по [5] с дополнениями)
Table 2. Diagnostic capabilities of various cytogenetic and molecular genetic methods (quoted from [5] with additions)

Анализ <i>What is analyzed</i>	СЦИ CBA	FISH	Многоцветный FISH <i>Multicolor FISH</i>	aCGH	MLPA	ОТ-ПЦР RT-PCR	ВПС NGS
Анализ всего генома <i>Whole genome screen</i>	+	–	+	+	–	–	±*
Разрешение <i>Resolution</i>	5–10 млн п.н. <i>5–10 millions bp</i>	50 000–500 000 п.н. <i>50,000–500,000 bp</i>	5–10 млн п.н. <i>5–10 millions bp</i>	1000–1 000 000 п.н. <i>1000–1,000,000 bp</i>	100–50 000 п.н. <i>100–50,000 bp</i>	100–1500 п.н. <i>100–1500 bp</i>	от 1 п.н. <i>from 1 bp</i>
Полипloidия <i>Polyploidy</i>	+	–	+	+	–	–	+
Анеупloidия <i>Aneuploidy</i>	+	+	+	+	–	–	+
Интерстициальные делеции/ дупликации <i>Interstitial deletions/duplications</i>	±	+	±	+	+	+**	+
Реципрокные транслокации <i>Reciprocal translocations</i>	+	+	+	–	–	+**	+
Амплификации <i>Amplifications</i>	+ [§]	+	+ [§]	+	+	±	±*
Делеции <i>Deletions</i>	+	+	+	+	+	+**	±*
Инверсии <i>Inversion</i>	+	+	±	–	–	+**	+

Примечание: СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; aCGH — сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микрочипах высокого разрешения; MLPA — множественная лигазно-зависимая амплификация зондов; ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с предшествующей обратной транскрипцией; ВПС — высокопроизводительное секвенирование (секвенирование нового поколения); п. н. — пара нуклеотидов; ± — зависит от варианта проведения ВПС; ** — только если приводят к образованию химерного гена, § — только если сопровождаются образованием dmin (внехромосомная ДНК, образующаяся вследствие хромотрипсиса) и hsr (гомогенно окрашенные регионы при G-окрашивании, появляющиеся вследствие встраивания одинаковых фрагментов внутри одной хромосомы).

Note, CBA — chromosome banding analysis; FISH — fluorescent *in situ* hybridization; aCGH — comparative genomic hybridization on high resolution DNA microarrays; MLPA — multiple ligase-dependent probe amplification; RT-PCR — reverse transcriptase polymerase chain reaction; NGS — next generation sequencing (high throughput sequencing); bp — a base pair; * — depends on the variant of the NGS; ** — only if they lead to the formation of a chimeric gene; & — only if accompanied by the formation of dmin (extrachromosomal DNA resulting from chromotripsis) and hsr (homogeneously stained regions with G-staining, appearing due to the insertion of identical fragments within the same chromosome).

Трехуровневое деление цитогенетических и молекулярно-генетических исследований для диагностики онкогематологических заболеваний у детей и взрослых

В таблицах 3–9 (доступны в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-supl>) приведены цитогенетические и молекулярно-генетические показатели с указанием предпочтительных диагностических технологий и делением на три вышеуказанные уровня, исходя из диагноза и возраста онкогематологических больных. Названия химерных генов и химерных транскриптов приведены в соответствии с современными рекомендациями комитета по генетической номенклатуре HUGO с разделением двух частей химерного гена двойным двоеточием [7]. Например, *BCR::ABL1*, *PML::RARA*, *KMT2A::MLL1*. Для удобства восприятия, в таблицах 3–9 тесты, включенные в действующие клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации [8–20], отмечены знаком (*).

Вслед за экспертами ВОЗ [25–26] и экспертами, предложившими классификацию Международного консенсуса (International consensus classification, ICC) [27–28], цитогенетические и молекулярно-генетические исследования были сгруппированы по нозологическим группам. Признавая существенные отличия острых лейкозов и миелодиспластического синдрома (МДС) детей от взрослых больных, мы также выделили эти диагнозы в отдельную группу, приведенную в таблице 3 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-3>). Исходя из уникальных биологических особенностей В-линейного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей первого года жизни и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей младше 2 лет, эти подгруппы приведены в табл. 3 по отдельности.

В таблице 4 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-4>) приведено наиболее рациональное трехуровневое деление генетических исследований для взрослых больных В-линейными и Т-линейными ОЛЛ, ОМЛ и отдельно ОМЛ М3.

Таблица 5 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-5>) представляет собой консолидированное экспертное мнение по разделению цитогенетических и молекулярно-генетических исследований у взрослых больных с диагнозом МДС с учетом последних по времени классификаций ВОЗ и ICC.

Признавая особое положение системного мастоцитоза в классификации онкогематологических заболеваний, особенности обследования таких больных с учетом трехуровневого деления генетических исследова-

ований, приведены в таблице 6 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-6>).

В таблице 7 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-7>) приведены наиболее распространенные и хорошо изученные молекулярные маркеры гематологических опухолей с конституциональной предрасположенностью, которые необходимо исследовать для установления различных диагнозов, относящихся в этой группе заболеваний.

В таблице 8 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-8>) представлены цитогенетические и молекулярно-генетические показатели, необходимые для установления диагноза и оценки прогноза для больных различного возраста с ХМЛ, эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией, первичным миелофиброзом, а также миелоидными/лимфоидными новообразованиями с эозинофилией и перестройками генов тирозинкиназ, хроническим и ювенильными миело monocитарными лейкозами.

Таблица 9 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-9>) описывает деление генетических тестов для верификации лимфопролиферативных заболеваний у детей и взрослых. В эту группу включены ангиоимунобластная Т-клеточная лимфома, анапластическая Т-крупноклеточная лимфома, Т-γδ-гепатоспленическая лимфома, Т-пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, лимфоплазмочитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз, крупноклеточная В-клеточная лимфома с перестройкой *IRF4*, лимфомы маргинальной зоны, множественная миелома, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфома из клеток мантии, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками *MYC* и *BCL2*, KSHV/HHV8-ассоциированные В-клеточные лимфопролиферации и лимфомы

Отдельные методические вопросы цитогенетических исследований для диагностики онкогематологических заболеваний

Хромосомный анализ является обязательным для острых лейкозов, МДС, ХЛЛ и ХМЛ. Его главное преимущество заключается в том, что он обеспечивает анализ всего генома, обнаруживая как числовые, так и структурные аномалии, и позволяет идентифицировать клональную эволюцию, дополнительные хромосомные aberrации и наличие независимых клонов. Для ОМЛ, МДС, ХМЛ и, в меньшей степени, ОЛЛ базовой является технология СЦИ,

а FISH следует проводить только в следующих ситуациях: при отсутствии митозов, в случае обоснованных сомнений в результатах проведенного СЦИ, для поиска криптохромосомных аберраций, при работе со зрелоклеточными лимфатическими опухолями и невозможности получения делящихся опухолевых клеток, а также в отдельных случаях, описанных в таблице 9 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-9>). При ХЛЛ цитогенетические и молекулярно-генетические исследования проводят не на этапе установления диагноза, а при появлении показаний к началу терапии по критериям iwCLL 2018 [37] для выбора ее тактики. Выявление генетических маркеров неблагоприятного прогноза не является показанием к началу терапии.

Важными преаналитическими факторами для успешного выполнения СЦИ и FISH являются корректный выбор вида исследуемой ткани (костный мозг, кровь) с достаточной клеточностью и наличием в ней опухолевых клеток. При использовании срезов биопсийного (операционного) материала важны качественная фиксация материала и адекватная проводка. В большинстве случаев основным материалом для цитогенетических исследований при подозрении на онкогематологическое заболевание является костный мозг. Исключение делается только при диагностике ХЛЛ, лимфом с лейкомизацией, а также в случае технических сложностей с взятием аспирата костного мозга (например, «сухая пункция»). При этом следует иметь в виду, что в образцах периферической крови получают информативные результаты при СЦИ, когда доля циркулирующих опухолевых клеток превышает 10 % [50]. СЦИ периферической крови может быть полезно при миелофиброзе, когда костный мозг скуден из-за фиброза. В этих случаях эффективно применяют 48-часовую культуру периферической крови без стимуляции митогенами [51]. Биоптаты лимфатических узлов или опухолевых лимфоидных образований являются предпочтительной тканью при всех видах лимфом. В редких ситуациях для исследования могут использоваться ликвор, плевральная или асцитическая жидкости. Неокрашенные мазки аспирата костного мозга и отпечатки биоптата могут применяться для интерфазной FISH.

Для СЦИ и FISH материал следует собирать в стерильные вакуумные пробирки, содержащие гепарин, или пробирки со специальной транспортной средой (в случае, если цитогенетическая лаборатория использует таковую) [1, 52]. Натриевая и литиевая соли гепарина могут быть использованы с одинаковой эффективностью [52]. Необходимый объем костного мозга зависит от клеточности образца и в среднем составляет от 2 до 3 мл. Материал должен быть доставлен в лабораторию как можно скорее; сроки транспорти-

ровки не должны превышать 24–48 часов [1, 52, 56]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение об оптимальном температурном режиме транспортировки образцов для проведения СЦИ. Существующие рекомендации Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) по использованию цитогенетической дозиметрии рекомендуют транспортировку периферической крови для цитогенетического анализа при температуре +18–+24 °С [53]. В то же время при диагностике онкогематологических заболеваний, когда часто одновременно транспортируются биообразцы не только для СЦИ, но и для молекулярно-генетического исследования, а иногда и для проточной цитометрии, наиболее рациональным представляется использование температуры +4–+8 °С, избегая при этом экстремальных температурных воздействий.

Условия культивирования клеток для СЦИ должны быть оптимизированы для каждой подозреваемой гематологической опухоли. Для ОМЛ и ОЛЛ, миелолифферативных опухолей, МДС рекомендуются нестимулированные краткосрочные 24-часовые культуры клеток [50, 54, 55]. При достаточном количестве материала следует инициировать несколько культур, включая приготовление «прямых препаратов». Для острого промиелоцитарного лейкоза рекомендуется не только нестимулированная 24-часовая, но и 48-часовая культура [56]. При множественной миеломе из-за частого низкого содержания плазматических клеток в костном мозге метод FISH следует проводить только на CD138⁺-клетках, выделенных из общего костномозгового пула методом иммуномагнитной селекции. Для улучшения выявления клональных хромосомных аномалий при лимфопролиферативных заболеваниях, в зависимости от иммунофенотипа, крайне полезны 3–5-дневные культуры с В- или Т-клеточными митогенами. При зрелых В-клеточных лимфомах рекомендуется использовать при культивировании селективные стимуляторы В-клеток, такие как форбол-12-миристат-13-ацетат (ТРА), липополисахарид или поквид митоген [57]. При ХЛЛ показана ко-стимуляция клеток периферической крови СрG-олигонуклеотидом и интерлейкином-2 [58]. При зрелоклеточных Т-клеточных лимфомах/лейкозах может использоваться стимуляция клеток фитогемагглютинином (ФГА), который является Т-клеточным митогеном [57].

Важными составляющими успеха СЦИ, кроме метода культивирования, являются непредвзятый отбор для анализа метафазных пластинок и количество анализируемых клеток. Поскольку качество морфологии хромосом из опухолевых клеток нередко неудовлетворительное, специалисты должны исследовать метафазные пластинки с различным уровнем хромосомного разрешения и качеством окрашивания. Необходимо исследовать достаточное количество клеток, чтобы увеличить вероятность обнаружения аномального кло-

на и установить клональность выявленной аномалии. Диагностические образцы, взятые в дебюте заболевания, требуют полного анализа не менее 20 метафазных пластинок — как при отсутствии хромосомных аномалий, так и при выявлении клональных aberrаций. Последнее важно из-за прогностической значимости дополнительных хромосомных аномалий, субклональной архитектуры опухоли. При этом 10 метафаз должны быть полностью проанализированы, еще 10 — подсчитаны и оценены на наличие соответствующих aberrаций [56]. При подозрении на конститутивные нарушения выполняют кариотипирование образца периферической крови, стимулированной ФГА.

Определение клональности, данное международной цитогеномной номенклатурой человека ISCN 2020 [59], предусматривает нарушения, при которых идентичная структурная аномалия или дополнительная хромосома должны присутствовать, по крайней мере, в двух метафазах, тогда как потеря хромосомы должна быть идентифицирована в трех и более метафазах. В отношении потери хромосом важно исключить из этой оценки клетки с артефактными случайными утратами. Обнаружение одной аномальной метафазы требует дальнейшего скрининга или тестирования с помощью другого генетического метода для определения клональности aberrаций. При достаточной укомплектованности штатов желателен использовать «коллегиальный способ» работы, при котором результаты, полученные методами СЦИ и FISH, независимо подтверждаются вторым специалистом.

Заключение с использованием методов СЦИ и FISH должно быть сделано в максимально короткие сроки: для образцов на этапе первичной диагностики 95 % результатов должны быть готовы в течение 10 рабочих дней. В жизнеугрожающих ситуациях (например, при ОМЛ М3) срок выдачи результата может быть сокращен до 24 часов (без учета времени транспортировки в специализированные или централизованные лаборатории референсного уровня) [56]. Для больных, у которых исследования проводят при проведении терапии, срок выдачи 90 % результатов — 21 календарный день.

Отдельные методические вопросы молекулярно-генетических исследований для диагностики и мониторинга МОБ при онкогематологических заболеваниях

Молекулярно-генетические исследования являются важным этапом диагностики онкогематологических заболеваний у детей и взрослых. Также высоко их значение при мониторинге МОБ. Ниже приведены требования к биологическому материалу для проведения наиболее частых молекулярно-генетических исследо-

ваний в онкогематологии — качественной ПЦР и количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Оптимальным является исследование костного мозга, взятого в стерильную вакуумную пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. Периферическая кровь должна использоваться при ХЛЛ, ХМЛ, миелопролиферативных заболеваниях. Минимальный объем материала для молекулярно-генетических исследований — 2 мл костного мозга или 3 мл крови. Антикоагулянты K_2 ЭДТА и K_3 ЭДТА равнозначны пригодны. Сроки транспортировки не должны превышать 48 часов. В отдельных случаях при невозможности оперативно доставить кровь в лабораторию могут использоваться специальные транспортные среды, препятствующие разрушению РНК, такие как РНК-среда (Интерлабсервис), Blood RNA stabilizer (Иноген) и другие. Условия транспортировки пробирок с транспортной средой, костным мозгом, кровью — в термоконтейнерах при температуре +4–+8 °С.

Для выделения ДНК или РНК и последующих этапов молекулярно-генетических исследований в работу следует брать не менее 5 млн ядродержащих клеток, выделенных из костного мозга методами лизиса с 0,84 % хлоридом аммония или мононуклеарной фракции, полученной при центрифугировании в градиенте плотности фиколла. Также возможно выделение нуклеиновых кислот из срезов парафиновых блоков. Выделение РНК может проводиться с использованием трехкомпонентного реактива по технологии Хомчинского [60] или колоночными методами [61]. Первый вариант обеспечивает больший выход РНК, второй — меньшее количество при более высокой чистоте. Для выделения ДНК также могут использоваться жидкостные или колоночные методы. Перед проведением ПЦР (или перед обратной транскрипцией в случае выделения РНК) целесообразно провести измерение концентрации ДНК или РНК методами спектрофотометрии или флуориметрии. Обязательным в ходе проведения качественной ПЦР является анализ на наличие одного или нескольких контрольных генов. Чаще для этих целей в онкогематологии применяют ген *ABL1*, однако возможно использование и других генов [62, 63]. При проведении количественной ПЦР-РВ обязательным является использование стандартизованных контрольных материалов с известной концентрацией химерного и нормального генов [64], наиболее оптимальными из них являются плазмиды Ipsogen (Qiagen, Франция), а в случае ХМЛ — *BCR-ABL* pDNA calibrant (Merck, Германия). Для исключения ложнонегативных результатов выявления экспрессии химерного гена минимально допустимым количеством нормального гена является 10 000 копий гена *ABL1* или эквивалентное количество для других контрольных генов [65].

Сроки проведения молекулярно-генетического исследования в целом должны совпадать с вышеуказан-

ными сроками СЦИ — 10 рабочих дней. Длительное ожидание результатов тестов из-за стремления лаборатории агрегировать максимально большое количество однотипных исследований считаем неверным. Единственное исключение — проведение исследований с использованием ВПС, для которого сроки могут быть существенно выше.

Мониторинг МОБ

Для мониторинга МОБ при острых лейкозах, а также после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется использовать костный мозг. Мониторинг МОБ из периферической крови проводится только при ХМЛ. Использование СЦИ для мониторинга терапии онкогематологических заболеваний нецелесообразно. Это связано как с низкой чувствительностью и значительной трудоемкостью СЦИ, так и с существованием более чувствительных и хорошо стандартизованных молекулярно-генетических методов и проточной цитометрии. Единственное исключение из вышеупомянутого правила — ХМЛ, для которого показана четкая корреляция данных СЦИ при проведении терапии с прогнозом заболевания. Использование метода FISH должно быть ограничено только теми случаями, когда иной метод мониторинга МОБ не применим. С целью акцентирования внимания на высокочувствительные методы определения МОБ для большинства нозологий в таблице 10 (доступна в электронном виде по адресу <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143-9>) приведены оптимальные методы мониторинга. В то же время при рецидиве, прогрессии или вторичном гематологическом заболевании показаны повторные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования, которые проводятся в том же объеме, как и при установлении диагноза. Наиболее целесообразно проводить определение МОБ в одной и той же лаборатории, специализирующейся именно на мониторинге МОБ, одним или несколькими стандартизированными методами. При использовании нескольких методов (ПЦР, ВПС, проточная цитометрия) запрещено экстраполировать результаты одного метода на другой. В большинстве случаев эффективный мониторинг МОБ методом

проточной цитометрии возможен только при наличии данных об инициальном иммунофенотипе опухолевых клеток. С наибольшей пользой данные о МОБ могут быть использованы у больных, включенных в мультицентровые клинические исследования и, чаще всего, на начальных этапах лечения (таких как индукционная терапия).

Взаимодействие локальных и специализированных/централизованных лабораторий референсного уровня

В тех случаях, когда централизованный референс образцов не включен в протокол лечения, чрезвычайно важно, чтобы образцы всех больных архивировались в локальных лабораториях. Для этого необходимо чтобы все фиксированные цитогенетические суспензии, также как и выделенные образцы лейкоцитов/моноклеаров в лизирующем растворе, сохранялись при температуре от -40 до -80 °С (чем ниже температура, тем сохраннее будут образцы) и, при необходимости, могли быть пересланы в замороженном виде в лабораторию референсного уровня для дополнительных исследований. В случаях, когда в медицинском учреждении нет молекулярно-генетической лаборатории, рекомендуется отправлять нативный образец в вакуумной пробирке с ЭДТА или РНК-транспортной средой в специализированную или централизованную лабораторию с учетом вышеуказанных сроков транспортировки.

Таким образом, данная статья представляет собой экспертное мнение специалистов Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (ОМГО). Представленные данные могут быть полезны не только при создании новых лабораторий, занимающихся цитогенетической и молекулярно-генетической диагностикой лейкозов, лимфом и других онкогематологических заболеваний, но и для более четкого разделения потоков работы и налаживания горизонтальных и вертикальных связей между специалистами в области лабораторной генетики и клинической лабораторной диагностики с гематологами и детскими онкологами.

Литература

1. Hastings R., Howell R., Betts D., et al. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. European cytogeneticists association newsletter. 2012. URL: https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E.C.A._General_Guidelines_Version-2.0.pdf.
2. Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Туаева А. А. и др. Технология оценки качества оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в субъектах Российской Федерации при проведении выездных мероприятий. Вопросы онкологии. 2022; 68(S3): 60–1.
3. Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н. Доступность применения цитогенетических (ЦГ) и молекулярно-генетических исследований (МГИ) за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС)

References

1. Hastings R., Howell R., Betts D., et al. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. European cytogeneticists association newsletter. 2012. URL: https://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/E.C.A._General_Guidelines_Version-2.0.pdf.
2. Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Tuaeve A.A., et al. Technology for assessing the quality of medical care on the profile of “hematology” in the regions the Russian Federation during offsite events. Voprosy onkologii. 2022; 68(S3): 60–1. (In Russian).
3. Maloletkina E.S., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N. Availability of the use of cytogenetic (CG) and molecular genetic studies (MG) at the expense of compulsory medical insurance (CHI) in the provision of specialized medical care

- при оказании специализированной медицинской помощи (СМП) пациентам с опухолевыми заболеваниями системы. Евразийский онкологический журнал. 2022; 10(S2): 716–7.
4. Численность постоянного населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2022 года без учета итогов Всероссийской переписи населения 2020. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282>.
 5. Davé B., Sanger W. Genomic microarray technologies for the cytogenetics laboratory. In: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. Eds M.S. Arsham, M.J. Barch, H.J. Lawce. 2017. DOI: 10.1002/9781119061199.ch18.
 6. Демидова И.А., Цаур Г.А., Филипенко М.Л. и др. Правила проведения цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в онкологии и онкогематологии. М.; 2022. URL: <https://oncogenetic.org/organization-of-laboratory-activities/genetic-lab-rules/>.
 7. Bruford E., Antonescu C., Carroll A., et al. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) recommendations for the designation of gene fusions. *Leukemia* 2021; 35(11):3040-3043. DOI: 10.1038/s41375-021-01436-6
 8. Clinical recommendations No. 529 «Acute lymphoblastic leukemia. Children». The list of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/529_1 (In Russian).
 9. Клинические рекомендации № 496 «Острые лимфобластные лейкозы». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/496_1.
 10. Клинические рекомендации № 131 «Острые миелоидные лейкозы». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/131_1.
 11. Клинические рекомендации № 586 «Острые миелоидные лейкозы. Дети». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/586_1.
 12. Клинические рекомендации № 132 «Острый промиелоцитарный лейкоз». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/132_1.
 13. Клинические рекомендации № 134 «Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/134_1.
 14. Клинические рекомендации № 129 «Агрессивные нефолликулярные лимфомы — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/129_2.
 15. Клинические рекомендации № 141 «Лимфома маргинальной зоны». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/137_1.
 16. Клинические рекомендации № 132 «Миелодиспластический синдром». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/141_1.
 17. Клинические рекомендации № 142 «Хронический миелоидный лейкоз». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/142_1.
 18. Клинические рекомендации № 144 «Множественная миелома». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/144_1.
 19. Клинические рекомендации № 130 «Волосатоклеточный лейкоз». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/130_1.
 20. Клинические рекомендации № 140 «Макроглобулинемия Вальденстрема». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/140_1.
 21. Клинические рекомендации «Ph-негативные миелопролиферативные заболевания». URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2022_god_?page=3.
 22. Клинические рекомендации «Мастоцитозы». URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2022_god_?page=2.
 23. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia*. 2000; 14(6): 991–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401784.
 24. Yabe M, Miranda R, Medeiros L. Hepatosplenic T-cell lymphoma: A review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Hum Pathol*. 2018; 74: 5–16. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.01.005.
 - (SMC) to patients with oncohematological disorders. *Evrazijskij onkologicheskij zhurnal*. 2022; 10(S2): 716–7. (In Russian).
 4. The number of resident population of the Russian Federation by municipalities as of January 1, 2022, excluding the results of the All-Russian Population Census 2020 (2021). URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282>. (In Russian).
 5. Davé B., Sanger W. Genomic microarray technologies for the cytogenetics laboratory. In: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. Eds M.S. Arsham, M.J. Barch, H.J. Lawce. 2017. DOI: 10.1002/9781119061199.ch18.
 6. Demidova I.A., Tsaur G.A. Filipenko M.L., et al. Rules for conducting cytogenetic and molecular genetic studies in oncology and oncohematology. Moscow; 2022. URL: <https://oncogenetic.org/organization-of-laboratory-activities/genetic-lab-rules/>. (In Russian).
 7. Bruford E., Antonescu C., Carroll A., et al. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) recommendations for the designation of gene fusions. *Leukemia*. 2021; 35(11):3040-3043. DOI: 10.1038/s41375-021-01436-6.
 8. Clinical recommendations No. 529 «Acute lymphoblastic leukemia. Children». The list of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/529_1 (In Russian).
 9. Clinical recommendations No. 496 “Acute lymphoblastic leukemia”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/496_1. (In Russian).
 10. Clinical recommendations No. 131 “Acute myeloid leukemias”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/131_1. (In Russian).
 11. Clinical recommendations No. 586 “Acute myeloid leukemias. Children”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/586_1. (In Russian).
 12. Clinical recommendations No. 132 “Acute promyelocytic leukemia”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/132_1. (In Russian).
 13. Clinical recommendations No. 134 “Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/134_1. (In Russian).
 14. Clinical recommendations No. 129 “Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt’s lymphoma”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/129_2. (In Russian).
 15. Clinical recommendations No. 141 “Marginal zone lymphoma”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/137_1. (In Russian).
 16. Clinical recommendations No. 132 “Myelodysplastic syndrome”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/141_1. (In Russian).
 17. Clinical recommendations No. 142 “Chronic myeloid leukemia”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/142_1. (In Russian).
 18. Clinical recommendations No. 144 “Multiple myeloma”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/144_1. (In Russian).
 19. Clinical recommendations No. 130 “Hairy cell leukemia”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/130_1. (In Russian).
 20. Clinical recommendations No. 140 “Waldenstrom’s macroglobulinemia”. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/140_1. (In Russian).
 21. Clinical recommendations “Ph-negative Myeloproliferative neoplasms”. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2022_god_?page=3. (In Russian).
 22. Clinical recommendations “Mastocytosis”. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2022_god_?page=2. (In Russian).
 23. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia*. 2000; 14(6): 991–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401784.
 24. Yabe M, Miranda R, Medeiros L. Hepatosplenic T-cell lymphoma: A review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Hum Pathol*. 2018; 74: 5–16. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.01.005.

25. Khoury J, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
26. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
27. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Integrating morphological, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; 140(11): 1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
28. Campo E, Jaffe S, Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022; 140(11): 1229–53. DOI: 10.1182/blood.2022015851.
29. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бондаренко С.Н. и др. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтического стволового клеток у больных острым миелоидным лейкозом с t(8;21)(q22;q22) / *RUNX1-RUNX1T1* и дополнительными цитогенетическими аномалиями. *Клиническая онкогематология*. 2016; 9(2): 148–54. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-148-154.
30. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Друй А.Е. BCR-ABL-like подобный острый лимфобластный лейкоз у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019; 18(1): 112–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126.
31. Цаур Г.А., Ригер Т.О., Попов А.М. и др. Прогностическая роль различных перестроек 11q23/*KMT2A* у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021; 20(1): 27–39. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-27-39.
32. Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Червова А.А. и др. Внутривитриномосомная амплификация 21q (iAMP21) как маркер неблагоприятного прогноза при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(1): 37–45. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-37-45.
33. Ольшанская Ю.В., Солдаткина О.И., Никитин Е.Н. и др. Гиподиплоидный кариотип при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021; 20(2): 97–110. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-97-110.
34. 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): 22–35. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-21-34.
35. Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Грибанова Е.О. и др. Структура и значение цитогенетических перестроек у больных множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология*. 2021; 66(1): 54–67. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-54-67.
36. Обухова Т.Н., Кислова М.И., Никитин Е.А. и др. Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(1): 75–89. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89.
37. 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.
38. Mrózek K., Eisfeld A.K., Kohlschmidt J., et al. Complex karyotype in de novo acute myeloid leukemia: Typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. *Leukemia*. 2019; 33(7): 1620–34. DOI: 10.1038/s41375-019-0390-3.
25. Khoury J, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
26. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
27. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Integrating morphological, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; 140(11): 1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
28. Campo E, Jaffe S, Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022; 140(11): 1229–53. DOI: 10.1182/blood.2022015851.
29. Gindina T.L., Mamaev N.N., Bondarenko S.N., et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) / *RUNX1-RUNX1T1* and additional cytogenetic abnormalities. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 9(2): 148–54. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-148-154. (In Russian).
30. Tsaur G.A., Olshanskaya Yu.V., Druy A.E. BCR-ABL-like pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v pediatrii*. 2019; 18(1): 112–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126. (In Russian).
31. Tsaur G.A., Riger T.O., Popov A.M., et al. Prognostic significance of various 11q23/*KMT2A* rearrangements in infants with acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v pediatrii*. 2021; 20(1): 27–39. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-27-39. (In Russian).
32. Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Chervova A.A., et al. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) is the marker of unfavorable prognosis in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v pediatrii*. 2018; 17(1): 37–45. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-37-45. (In Russian).
33. Olshanskaya Yu.V., Soldatkina O.I., Nikitin E.N., et al. A hypodiploid karyotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v pediatrii*. 2021; 20(2): 97–110. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-97-110. (In Russian).
34. Kislicyna M.A., Obukhova T.N., Alimova G.A., et al. Efficacy 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): 21–34. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-21-34. (In Russian).
35. Abramova T.V., Obukhova T.N., Gribanova E.O., et al. Structure and significance of cytogenetic abnormalities in patients with multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2021; 66(1): 54–67. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-54-67. (In Russian).
36. Obukhova T.N., Kislova M.I., Nikitin E.A., et al. Structure and prognostic significance of 13q14 deletion in chronic lymphocytic leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(1): 75–89. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89. (In Russian).
37. 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.
38. Mrózek K., Eisfeld A.K., Kohlschmidt J., et al. Complex karyotype in de novo acute myeloid leukemia: Typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. *Leukemia*. 2019; 33(7): 1620–34. DOI: 10.1038/s41375-019-0390-3.

39. Branford S., Wang P., Yeung D., et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood*. 2018; 132(9): 948–61. DOI: 10.1182/blood-2018-02-832253.
40. Baliakas P., Jeromin S., Iskas M., et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: Definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019; 133(11): 1205–16. DOI: 10.1182/blood-2018-09-873083.
41. Swerdlow S., Campo E., Harris N., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). Lion: IARC; 2017: 216–21.
42. Leeksa A.C., Baliakas P., Moysiadis T., et al. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: A multicenter study. *Haematologica*. 2021; 106(1): 87–97. DOI: 10.3324/haematol.2019.239947.
43. Jain P., Wang M.L. Mantle cell lymphoma in 2022 – A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol*. 2022; 97(5): 638–56. DOI: 10.1002/ajh.26523.
44. Cohen J.B., Ruppert A.S., Heerema N.A., et al. Complex karyotype is associated with aggressive disease and shortened progression-free survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(5): 278–85. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.012.
45. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W., et al. *TP53* mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
46. Parrilla Castellar E., Jaffe E., Said J., et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014; 124(9): 1473–80. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571091.
47. Walker B., Mavrommatis K., Wardell C., et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019; 33(1): 159–70. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
48. Xia Y., Zhang X. The Spectrum of MYC alterations in diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Haematol*. 2020; 143(6): 520–8. DOI: 10.1159/000505892.
49. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021; 96(12): 1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
50. Mikhail F.M., Heerema N.A., Rao K.W., et al. Section E6.1-6.4 the ACMG technical standards and guidelines: Chromosome studies of neoplastic blood and bone marrow-acquired chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2016; 18(6): 635–42. DOI: 10.1038/gim.2016.50.
51. Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Байков В.В. и др. Новые горизонты цитогенетики при первичном миелофиброзе. *Клиническая онкогематология*. 2016; 9(1): 61–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-61-69.
52. Heerema N. Cytogenetic analysis of hematologic malignant diseases. In: *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. 4th edition. Eds M.S. Arsham, M.J. Barch, H.J. Lawce. 2017. DOI: 10.1002/9781119061199.ch11.
53. Использование цитогенетической дозиметрии для обеспечения готовности и реагирования при радиационных аварийных ситуациях (EPR-Biodosimetry 2011). Вена: Международное агентство по атомной энергии; 2014.
54. Hui E., Wan T., Ng M. Chromosome preparation for myeloid malignancies. *Methods Mol Biol*. 2017; 1541: 11–7. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_2.
55. Shago M. Chromosome preparation for acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol*. 2017; 1541: 19–31. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_3.
56. Rack K., van den Berg E., Haferlach C., et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*. 2019; 33(8): 1851–67. DOI: 10.1038/s41375-019-0378-z.
39. Branford S., Wang P., Yeung D., et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood*. 2018; 132(9): 948–61. DOI: 10.1182/blood-2018-02-832253.
40. Baliakas P., Jeromin S., Iskas M., et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: Definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019; 133(11): 1205–16. DOI: 10.1182/blood-2018-09-873083.
41. Swerdlow S., Campo E., Harris N., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). Lion: IARC; 2017: 216–21.
42. Leeksa A.C., Baliakas P., Moysiadis T., et al. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: A multicenter study. *Haematologica*. 2021; 106(1): 87–97. DOI: 10.3324/haematol.2019.239947.
43. Jain P., Wang M.L. Mantle cell lymphoma in 2022 – A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol*. 2022; 97(5): 638–56. DOI: 10.1002/ajh.26523.
44. Cohen J.B., Ruppert A.S., Heerema N.A., et al. Complex karyotype is associated with aggressive disease and shortened progression-free survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(5): 278–85. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.012.
45. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W., et al. *TP53* mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
46. Parrilla Castellar E., Jaffe E., Said J., et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014; 124(9): 1473–80. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571091.
47. Walker B., Mavrommatis K., Wardell C., et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019; 33(1): 159–70. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
48. Xia Y., Zhang X. The Spectrum of MYC alterations in diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Haematol*. 2020; 143(6): 520–8. DOI: 10.1159/000505892.
49. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021; 96(12): 1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
50. Mikhail F.M., Heerema N.A., Rao K.W., et al. Section E6.1-6.4 the ACMG technical standards and guidelines: Chromosome studies of neoplastic blood and bone marrow-acquired chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2016; 18(6): 635–42. DOI: 10.1038/gim.2016.50.
51. Gindina T.L., Mamaev N.N., Baykov V.V., et al. New cytogenetic approaches in patients with primary myelofibrosis. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 9(1): 61–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-61-69. (In Russian).
52. Heerema N. Cytogenetic analysis of hematologic malignant diseases. In: *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. 4th edition. Eds M.S. Arsham, M.J. Barch, H.J. Lawce. 2017. DOI: 10.1002/9781119061199.ch11.
53. Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies (EPR-Biodosimetry 2011). Vienna: International atomic energy agency; 2014. (In Russian).
54. Hui E., Wan T., Ng M. Chromosome preparation for myeloid malignancies. *Methods Mol Biol*. 2017; 1541: 11–7. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_2.
55. Shago M. Chromosome preparation for acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol*. 2017; 1541: 19–31. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_3.
56. Rack K., van den Berg E., Haferlach C., et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*. 2019; 33(8): 1851–67. DOI: 10.1038/s41375-019-0378-z.

57. Koczkodaj D., Filip A. Chromosome preparation for chronic lymphoid malignancies. *Method Mol Biol.* 2017; 1541: 33–41. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_4.

58. Decker T., Schneller F., Sparwasser T., et al. Immunostimulatory CpG-oligonucleotides cause proliferation, cytokine production, and an immunogenic phenotype in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood.* 2000; 95(3): 999–1005. DOI: 10.1182/blood.V95.3.999.003k10_999_1006.

59. McGowan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S. (ed.). An international system for human cytogenomic nomenclature (2020). Karger, 2020. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2.

60. Chomczynski P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. *Biotechniques.* 1993; 15(3): 532–4, 536–7.

61. Esser K.-H., Marx W., Lisowsky T. maxXbond: First regeneration system for DNA binding silica matrices. *Nat Methods.* 2006; 3(1): 1–2. DOI: 10.1038/nmeth845.

62. van Dongen J., Macintyre E., Gabert J., et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: Investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia.* 1999; 13(12): 1901–28. DOI: 10.1038/sj.leu.2401592.

63. Beillard E., Pallisgaard N., van der Velden V., et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using ‘real-time’ quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) – A Europe against cancer program. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2474–86. DOI: 10.1038/sj.leu.2403136.

64. Gabert J., Beillard E., van der Velden V., et al. Standardization and quality control studies of ‘real-time’ quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer program. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2318–57. DOI: 10.1038/sj.leu.2403135.

65. Cross N., White H., Müller M., et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012; 26(10): 2172–5. DOI: 10.1038/leu.2012.104.

Информация об авторах

Цаур Григорий Анатольевич*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии, ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний, ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: TsaurGA@mis66.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Ольшанская Юлия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Yuliya.Olshanskaya@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

57. Koczkodaj D., Filip A. Chromosome preparation for chronic lymphoid malignancies. *Method Mol Biol.* 2017; 1541: 33–41. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_4.

58. Decker T., Schneller F., Sparwasser T., et al. Immunostimulatory CpG-oligonucleotides cause proliferation, cytokine production, and an immunogenic phenotype in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood.* 2000; 95(3): 999–1005. DOI: 10.1182/blood.V95.3.999.003k10_999_1006.

59. McGowan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S. (ed.). An international system for human cytogenomic nomenclature (2020). Karger, 2020. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2.

60. Chomczynski P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. *Biotechniques.* 1993; 15(3): 532–4, 536–7.

61. Esser K.-H., Marx W., Lisowsky T. maxXbond: First regeneration system for DNA binding silica matrices. *Nat Methods.* 2006; 3(1): 1–2. DOI: 10.1038/nmeth845.

62. van Dongen J., Macintyre E., Gabert J., et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: Investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia.* 1999; 13(12): 1901–28. DOI: 10.1038/sj.leu.2401592.

63. Beillard E., Pallisgaard N., van der Velden V., et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using ‘real-time’ quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) – A Europe against cancer program. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2474–86. DOI: 10.1038/sj.leu.2403136.

64. Gabert J., Beillard E., van der Velden V., et al. Standardization and quality control studies of ‘real-time’ quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer program. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2318–57. DOI: 10.1038/sj.leu.2403135.

65. Cross N., White H., Müller M., et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012; 26(10): 2172–5. DOI: 10.1038/leu.2012.104.

Information about the authors

Grigory A. Tsaur*, Dr. Sci. (Med), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathology, Regional Children’s Hospital; Leading Researcher at the Laboratory of Cellular Therapy for Oncohematological Disorders, Research Institute of Medical Cell Technologies; Associate Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Ural State Medical University, e-mail: TsaurGA@mis66.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Yulia V. Olshanskaya, Cand. Sci. (Med), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: Yuliya.Olshanskaya@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

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

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

Лазарева Ольга Вениаминовна, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Гиндина Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gindinatl@spb-gmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 29.09.2022

Принята в печать: 20.03.2023

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

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

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Regional and Interdepartmental Cooperation for the Provision of Medical Hematology Care, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Tatiana L. Gindina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Diagnostics of Genetic Disorders, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Associate Professor at the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantation with Pediatric Oncology Course named after Professor B.V. Afanasyev, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
e-mail: gindinatl@spb-gmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

*** Corresponding author**

Received 29.09.2022

Accepted 20.03.2023