

УДК 616-092

Нарушения в локусе тяжелых цепей иммуноглобулинов у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, выявляемые методом флуоресцентной *in situ* гибридизации

Шкаврова Т.Г., Михайлова Г.Ф., Цепенко В.В., Голуб Е.В.

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
249036, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Актуальность. К настоящему времени известно, что в патогенезе хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) важную роль играют генетические нарушения. Их выявление может быть использовано для оценки прогноза заболевания, что является актуальной задачей, поскольку по клиническому течению ХЛЛ крайне разнороден.

Цель исследования. Изучить молекулярно-цитогенетические нарушения в локусе IGH у больных ХЛЛ и их сочетание с нарушениями, выявленными при использовании стандартной для ХЛЛ цитогенетической панели.

Материалы и методы. Исследование выполнено методом интерфазной *in situ* гибридизации (I-FISH) на архивных образцах нестимулированных лимфоцитов 89 больных с впервые выявленным ХЛЛ и 15 клинически здоровых доноров в качестве контрольной группы.

Результаты. Нарушения в локусе тяжелых цепей иммуноглобулинов обнаружены у 64% больных. IGH транслокации выявлены у 19% больных, частичная/полная потеря одной копии IGHV региона – у 58% больных ХЛЛ. Мы разделили больных на 3 группы и оценили встречаемость в них нарушений в локусе 14q32. В группу неблагоприятного прогноза вошли 35 человек (16 больных с del17p13 и 19 больных с del11q22), в группу промежуточного прогноза вошли 18 человек (10 больных с трисомией хромосомы 12 и 8 больных без выявленных цитогенетических нарушений), и в группу благоприятного прогноза – 36 больных с del13q14 как единственной. Статистически значимых различий между группами прогноза по встречаемости больных с IGH транслокациями не выявлено. Установлено, что у больных с del17p13 и с del11q22 IGHV делеции встречались достоверно чаще, чем у больных с del13q14 как единственной (74% vs 44%, $p = 0,011$). В группах неблагоприятного и промежуточного прогноза по сравнению с группой благоприятного прогноза почти в 4 раза (40% и 39% vs 11% соответственно) больше больных с высокой (50% и выше) долей клеток с IGHV делециями ($p < 0,05$).

Заключение. Нарушения в IGH локусе занимают второе место по встречаемости среди нарушений, выявляемых методом FISH при ХЛЛ. Эти нарушения могут быть значимыми, поскольку они достоверно чаще встречаются у больных в группе неблагоприятного прогноза. Дальнейшее наблюдение за больными с нарушениями в IGH локусе позволит оценить их клинико-биологические особенности и прогностическую значимость при ХЛЛ. Возможно, гетерогенность течения заболевания внутри группы больных с благоприятным прогнозом, выделенной на основании иерархической модели, обусловлена наличием дополнительных цитогенетических нарушений, в том числе и нарушений в IGH локусе.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз; цитогенетика; флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH); IGH транслокация; IGH делеция; локус тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGH).

Для цитирования: Шкаврова Т.Г., Михайлова Г.Ф., Цепенко В.В., Голуб Е.В. Нарушения в локусе тяжелых цепей иммуноглобулинов у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, выявляемые методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. Патогенез. 2019; 17(3): 57-64

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.57-64

Для корреспонденции: Шкаврова Татьяна Геннадьевна, e-mail: mgr@obninsk.mrrc.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.06.2019

Aberrations of the immunoglobulin heavy chain locus in patients with chronic lymphocytic leukemia detected with fluorescence *in situ* hybridization

Shkavrova T.G., Mikhailova G.F., Tsepenco V.V., Goloub E.V.

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Branch of the National Medical Research Radiological Center Obninsk, Russian Federation

Background. Genetic disorders play an important role in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Identification of these disorders can be used for prognosis of the disease. This is an urgent task since the clinical course of CLL is extremely heterogeneous. The aim of this study was to explore cytogenetic aberrations of the immunoglobulin heavy chain (IGH) locus and their association with a common FISH panel in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Materials and methods. The study was performed by a retrospective analysis of samples of non-stimulated lymphocytes from 89 patients with newly diagnosed CLL and 15 clinically healthy donors as a control group using interphase fluorescence *in situ* hybridization (I-FISH).

Results. Rearrangements of the IGH locus were found in 64% of CLL patients. IGH translocations were observed in 19% of patients whereas 58% of patients had total or partial IGHV deletions. The patients were divided into three groups and evaluated

for occurrence of aberrations in the locus 14q32. The group of unfavorable prognosis included 35 patients (16 patients with del17p13 and 19 patients with del11q22); the group of intermediate prognosis included 18 patients (10 patients with chromosome 12 trisomy and 8 patients without identified aberrations); and the group of favorable prognosis consisted of 36 patients with del13q14 as the sole abnormality. There were no statistically significant differences between groups with different prognosis in the occurrence of patients with IGH translocations. IGHV deletions were significantly more frequent in patients with del17p13 and del11q22 than in patients with del13q14 as the sole abnormality (74% vs. 44%, $p=0.011$). Patients with a high (50% and more) proportion of cells with IGHV deletions occurred approximately 4 times more frequently in groups of unfavorable and intermediate prognosis compared to the group of favorable prognosis (40% and 39% vs. 11%, respectively, $p<0.05$).

Conclusion. Rearrangements of the IGH locus detected using the FISH method is the second among all aberrations in CLL. These abnormalities may be important as they are significantly more frequently observed in patients with an unfavorable prognosis. Further observation of CLL patients with IGH aberrations will allow to identify clinical and biological features and prognostic importance of these aberrations. Probably, the intergroup heterogeneity of the clinical course in patients with a favorable prognosis determined on a hierarchical model is due to additional cytogenetic aberrations including IGH locus abnormalities.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; cytogenetics; fluorescence in situ hybridization (FISH); IGH translocation; IGH deletion; immunoglobulin heavy chain locus (IGH).

For citation: Shkavrova T.G., Mikhailova G.F., Tsepenco V.V., Goloub E.V. [Aberrations of the immunoglobulin heavy chain locus in patients with chronic lymphocytic leukemia detected with fluorescence in situ hybridization]. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2019; 17(3): 57-64 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.57-64

For correspondence: Shkavrova Tatiana Gennadievna, e-mail: mgp@obninsk.mrrc.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 14.06.2019

Введение

По клиническому течению хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) крайне разнороден. Прогноз заболевания зависит от наличия или отсутствия неблагоприятных клинических, морфологических и молекулярно-генетических признаков. В настоящее время при ХЛЛ наиболее часто встречающимися (маркерными) aberrациями хромосом считаются del17p13, del11q22, del13q14 и трисомия хромосомы 12. Прогностическое значение этих нарушений хорошо изучено. Однако на основании только этих цитогенетических нарушений не всегда представляется возможным достаточно точно спрогнозировать течение заболевания, поэтому и ведется поиск новых маркеров, позволяющих усовершенствовать используемую молекулярно-цитогенетическую панель. При В-клеточных неходжкинских лимфомах транслокации с вовлечением локуса 14q32, в котором расположены гены тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGH), встречаются часто и в основном связаны с конкретным подтипом лимфомы [1]. Они являются диагностически и прогностически важным критерием, который позволяет онкогематологам верифицировать диагноз и оптимизировать тактику лечения пациентов для преодоления резистентности в условиях применения современных программ полихимиотерапии. При ХЛЛ, по обобщенным данным 18-и исследований [2], транслокации с участием IGH локуса (IGH транслокации) наблюдаются у 2-26% больных. Авторами было высказано предположение, что в дополнение к маркерным перестройкам, IGH транслокации могут быть значимыми и больные, у которых они выявлены, не могут относиться к группе низкого риска. Следует отметить, что у больных ХЛЛ делеции в IGH локусе (IGH делеции) встречаются чаще, чем транслокации. Прогностическая значимость этого нарушения изучена недостаточно. В работе [3] было выдвинуто предположение, что IGH делеции являются результатом потери участка ДНК, который сопровождается со-

матическую V(D)J-рекомбинацию и, следовательно, del14q32 является физиологическим событием, а не частью онкогенного процесса. Однако в исследовании [4] авторы утверждают, что IGH делеции не могут быть результатом физиологической перестройки при дифференцировке В-лимфоцитов, поскольку они не были обнаружены у здоровых лиц, а также у больных ХЛЛ в клетках костного мозга, т.е. клетках, еще не подвергшихся воздействию антигенов.

Цель работы — изучить молекулярно-цитогенетические нарушения в локусе IGH у больных ХЛЛ и их сочетание с нарушениями, выявленными при использовании стандартной для ХЛЛ цитогенетической панели.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на архивных образцах нестимулированных лимфоцитов методом интерфазной *in situ* гибридизации (I-FISH). В исследование включены 89 больных с впервые выявленным ХЛЛ (53 мужчины и 36 женщин), проходивших обследование и лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в 2008–2017 годах, а также 15 клинически здоровых доноров (9 мужчин и 6 женщин) в качестве контрольной группы. Образцы периферической крови для FISH-исследования были взяты у больных после того, как диагноз ХЛЛ был верифицирован на основании клинико-лабораторных данных, включая иммунофенотипирование. Возраст обследованных больных и лиц контрольной группы колебался от 29 лет до 83 лет (медиана 60 лет и 61 год соответственно). Для выявления наиболее часто встречающихся молекулярно-цитогенетических нарушений был использован набор коммерческих прямомеченых ДНК-зондов LSI TP53, LSI ATM, LSI DLEU, LSI 13q34, Cep 12, (Vysis, США), являющийся стандартной цитогенетической панелью при ХЛЛ. Для выявления пере-

строек с вовлечением *IGH* локуса была использована двухцветная локус-специфичная проба фирмы Vysis (США) на разрыв (Dual Color, Break Apart), в которой 3' конец размером 282kb метится флуорохромом SpectrumOrange, а 5' конец (гены варибельного региона (*IGHV*)) размером 827 kb метится флуорохромом SpectrumGreen. При использовании данной пробы в отсутствие нарушений видны 2 слитных сигнала (2F), при транслокации – 1 слитный (1F) и 2 отдельных (1 оранжевый (1O), 1 зеленый (1G)). При делеции – 1 зеленый сигнал отсутствует или имеется его маленькая часть, что свидетельствует о полной или частичной потере одного региона *IGHV*. Анализ препаратов проводили на флуоресцентном микроскопе AxioImager A-2 (Carl Zeiss, Германия). В каждом случае анализировали 200–600 интерфазных клеток.

При определении границ нормы для каждой из проб анализировали по 200-1000 интерфазных ядер от каждого из 15 доноров контрольной группы. Границы нормальных значений ($M + 3\sigma$) для проб стандартной цитогенетической панели были следующими: $del17p13 < 8\%$, $del11q23 < 6\%$, $del13q14 < 6\%$, $del13q34 < 9\%$, трисомия хромосомы 12 $< 5\%$. В группе контроля доля клеток с транслокациями в локусе 14q32 колебалась от 1,0 до 5,3 на 100 клеток, составила в среднем $2,6 \pm 0,4$ на 100 клеток (стандартное квадратичное отклонение (σ) = 1,45). Доля клеток с делециями в локусе 14q32 (*IGHV* регион) колебалась от 0 до 5,2 на 100 клеток, и составила в среднем $2,2 \pm 0,5$ на 100 клеток (σ = 1,89). Верхняя граница нормальных значений ($M + 3\sigma$) была установлена $< 7\%$ и $< 8\%$ для транслокаций и делеций соответственно.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов статистического ана-

лиза с использованием компьютерной программы Microsoft Excel (2007). Различия по встречаемости больных с *IGH* нарушениями в различных группах оценивали при помощи альтернативных критериев статистики (критерия Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йетса). Различия считали статистически достоверными при $\chi^2 \geq 3,84$, что соответствует $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты I-FISH анализа при использовании стандартной для ХЛЛ цитогенетической панели и ДНК-зонда к *IGH* локусу у 89 больных представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, при использовании стандартной цитогенетической панели нарушения выявлены у 81 (91%) больного. В обследованной группе наиболее часто встречались больные с делецией 13q14, обнаруженной у 64 (72%) больных: у 41% больных она наблюдалась как единственная, и у 31% – в сочетании с другими цитогенетическими нарушениями. Как единственные и в сочетании с другими нарушениями делеция 17p13, делеция 11q22 и трисомия хромосомы 12 были выявлены у 18%, 21% и 11% больных соответственно. Нарушения в *IGH* локусе (транслокации и/или делеции) обнаружены у 57 (64%) обследованных больных, в том числе у 3% больных они являлись единственным нарушением, т.е. у них при использовании стандартной цитогенетической панели нарушений не выявлено. *IGH* транслокации выявлены у 17 (19%) больных, *IGHV* делеции – у 52 (58%) больных, в том числе у 12 больных одновременно наблюдались и транслокации, и делеции. Полная потеря одного региона *IGHV* наблюдалась только у 16 (18%) больных, у остальных больных она была частичной. Следует отметить, что

Таблица 1

Результаты I-FISH анализа у 89 первичных больных ХЛЛ при использовании стандартной цитогенетической панели и ДНК-зонда к *IGH* локусу

Нарушения, выявленные при использовании стандартной при ХЛЛ молекулярно-цитогенетической панели	Кол-во больных	Кол-во больных с нарушениями в <i>IGH</i> локусе		Кол-во больных без нарушений в <i>IGH</i> локусе
		<i>IGH</i> транслокации	<i>IGH</i> делеции	
del17p13	1	1	0	0
del17p13 и del13q14	11	3	6	4
del17p13, del11q22 и del13q14	1	1	1	0
del17p13, del13q14 и del13q34	1	0	1	0
del17p13, tris12 и del13q14	1	0	1	0
del17p13, del11q22, del13q14 и del13q34	1	1	1	0
del11q22	7	1	5	2
del11q22 и del13q14	11	2	11	0
del11q22, del13q14 и del13q34	1	0	0	1
tris12	9	3	6	3
tris12 и del13q14	1	1	1	0
del13q14	36	3	16	17
Без нарушений	8	1	3	5

11 из 16 больных, у которых выявлена полная потеря одной копии варибельного участка *IGH*, имели делеции 17p13 или 11q22.

В настоящее время при прогнозе клинического течения ХЛЛ с использованием стандартной молекулярно-цитогенетической ДНК-панели анализ полученных данных обычно проводится с учетом иерархической модели, предложенной Döhner H. и соавторами [5]. Эта модель предполагает выделение пяти групп больных: больные с del17p13; больные с del11q22, но без del17p13; больные с трисомией хромосомы 12, но без делеций 17p13 и 11q22; больные с del13q14 как единственным нарушением и больные с нормальным кариотипом. Авторами показано, что цитогенетические нарушения являются прогностически значимыми и неблагоприятность прогноза увеличивается в следующей последовательности: делеция 13q14 (как единственная), без выявленных нарушений кариотипа, трисомия хромосомы 12, делеция 11q22, делеция 17p13. Мы разделили больных на 3 группы и оценили встречаемость в них нарушений в локусе 14q32. В группу неблагоприятного прогноза вошли 35 человек (16 больных с del17p13 и 19 больных с del11q22), в группу промежуточного прогноза вошли 18 человек (10 больных с трисомией хромосомы 12 и 8 больных без выявленных цитогенетических нарушений), и в группу благоприятного прогноза – 36 больных с del13q14 как единственной.

В табл. 2 представлена встречаемость больных ХЛЛ с нарушениями *IGH* локуса в прогностических группах. Как видно из таблицы, больные с нарушениями в локусе *IGH* встречались достоверно чаще в группе неблагоприятного прогноза по сравнению с группой благоприятного прогноза – 80% vs 53% ($\chi^2 = 5,88$; $p < 0,05$). Статистически значимых различий между группами прогноза по встречаемости больных с *IGH* транслокациями не выявлено. Встречаемость больных с *IGH* делециями в группах неблагоприятного, промежуточного и благоприятного прогноза составила 74%, 56% и 44% соответственно. Достоверные различия по этому показателю выявлены между группами неблагоприятного и благоприятного прогноза ($\chi^2 = 6,54$; $p = 0,011$).

Распределение больных ХЛЛ по доле клеток с транслокациями/делециями в *IGH* локусе представлено в табл. 3. Как видно из таблицы, в группах не-

благоприятного, промежуточного и благоприятного прогноза доля клеток с *IGH* транслокациями в диапазоне, не превышающем верхнюю границу нормальных значений ($< 7\%$), выявлена у 74%, 72% и 92% больных соответственно, а в диапазоне частоты выше нормальных значений, но ниже 25% – у 20%, 11% и 8% больных соответственно. Выше 25% доля клеток с транслокациями была у 2 из 35 больных из группы неблагоприятного прогноза, и у 3 из 18 больных из группы промежуточного прогноза. Анализ данных не выявил достоверных различий между группами прогноза по доле клеток с транслокациями в представленных частотных диапазонах.

Доля клеток с *IGH* делециями в диапазоне, не превышающем верхнюю границу нормальных значений ($< 8\%$), в группах неблагоприятного, промежуточного и благоприятного прогноза выявлена у 26%, 44% и 56% больных соответственно. Статистически значимое различие ($p = 0,011$) по этому показателю обнаружено между группами неблагоприятного и благоприятного прогноза ($\chi^2 = 6,54$). Таким образом, в группе благоприятного прогноза в 2 раза больше больных, у которых доля клеток с *IGH* делециями не превышает контрольный уровень, по сравнению с группой неблагоприятного прогноза. В диапазонах, в которых доля клеток с *IGH* делециями не превышала 50%, статистический анализ данных не выявил существенных различий между группами прогноза. В то время как в диапазоне, в котором у больных доля клеток с делециями была выше 50%, статистически значимые различия обнаружены между группами неблагоприятного и благоприятного прогноза ($\chi^2 = 12,22$, $p < 0,001$), а также между группами промежуточного и благоприятного прогноза ($\chi^2 = 3,91$, $p < 0,05$).

Обсуждение

При использовании стандартной для ХЛЛ цитогенетической панели FISH-методом нарушения выявляются у 57–83% больных [5–7]. В нашем исследовании этот показатель был несколько выше и составил 91%. Добавление к стандартной панели ДНК-пробы для обнаружения перестроек в *IGH* локусе увеличило выявление цитогенетических нарушений у больных ХЛЛ на 3%, что согласуется с результатами, полученными в работах других исследовательских групп [4, 8].

Таблица 2

Встречаемость больных ХЛЛ с нарушениями *IGH* локуса в группах прогноза

Нарушения с вовлечением локуса <i>IGH</i>	Количество больных					
	неблагоприятный прогноз (<i>n</i> = 35)		промежуточный прогноз (<i>n</i> = 18)		благоприятный прогноз (<i>n</i> = 36)	
	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)
Всего с нарушениями, из них:	28	80*	10	56	19	53
<i>IGH</i> транслокации	9	26	5	28	3	8
<i>IGH</i> делеции	26	74*	10	56	16	44

Примечание: * – статистически значимые ($p < 0,05$ по критерию χ^2) отличия от группы благоприятного прогноза.

В течение длительного времени считалось, что нарушения в локусе 14q32 при ХЛЛ встречаются редко (менее 4% случаев), однако к настоящему времени показано, что их встречаемость значительно выше и достигает 31-33% [4, 8, 9]. В нашем исследовании нарушения в локусе тяжелых цепей иммуноглобулинов обнаружены у 64% больных, из них *IGH* транслокации выявлены у 19% больных, делеции одной копии *IGHV* региона – у 58% больных.

При ХЛЛ встречаемость больных с *IGH* транслокациями варьирует в широком диапазоне: 2-31% [2, 9-11]. В обзоре литературы, представленном в работе [2], учитывая обобщенные результаты по 2764 больным ХЛЛ из 17 исследований, в среднем этот показатель составил 10%. В работах [6, 9] *IGH* транслокации у больных ХЛЛ встречались в 19% и 31% соответственно. Однако, следует отметить, что в этих работах FISH-исследования были выполнены на гистологических срезах биопсии лимфоузлов больных ХЛЛ с лимфаденопатией. В работе [11] встречаемость больных ХЛЛ с *IGH* транслокациями составила 26%, и авторы объяснили такую высокую частоту тем, что в их исследовании 35% пациентов были обследованы после начала терапии. По мнению авторов работы [12] не исключено, что в исследованиях, выполненных в разных странах, на частоту транслокаций могут оказывать влияние географические или этнические факторы. В нашем исследовании, в целом по группе обследованных больных ХЛЛ, *IGH* транслокации были выявлены у 17 (19%) из 89 больных. *IGH* транслокации обнаружены у 9 больных с del17p13 и с del11q22, у 4 больных с трисомией хромосомы 12, и у 4 больных с del13q14 или как единственное нарушение. В работах [13, 14] авторы отметили, что они не встречали *IGH* транслокаций у больных ХЛЛ с делециями 17p13 и делециями 11q22. В исследовании [11] *IGH* транслокации, обнаруженные у 37 из 142 больных ХЛЛ, в большинстве случаев наблюдались

у больных с del13q14, или как единственное нарушение. В работе [2] *IGH* транслокации наиболее часто встречались у больных с трисомией хромосомы 12. При проведении сравнительного анализа данных литературы с нашими данными, мы обнаружили, что в обследованной нами группе *IGH* транслокации у больных с del17 и del11q22 встречались чаще, чем в работах других исследователей [2, 11, 13, 14]. Следует отметить, что в нашем исследовании встречаемость больных ХЛЛ с делецией 17p13 была выше по сравнению с данными, полученными другими авторами [5] для больных с впервые выявленным ХЛЛ (18% vs 7%), что может свидетельствовать о длительном течении болезни ещё до момента, когда был поставлен диагноз ХЛЛ и, следовательно, у некоторых больных ХЛЛ *IGH* транслокации могут быть вторичными нарушениями, приобретенными во время болезни. В работе [14] показано, что *IGH* транслокации появляются во время естественного течения ХЛЛ.

Оценивая прогностическую значимость *IGH* транслокаций, исследователи высказали предположение, что в дополнение к маркерным перестройкам, *IGH* транслокации могут быть значимыми, и большие, у которых они выявлены, не могут относиться к группе низкого риска [2]. В работе [11] было показано, что в группе больных с делецией 13q14 как единственной, продолжительность жизни без лечения (TFS) при наличии *IGH* транслокации достоверно ($p = 0,04$) ниже, чем у больных без этого нарушения. В работе [15] исследователи показали, что прогностическая значимость зависит от партнера по реципрокной транслокации. Поэтому добавление ДНК-зонда на разрыв в *IGH* локусе к стандартной при ХЛЛ цитогенетической панели, а также дальнейшее установление генов-партнеров является важным и в клинической практике может быть использовано для выбора оптимального лечения больных ХЛЛ.

Таблица 3

Распределение больных ХЛЛ по доле клеток с транслокациями/делециями в *IGH* локусе в группах прогноза

Доля клеток с нарушениями в <i>IGH</i> локусе, %	Количество больных					
	неблагоприятный прогноз ($n = 35$)		промежуточный прогноз ($n = 18$)		благоприятный прогноз ($n = 36$)	
	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)
Транслокации						
< 7 (контрольный уровень)	26	74	13	72	33	92
≥ 7, но ниже 25%	7	20	2	11	3	8
25-50%	1	3	0	0	0	0
Выше 50%	1	3	3	17	0	0
Делеции						
< 8 (контрольный уровень)	9	26*	8	44	20	56
≥ 8, но ниже 25%	7	20	0	0	9	25
25-50%	5	14	3	17	3	8
Выше 50%	14	40*	7	39*	4	11

Примечание: * – статистически значимые ($p < 0,05$ по критерию χ^2) отличия от группы благоприятного прогноза.

Как и транслокации, делеции в *IGH* локусе наблюдаются не только при ХЛЛ, но и при других видах В-клеточных неходжкинских лимфом (множественная миелома, острый В-клеточный лимфобластный лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома) [16]. По данным зарубежной литературы при ХЛЛ они наблюдаются у 13-33% больных [3, 4, 8, 17]. В нашем исследовании в целом по группе *IGH* делеции выявлены у 58% больных ХЛЛ, из них 18% больных имели полную потерю одной копии *IGHV* региона, а у 40% больных потеря была частичной. Наши данные по частоте полной потери одной копии *IGHV* совпадают с данными работ других авторов. Так в работах, выполненных с использованием *IGH* двухцветной локус-специфичной пробы на разрыв фирмы Vysis (США), полная потеря одной копии *IGHV* региона наблюдалась у 10-26% больных [3, 4, 8]. Частичная потеря *IGHV* региона исследователями учитывается редко. При сопоставлении данных разных исследований, выполненных методом FISH, важно учитывать какие ДНК-зонды были использованы (фирма-производитель, конструкция ДНК-зонда, размер меченого флуорохромом региона), поскольку делеции *IGHV* региона не всегда могут быть обнаружены или могут не учитываться. В работе [8] частичные делеции *IGHV* региона наблюдались у 10% больных ХЛЛ, что значительно ниже частоты, выявленной нами. В работе [17] было показано, что делеции 14q встречаются чаще у больных ХЛЛ с трисомией хромосомы 12, чем у больных с другими нарушениями или нормальным кариотипом. В работе [4] установлено, что делеции *IGHV* наиболее часто встречались у больных с нормальным кариотипом или с делецией 13q14 как единственной. Мы не выявили таких закономерностей, но обнаружили, что у больных ХЛЛ с del17p13 и больных ХЛЛ с del11q22 *IGHV* делеции встречались достоверно ($p = 0,011$) чаще, чем у больных с del13q14 как единственной (74% vs 44%).

При ХЛЛ взаимосвязь делеций в локусе 14q32 с прогнозом течения заболевания изучена недостаточно. В работе [16] клинические данные 32 больных ХЛЛ и пролимфоцитарным лейкозом (ПЛ), имеющих делеции 14q были сопоставлены с данными 383 больных ХЛЛ/ПЛ без этой делеции. Несмотря на то, что 3-летняя общая выживаемость (OS) значимо не различалась между обеими группами (86,4% vs 88,7%, $p = 0,195$), время до начала лечения (ТТТ) было значительно короче у больных с делецией 14q (21,0 месяцев vs 80,1 месяцев, $p = 0,015$). Авторы, проведя сравнение между группами прогноза, выделенными на основе иерархической модели, показали, что клинический риск при наличии делеции 14q оказался сопоставим с другими высокорисковыми цитогенетическими кариотипами, такими как делеции 11q или 17p. В работе [18] было высказано предположение, что точная локализация 14q делеции является биологически значимой: делеции *IGHV* (IgVH), будучи локализованы на теломерном конце хромосомы 14q, вероятно, не имеют онкогенного потенциала и, скорее всего, отражают физиологические события, сопровождающие соматическую рекомбинацию ДНК – V(D)J-реаранжировку,

а делеции 14q с интерстициальной локализацией могут быть онкогенными. В работе [17] у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом и больных лимфоцитарной лимфомой было обнаружено, что делеции 14q, из которых 50% были интерстициальными, связаны с показателями неблагоприятного прогноза, такими как короткое время до начала лечения, трисомия хромосомы 12, NOTCH1 мутации, немутированная последовательность *IGHV*-генов. В нашем исследовании при разделении больных ХЛЛ по группам прогноза на основе иерархической модели Dohner между группами неблагоприятного и благоприятного прогноза были обнаружены достоверные ($\chi^2 = 6,54$; $p = 0,011$) различия по встречаемости больных с делециями *IGHV* (74% и 44% соответственно).

В настоящее время показана взаимосвязь между долей клеток с нарушениями, выявляемыми при помощи стандартной FISH-панели у больных ХЛЛ [19] и течением заболевания, но пока нет работ, посвященных оценке такой взаимосвязи доли клеток с нарушениями в *IGH* локусе. В нашем исследовании мы обнаружили, что в группах неблагоприятного и промежуточного прогноза по сравнению с группой благоприятного прогноза почти в 4 раза (40% и 39% vs 11%) было больше больных с высокой (50% и выше) долей клеток с *IGH* делециями. Поэтому возможно, что не только наличие нарушений в *IGH* локусе (как транслокаций, так и делеций), но и размер их аберрантных клонов может быть значимым.

Заключение

В нашем исследовании нарушения в локусе тяжелых цепей иммуноглобулинов обнаружены у 64% больных, и, следовательно, они занимают второе место по встречаемости среди нарушений, выявляемых методом FISH при ХЛЛ. *IGH* транслокации выявлены у 19% больных, частичная/полная потеря одной копии *IGHV* региона – у 58% больных ХЛЛ. У больных с del17p13 и с del11q22 (группа неблагоприятного прогноза) *IGHV* делеции встречались достоверно чаще, чем у больных с del13q14 как единственной (группа благоприятного прогноза) (74% vs 44%, $p = 0,01$). В группах неблагоприятного и промежуточного прогноза (больные ХЛЛ с трисомией хромосомы 12 и без выявленных нарушений) по сравнению с группой благоприятного прогноза почти в 4 раза (40% и 39% vs 11% соответственно) больше больных с высокой (50% и выше) долей клеток с *IGHV* делециями ($p < 0,05$).

Дальнейшее наблюдение за этими больными позволит оценить клинико-биологические особенности и прогностическую значимость разных нарушений в *IGH* локусе у больных ХЛЛ. Возможно, гетерогенность течения заболевания внутри группы больных с благоприятным прогнозом, выделенной на основании иерархической модели, обусловлена наличием дополнительных цитогенетических нарушений, в том числе и нарушений в *IGH* локусе.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

России за 2015–2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [20].

Список литературы

1. Bernicot I., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Herry A., Morel F., De Braekeleer M. Molecular cytogenetics of IGH rearrangements in non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cytogenet. Genome Res.* 2007; 118(2-4): 345-352. DOI: 10.1159/000108319
2. De Braekeleer M., Tous C., Guéganic N., Le Bris M.J., Basinko A., Morel F., Douet-Guilbert N. Immunoglobulin gene translocations in chronic lymphocytic leukemia: A report of 35 patients and review of the literature. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 4(5): 682-694. DOI: 10.3892/mco.2016.793
3. Fink S.R., Paternoster S.F., Smoley S.A., Flynn H.C., Geyer S.M., Shanafelt T.D., Lee Y.K., Jelinek D.F., Kay N.E., Dewald G.W. Fluorescent-labeled DNA probes applied to novel biological aspects of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 2005; 29(3): 253-262. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.07.012
4. Quintero-Rivera F., Nooraie F., Rao P.N. Frequency of 5'IGH deletions in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2009; 190(1): 33-39. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.12.004
5. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Kröber A., Bullinger L., Döhner K., Bentz M., Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(26): 1910-1916. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602
6. Flanagan M.B., Sathanoori M., Surti U., Soma L., Swerdlow S.H. Cytogenetic Abnormalities Detected by Fluorescence In Situ Hybridization on Paraffin-Embedded Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Lymphoid Tissue Biopsy Specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 130(4): 620-627. DOI: 10.1309/H9AREV6E2JTMCE6J
7. Jeromin S., Weissmann S., Haferlach C., Dicker F., Bayer K., Grossmann V., Alpermann T., Roller A., Kohlmann A., Haferlach T., Kern W., Schnittger S. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia.* 2014; 28(1): 108-117. DOI: 10.1038/leu.2013.263
8. Berkova A., Pavlistova L., Babicka L., Houskova L., Tajtlova J., Balazi P., Cmunt E., Schwarz J., Karban J., Trnny M., Brezinovala J., Zemanova Z., Michalova K. Combined molecular biological and molecular cytogenetic analysis of genomic changes in 146 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasms.* 2008; 55(5): 400-408.
9. Ciccone M., Agostinelli C., Rigolin G.M., Piccaluga P.P., Cavazzini F., Righi S., Sista M.T., Sofritti O., Rizzotto L., Sabatini E., Fioritoni G., Falorio S., Stelitano C., Olivieri A., Attolico I., Brugiattelli M., Zinzani P.L., Saccanti E., Capello D., Negrini M., Cuneo A., Pileri S. Proliferation centers in chronic lymphocytic leukemia: correlation with cytogenetic and clinical features in consecutive patients analyzed on tissue microarrays. *Leukemia.* 2012; 26(3): 499-508. DOI: 10.1038/leu.2011.247
10. Shanafelt T.D., Witzig T.E., Fink S.R., Jenkins R.B., Paternoster S.F., Smoley S.A., Stockero K.J., Nast D.M., Flynn H.C., Tschumper R.C., Geyer S., Zent C.S., Call T.G., Jelinek D.F., Kay N.E., Dewald G.W. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(28): 4634-4641. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9492
11. Gerrie A.S., Bruyere H., Chan M.J., Dalal C.B., Ramadan K.M., Huang S.J., Toze C.L., Gillan T.L. Immunoglobulin heavy chain (IGH@) translocations negatively impact treatment-free survival for chronic lymphocytic leukemia patients who have an isolated deletion 13q abnormality. *Cancer Genet.* 2012; 205(10): 523-527. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.05.011
12. De Braekeleer M., De Braekeleer E., Douet-Guilbert N. Geographic/ethnic variability of chromosomal and molecular abnormalities in leukemia. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2015; 15(9): 1093-1102. DOI: 10.1586/14737140.2015.1068123
13. Nowakowski G.S., Dewald G.W., Hoyer J.D., Paternoster S.F., Stockero K.J., Fink S.R., Smoley S.A., Remstein E.D., Phylify R.L., Call T.G., Shanafelt T.D., Kay N.E., Zent C.S. Interphase fluorescence in situ hybridization with an IGH probe is important in the evaluation of patients with a clinical diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2005; 130(1): 36-42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05548.x
14. Cavazzini F., Rizzotto L., Sofritti O., Daghia G., Cibien F., Martinelli S., Ciccone M., Saccanti E., Dabusti M., Elkareem A.A., Bardi A., Tammiso E., Cuneo A., Rigolin G.M. Clonal evolution including 14q32/IGH translocations in chronic lymphocytic leukemia: analysis of clinicobiologic correlations in 105 patients. *Leuk. Lymphoma.* 2012; 53(1): 83-88. DOI: 10.3109/10428194.2011.606384
15. Nguyen-Khac F., Chapiro E., Lesty C., Grelier A., Luquet I., Radford-Weiss I., Lefebvre C., Fert-Ferrer S., Callet-Bauchu E., Lippert E., Ragueneau V., Michaux L., Barin C., Collonge-Rame M.A., Mugneret F., Eclache V., Taviaux S., Dastugue N., Richebourg S., Struski S., Talmant P., Baranger L., Gachard N., Gervais C., Quilichini B., Settegrana C., Maloum K., Davi F., Merle-Béral H. Specific chromosomal IG translocations have different prognoses in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Blood Res.* 2011; 1(1): 13-21.
16. Reindl L., Bacher U., Dicker F., Alpermann T., Kern W., Schnittger S., Haferlach T., Haferlach C. Biological and clinical characterization of recurrent 14q deletions in CLL and other mature B-cell neoplasms. *Br. J. Haematol.* 2010; 151(1): 25-36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08299.x
17. Cosson A., Chapiro E., Belhouachi N., Cung H.A., Keren B., Damm F., Algrin C., Lefebvre C., Fert-Ferrer S., Luquet I., Gachard N., Mugneret F., Terre C., Collonge-Rame M.A., Michaux L., Radford-Weiss I., Talmant P., Veronese L., Nadal N., Struski S., Barin C., Helias C., Lafage M., Lippert E., Auger N., Eclache V., Roos-Weil D., Leblond V., Settegrana C., Maloum K., Davi F., Merle-Béral H., Lesty C., Nguyen-Khac F.; Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. 14q deletions are associated with trisomy 12, NOTCH1 mutations and unmutated IGHV genes in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014; 53(8): 657-666. DOI: 10.1002/gcc.22176
18. Pospisilova H., Baens M., Michaux L., Stul M., Van Hummelen P., Van Loo P., Vermeesch J., Jarosova M., Zemanova Z., Michalova K., Van den Berghe I., Alexander H.D., Hagemeijer A., Vandenberghe P., Cools J., De Wolf-Peters C., Marynen P., Wlodarska I. Interstitial del(14)(q) involving IGH: a novel recurrent aberration in B-NHL. *Leukemia.* 2007; 21(9): 2079-2083. DOI: 10.1038/sj.leu.2404739
19. Marasca R., Maffei R., Martinelli S., Fiorcari S., Bulgarelli J., Debbia G., Rossi D., Rossi F.M., Rigolin G.M., Martinelli S., Gattei V., Del Poeta G., Laurenti L., Forconi F., Montillo M., Gaidano G., Luppi M. Clinical heterogeneity of de novo 11q deletion chronic lymphocytic leukaemia: prognostic relevance of extent of 11q deleted nuclei inside leukemic clone. *Hematol. Oncol.* 2013; 31(2): 88-95. DOI: 10.1002/hon.2028
20. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017; 26(2): 26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40

References

1. Bernicot I., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Herry A., Morel F., De Braekeleer M. Molecular cytogenetics of IGH rearrangements in non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cytogenet. Genome Res.* 2007; 118(2-4): 345-352. DOI: 10.1159/000108319
2. De Braekeleer M., Tous C., Guéganic N., Le Bris M.J., Basinko A., Morel F., Douet-Guilbert N. Immunoglobulin gene translocations in chronic lymphocytic leukemia: A report of 35 patients and review of the literature. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 4(5): 682-694. DOI: 10.3892/mco.2016.793
3. Fink S.R., Paternoster S.F., Smoley S.A., Flynn H.C., Geyer S.M., Shanafelt T.D., Lee Y.K., Jelinek D.F., Kay N.E., Dewald G.W. Fluorescent-labeled DNA probes applied to novel biological aspects of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 2005; 29(3): 253-262. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.07.012
4. Quintero-Rivera F., Nooraie F., Rao P.N. Frequency of 5'IGH deletions in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2009; 190(1): 33-39. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.12.004
5. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Kröber A., Bullinger L., Döhner K., Bentz M., Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(26): 1910-1916. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602
6. Flanagan M.B., Sathanoori M., Surti U., Soma L., Swerdlow S.H. Cytogenetic Abnormalities Detected by Fluorescence In

- Situ Hybridization on Paraffin-Embedded Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Lymphoid Tissue Biopsy Specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 130(4): 620-627. DOI: 10.1309/H9AREV6E2JTMEC6J
7. Jeromin S., Weissmann S., Haferlach C., Dicker F., Bayer K., Grossmann V., Alpermann T., Roller A., Kohlmann A., Haferlach T., Kern W., Schnittger S. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia.* 2014; 28(1): 108-117. DOI: 10.1038/leu.2013.263
 8. Berkova A., Pavlistova L., Babicka L., Houskova L., Tajtlova J., Balazi P., Cmunt E., Schwarz J., Karban J., Trneny M., Brezino-va J., Zemanova Z., Michalova K. Combined molecular biological and molecular cytogenetic analysis of genomic changes in 146 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma.* 2008; 55(5): 400-408.
 9. Ciccone M., Agostinelli C., Rigolin G.M., Piccaluga P.P., Cavazzini F., Righi S., Sista M.T., Sofritti O., Rizzotto L., Sabatini E., Fioritoni G., Falorio S., Stelitano C., Olivieri A., Attolico I., Brugiattelli M., Zinzani P.L., Saccenti E., Capello D., Negrini M., Cuneo A., Pileri S. Proliferation centers in chronic lymphocytic leukemia: correlation with cytogenetic and clinical-biological features in consecutive patients analyzed on tissue microarrays. *Leukemia.* 2012; 26(3): 499-508. DOI: 10.1038/leu.2011.247
 10. Shanafelt T.D., Witzig T.E., Fink S.R., Jenkins R.B., Paternoster S.F., Smoley S.A., Stockero K.J., Nast D.M., Flynn H.C., Tschumper R.C., Geyer S., Zent C.S., Call T.G., Jelinek D.F., Kay N.E., Dewald G.W. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(28): 4634-4641. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9492
 11. Gerrie A.S., Bruyere H., Chan M.J., Dalal C.B., Ramadan K.M., Huang S.J., Toze C.L., Gillan T.L. Immunoglobulin heavy chain (IGH@) translocations negatively impact treatment-free survival for chronic lymphocytic leukemia patients who have an isolated deletion 13q abnormality. *Cancer Genet.* 2012; 205(10): 523-527. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.05.011
 12. De Braekeleer M., De Braekeleer E., Douet-Guilbert N. Geographic/ethnic variability of chromosomal and molecular abnormalities in leukemia. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2015; 15(9): 1093-1102. DOI: 10.1586/14737140.2015.1068123
 13. Nowakowski G.S., Dewald G.W., Hoyer J.D., Paternoster S.F., Stockero K.J., Fink S.R., Smoley S.A., Remstein E.D., Phyllyk R.L., Call T.G., Shanafelt T.D., Kay N.E., Zent C.S. Interphase fluorescence in situ hybridization with an IGH probe is important in the evaluation of patients with a clinical diagnosis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2005; 130(1): 36-42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05548.x
 14. Cavazzini F., Rizzotto L., Sofritti O., Daghia G., Cibien F., Martinelli S., Ciccone M., Saccenti E., Dabusti M., Elkareem A.A., Bardi A., Tammiso E., Cuneo A., Rigolin G.M. Clonal evolution including 14q32/IGH translocations in chronic lymphocytic leukemia: analysis of clinicobiologic correlations in 105 patients. *Leuk. Lymphoma.* 2012; 53(1): 83-88. DOI: 10.3109/10428194.2011.606384
 15. Nguyen-Khac F., Chapiro E., Lesty C., Grelier A., Luquet I., Radford-Weiss I., Lefebvre C., Fert-Ferrer S., Callet-Bauchu E., Lippert E., Ragueneau V., Michaux L., Barin C., Collonge-Rame M.A., Mugneret F., Eclache V., Taviaux S., Dastugue N., Richebourg S., Struski S., Talmant P., Baranger L., Gachard N., Gervais C., Quilichini B., Settegrana C., Maloum K., Davi F., Merle-Béral H. Specific chromosomal IG translocations have different prognoses in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Blood Res.* 2011; 1(1): 13-21.
 16. Reindl L., Bacher U., Dicker F., Alpermann T., Kern W., Schnittger S., Haferlach T., Haferlach C. Biological and clinical characterization of recurrent 14q deletions in CLL and other mature B-cell neoplasms. *Br. J. Haematol.* 2010; 151(1): 25-36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08299.x
 17. Cosson A., Chapiro E., Belhouachi N., Cung H.A., Keren B., Damm F., Algrin C., Lefebvre C., Fert-Ferrer S., Luquet I., Gachard N., Mugneret F., Terre C., Collonge-Rame M.A., Michaux L., Radford-Weiss I., Talmant P., Veronese L., Nadal N., Struski S., Barin C., Helias C., Lafage M., Lippert E., Auger N., Eclache V., Roos-Weil D., Leblond V., Settegrana C., Maloum K., Davi F., Merle-Béral H., Lesty C., Nguyen-Khac F.; Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. 14q deletions are associated with trisomy 12, NOTCH1 mutations and unmutated IGHV genes in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014; 53(8): 657-666. DOI: 10.1002/gcc.22176
 18. Pospisilova H., Baens M., Michaux L., Stul M., Van Hummelen P., Van Loo P., Vermeesch J., Jarosova M., Zemanova Z., Michalova K., Van den Berghe L., Alexander H.D., Hagemeyer A., Vandenbergh P., Cools J., De Wolf-Peeters C., Marynen P., Wlodarska I. Interstitial del(14)(q) involving IGH: a novel recurrent aberration in B-NHL. *Leukemia.* 2007; 21(9): 2079-2083. DOI: 10.1038/sj.leu.2404739
 19. Marasca R., Maffei R., Martinelli S., Fiorcari S., Bulgarelli J., Debbia G., Rossi D., Rossi F.M., Rigolin G.M., Martinelli S., Gattei V., Del Poeta G., Laurenti L., Forconi F., Montillo M., Gaidano G., Luppi M. Clinical heterogeneity of de novo 11q deletion chronic lymphocytic leukaemia: prognostic relevance of extent of 11q deleted nuclei inside leukemic clone. *Hematol. Oncol.* 2013; 31(2): 88-95. DOI: 10.1002/hon.2028
 20. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. [Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice]. *Radiatsiya I Risk. [Radiation and risk].* 2017; 26(2): 26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (in Russian)

Сведения об авторах:

Шкаврова Татьяна Геннадьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической патологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7950-2585>

Михайлова Галина Федоровна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярно-генетической патологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цепенко Виктория Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической патологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5278-0809>

Голуб Елена Викторовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической патологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации