

УДК616-006.446.8

А.В. Виноградов^{1, 2}, *С.В. Сазонов*^{2, 3}, *А.В. Резайкин*², *А.Г. Сергеев*²

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ

¹ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Цель: определить возрастную динамику морфологических подтипов острых миелоидных лейкозов у взрослых пациентов. **Материалы и методы.** Исследовали материал костного мозга и периферической крови 132 пациентов (в том числе 34 в возрасте от 15 до 45 лет, 46 в возрасте от 45 до 60 лет, 52 в возрасте старше 60 лет) с впервые установленным диагнозом ОМЛ. Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом в исследование не включались. Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и критериями FAB-классификации. Во всех случаях проводилась морфологическая верификация, включающая цитологические, цитохимические исследования и иммунофенотипирование аспирата костного мозга. Выявление хромосомных аномалий лейкозных клеток проводили стандартным цитогенетическим методом и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Точечные мутации анализировались в генах c-KIT, DNMT3A, FLT3, NRAS, NPM1, TP53 и WT1 методом прямого секвенирования. **Результаты.** Распределение морфологических вариантов ОМЛ в исследуемой группе по FAB-классификации было следующим: М2 — 47,7%, М4 — 26,5%, М1 — 7,6%, М0 — 4,5%, М6 — 4,5%, М5 — 3,0%, М4эо — 2,3%, бластная плазмацитоидная дендрито-клеточная опухоль — 1,5%, острый миелофиброз — 0,8%, острый гибридный лейкоз — 0,8%. Комплексные генетические аномалии определялись 18,2% случаев, специфические аномалии хромосом, ассоциированные с благоприятным прогнозом — 7,6%, специфические аномалии хромосом, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом — 5,3%, диплоидия — 28,8%. Мутации в гене FLT3 выявлены в 15,0% проб, NPM1 — 14,3%, DNMT3A — 12,5%, NRAS — 12,2%, TP53 — 9,6%, c-KIT — 5,7%, WT1 — 4,2%. Выявлено, что частота острых миелоидных лейкозов с моноцитарной дифференцировкой (М4, М4эо и М5 по FAB) имела статистически значимую тенденцию к снижению с увеличением возраста: в подгруппе больных моложе 45 лет она составляла 44,1%, в возрасте 45-60 лет — 32,6%, в возрасте 60 лет и старше — 23,1%. Указанные различия коррелировали с возрастной динамикой частот генетических аномалий при ОМЛ, в т.ч. снижением частот мутаций гена NPM1 и специфических хромосомных aberrаций, а также увеличением частоты аномалий TP53 в старших возрастных группах.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, морфологические подтипы, FAB-классификация, возраст

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Виноградов Александр Владимирович

a.vinogradov@egov66.ru

Дата поступления 07.04.2021 г.

Образец цитирования:

Виноградов А.В., Сазонов С.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Исследование возрастной динамики морфологических подтипов острых миелоидных лейкозов взрослых [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №1, с. 29–34, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-29-34

Современные многоцентровые исследования с применением технологий высокопроизводительного секвенирования показали, что некоторые соматические мутации и полиморфизмы отдельных генов, участвующих в лейкогенезе, могут присутствовать в крови здоровых взрослых до появления каких-либо признаков злокачественного новообразования кроветворной ткани (так называемый CHIP — clonal hematopoiesis of indeterminate potential, клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом). Более того, только у незначительной части

наблюдаемых с СНР в конечном итоге могут развиваться злокачественные миелоидные опухоли, хотя риск их возникновения увеличивается в 10 и более раз по сравнению с общепопуляционным. Установлено, что распространенность СНР увеличивается с возрастом, и более 10% здоровых людей в возрасте старше 70 лет имели по крайней мере одну соматическую мутацию в генах, ассоциированных с лейкомогенезом [1-3]. Следовательно, острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) взрослых могут иметь молекулярно-генетические, патогенетические и морфологические особенности в молодом, зрелом, пожилом и старческом возрастах, что не нашло достаточного отражения в доступных нам литературных источниках.

Цель: определить возрастную динамику морфологических подтипов острых миелоидных лейкозов у взрослых пациентов.

Материалы и методы

Исследуемая группа состояла из 132 пациентов (средний возраст 50,1 лет, в том числе 34 в возрасте от 15 до 45 лет, 46 в возрасте 45-60 лет, 52 в возрасте старше 60 лет) с впервые выявленным ОМЛ. Больные острым промиелоцитарным лейкозом в исследование не включались.

Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и критериями FAB-классификации. Во всех случаях проводили морфологическую верификацию, включая цитологические, цитохимические исследования и иммунофенотипирование аспирата костного мозга [4-6].

Для детекции хромосомных aberrаций выполняли стандартный цитогенетический анализ и полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени.

Скрининг точечных мутаций осуществляли в 7 генах, в т. ч. с-KIT, DNMT3A, FLT3, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 методом прямого автоматического секвенирования по ранее описанным методикам [7-9]. Панель мутаций для молекулярно-генетического скрининга была разработана в соответствии с международными рекомендациями [4, 10]. Сопоставление сегментов, выравнивание и сравнение нуклеотидных и аминокислотных последовательностей проводили с помощью компьютерной программы MEGA X [11].

Статистический анализ проводили с использованием точного критерия Фишера (F) и критерия χ^2 . Доверительные интервалы (ДИ) устанавливали на основе биномиального распределения.

Результаты исследования, обсуждение

Преобладающим морфологическим вариантом ОМЛ в исследуемой группе по FAB-классификации был M2 — 63 наблюдения (47,7%, при 95% ДИ от 39,4 до 56,2%), реже определялись подтипы M4 и M1 — 35 (26,5%, при 95% ДИ от 19,7 до 34,6%) и 10 (7,6%, при 95% ДИ от 4,2 до 13,4%) случаев, соответственно. Частота остальных вариантов ОМЛ не превышала 5,0%: варианты M0 и M6 по FAB определялись каждый в 6 случаях (4,5%, при 95% ДИ от 2,1 до 9,5%), M5 — 4 (3,0%, при 95% ДИ от 1,2 до 7,5%), M4эо — у 3 (2,3%, при 95% ДИ от 0,8 до 6,5%), бластная плазмацитоидная дендрито-клеточная опухоль — 2 (1,5%, при 95% ДИ от 0,4 до 5,3%), острый миелофиброз и острый гибридный лейкоз — по 1 (0,8%, при 95% ДИ от 0,2 до 4,2%).

Наиболее распространенным типом хромосомных aberrаций в исследуемой группе были комплексные, определявшиеся в 18,2% случаев (при 95% ДИ от 12,6 до 25,7%). Реже встречались специфические аномалии хромосом, ассоциированные с благоприятным и неблагоприятным прогнозом вероятностной выживаемости, — 7,6% (при 95% ДИ от 4,2 до 13,4%) и 5,3% (при 95% ДИ от 2,6 до 10,5%) наблюдений, соответственно. Нормальный кариотип лейкоэмических бластов определялся у 28,8% (при 95% ДИ от 21,8 до 37,0%) пациентов.

Среди точечных мутаций в исследованных генах наиболее высокие частоты определены для генов FLT3 (15,0%, при 95% ДИ от 9,7 до 22,5%), NPM1 (14,3%, при 95% ДИ от 8,6 до 22,9%), DNMT3A (12,5%, при 95% ДИ от 5,5 до 26,1%) и NRAS (12,2%, при 95% ДИ от 6,7 до 21,6%). Более редко встречались мутации в антионкогене TP53, которые были выявлены в 9,6% (при 95% ДИ от 5,3 до 16,8%) случаев. Наиболее редко выявлялись мутации в генах с-KIT и WT1, которые были обнаружены в 5,7% (при 95% ДИ от 2,5 до 12,6%) и 4,2% (при 95% ДИ от 1,4 до 11,7%) наблюдений, соответственно. Мы определили средний возраст возникновения мутаций при ОМЛ, который оказался минимальным для гена с-KIT — 46,6±11,3 лет, максимальным — для гена TP53 — 64,2±5,4 года. Для других генов средний возраст возникновения мутаций был следующим: WT1 — 48,0±7,1, NRAS — 50,9±6,3, NPM1 — 52,1±8,3, FLT3 — 56,7±7,5, DNMT3A — 57,8±21,0 лет, что во всех случаях соответствовало зрелому возрасту. При этом средний возраст возникновения мутаций в исследуемой выборке во всех случаях оказался выше, чем в ранее выполненном нами исследовании при остром миеломонобластном лейкозе (ОММЛ), за исключением гена NRAS, мутации в котором при ОММЛ выявлены не были [12].

В связи с этим, нами был проведен анализ возрастной динамики морфологических подтипов острых миелоидных лейкозов у взрослых пациентов (таблица).

Представленные данные свидетельствуют, что у больных пожилого и старческого возраста отмечается тенденция к увеличению доли острых миелобластных лейкозов M1 и M2 по FAB. Так, если у больных молодого воз-

раста их доля составляла 47,1% (при 95% ДИ от 31,5 до 63,3%), то в возрасте 60 лет и старше — 63,5% (при 95% ДИ от 49,9 до 75,2%), при статистическом анализе достоверности различий критерий $\chi^2=2,26$, $p=0,13$. В возрасте 45-60 лет частота указанных морфологических подтипов имела промежуточное значение (52,2%, при 95% ДИ от 38,2 до 65,9%). Напротив, частота острых миелоидных лейкозов с моноцитарной дифференцировкой (M4, M4эо и M5 по FAB) имела статистически значимую тенденцию к снижению с увеличением возраста ($\chi^2=4,23$, $p=0,04$). В подгруппе больных моложе 45 лет она составляла 44,1% (при 95% ДИ от 28,9 до 60,5%), а в возрасте 60 лет и старше — 23,1% (при 95% ДИ от 13,7 до 36,2%). В возрасте 45-60 лет частота морфологических вариантов M4, M4эо и M5 также имела промежуточное значение (32,6%, при 95% ДИ от 20,9 до 47,0%). Также обращает на себя внимание, что морфологический вариант M6 по FAB определялся только в группах больных 45 лет и старше, тогда как у взрослых больных молодого возраста таких случаев выявлено не было, хотя статистически указанная тенденция не подтверждалась из-за ограниченного объема выборки ($F=0,34$, $p>0,05$).

Таблица

Возрастные особенности распределения морфологических подтипов ОМЛ у взрослых

Морфологический вариант по FAB (M3 исключен)	Частота детекции, %		
	В молодом возрасте	В зрелом возрасте	В пожилом и старческом возрасте
M0	5,9	4,3	3,8
M1	2,9	6,5	11,5
M2	44,1	45,7	51,9
M4	32,4	28,3	21,2
M4эо	5,9	2,2	0,0
M5	5,9	2,2	1,9
M6	0,0	6,5	5,8
прочие	2,9	4,3	3,8

Ранее нами было установлено, что частоты специфических хромосомных aberrаций, а также инсерций в экзоне 12 гена NPM1 статистически значимо снижаются с возрастом. Напротив, частота мутаций в протоонкогене TP53 (главным образом — в экзонах, содержащих кодирующие последовательности ДНК-связывающего домена белка) с возрастом увеличивалась [13]. При этом известно, что с наибольшей частотой инсерции в экзоне 12 гена NPM1 определяются в подгруппах ОМЛ M4 и M5 [4, 10], а мутации в гене TP53, напротив, по нашим данным [14], в 66,7% случаев были выявлены при ОМЛ M2. Следовательно, возрастная динамика морфологических вариантов ОМЛ коррелировала с изменениями мутационного спектра генетических аномалий, выявляемых у взрослых больных разных возрастных групп.

Вывод

Выявлены статистически значимые возрастные различия в распределении частот морфологических вариантов ОМЛ у взрослых пациентов. Указанные различия коррелировали с возрастной динамикой частот генетических аномалий при ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herudkova Z., Culen M., Folta A. et al. Clonal hierarchy of main molecular lesions in acute myeloid leukaemia. Br. J. Haematol. 2020. Vol. 190(4). pp. 562-572.
2. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science. 2019. Vol. 366(6465). p. eaan4673.
3. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. Blood. 2021. Vol. 137(8). pp. 1013-1018.
4. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016. Vol. 127(20). pp. 2391-2405.
5. Jung J., Cho B.S., Kim H.J. et al. Reclassification of acute myeloid leukemia according to the 2016 WHO classification. Ann. Lab. Med. 2019. Vol. 39(3). pp. 311-316.
6. Walter R.B., Othus M., Burnett A.K. et al. Significance of FAB subclassification of «acute myeloid leukemia, NOS» in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. Blood. 2013. Vol. 121(13). pp. 2424-2431.
7. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Изотов Д.В., Сергеев А.Г. Применение технологии прямого автоматического секвенирования для детекции мутаций генов ASXL1, DNMT3A, FLT3, KIT, NRAS, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с неуточненным кариотипом // Вестник Уральской медицинской академической науки. -

2016. – №4. – С.38-51.

8. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р. и соавт. Детекция мутаций генов DNMT3A, FLT3, KIT, KRAS, NRAS, NPM1, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с нормальным кариотипом бластных клеток // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2016. – №2. – С. 89-101.

9. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов FLT3, KIT, NRAS, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с аберрантными кариотипами // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2015. – №1. – С. 77-84.

10. Döhner H., Estey E.H., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017. Vol. 129 (4). pp. 424-447.

11. Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. Mol. Biol. Evol. 2018. Vol. 35(6). pp. 1547-1549.

12. Виноградов А.В. Исследование среднего возраста возникновения генных мутаций при остром миелоидном лейкозе // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2020. – Т.17. – №3. – С. 206-209.

13. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г. Возрастные особенности хромосомных и генных мутаций при острых миелоидных лейкозах взрослых // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2019. – Т.16. – №3. – С. 422-431.

14. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В. и соавт. Мутационный профиль острых миелоидных лейкозов у больных пожилого и старческого возрастов // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14. - № 4. – С. 19-24.

Авторы

Виноградов Александр Владимирович

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга

Министерство здравоохранения Свердловской области, отдел организации специализированной медицинской помощи

Врач-гематолог, кандидат медицинских наук, главный терапевт Министерства здравоохранения Свердловской области

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Вайнера, д. 34б

a.vinogradov@egov66.ru

Сазонов Сергей Владимирович

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, заместитель главного врача по науке

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

prof-ssazonov@yandex.ru

Резайкин Алексей Васильевич

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра медицинской физики

Кандидат медицинских наук, доцент

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

alexrez@yandex.ru

Сергеев Александр Григорьевич

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

sergeev@usma.ru

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

STUDY OF THE AGE DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL SUBTYPES OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN ADULTS

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

³ Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Aim: to determine the age dynamics of morphological subtypes of acute myeloid leukemia in adult patients. **Materials and methods.** The study group consisted of 132 patients (including 34 aged 15 to 45 years, 46 aged 45-60 years, 52 aged over 60 years) with newly diagnosed AML. Patients with acute promyelocytic leukemia were not included in the study. The diagnosis was made in accordance with WHO recommendations and FAB classification criteria. In all cases, morphological verification was performed, including cytological, cytochemical studies and immunophenotyping. Detection of chromosomal abnormalities was performed using standard cytogenetic and real-time polymerase chain reaction methods. Point mutations were screened in 7 genes: c-KIT, DNMT3A, FLT3, NRAS, NPM1, TP53 and WT1 by direct sequencing method. **Results.** The distribution of morphological variants of AML according to the FAB classification was as follows: M2 — 47.7%, M4 — 26.5%, M1 — 7.6%, M0 — 4.5%, M6 — 4.5%, M5 — 3.0%, M4eo — 2.3%, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm — 1.5%, acute myelofibrosis — 0.8%, acute hybrid leukemia — 0.8%. Complex genetic abnormalities were detected in 18.2%, specific chromosome abnormalities associated with a favorable prognosis — 7.6%, specific chromosome abnormalities associated with an unfavorable prognosis — 5.3%, normal cytogenetics — 28.8%. Mutations in the FLT3 gene were detected in 15.0%, NPM1 — 14.3%, DNMT3A — 12.5%, NRAS — 12.2%, TP53 — 9.6%, c-KIT — 5.7%, WT1 — 4.2%. It was revealed that the frequency of acute myeloid leukemias with monocytic differentiation (M4, M4eo and M5 according to FAB) had a statistically significant tendency to decrease with increasing age: in the subgroup of patients younger than 45 years, it was 44.1%, in the age of 45-60 years — 32.6%, in the age of 60 years and older — 23.1%. These differences correlated with the age-related dynamics of the frequency of genetic abnormalities in AML, including a decrease in the frequency of NPM1 gene mutations and specific chromosomal aberrations, as well as an increase in the frequency of TP53 abnormalities in older age groups.

Keywords: acute myeloid leukemia, morphological subtypes, FAB-classification, age

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Alexander V. Vinogradov

a.vinogradov@egov66.ru

Received 07.04.2021

For citation:

Vinogradov A.V., Sazonov S.V., Rezaykin A.V., Sergeev A.G. Study of the Age Dynamics of Morphological Subtypes of Acute Myeloid Leukemia in Adults [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 29–34. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-29-34 (In Russ)

REFERENCES:

1. Herudkova Z., Culen M., Folta A. et al. Clonal hierarchy of main molecular lesions in acute myeloid leukaemia. Br. J. Haematol. 2020. Vol. 190(4). pp. 562-572.
2. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science. 2019. Vol. 366(6465). p. eaan4673.
3. Stauber J., Greally J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. Blood. 2021. Vol. 137(8). pp. 1013-1018.
4. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016. Vol.127 (20). pp. 2391-2405.
5. Jung J., Cho B.S., Kim H.J. et al. Reclassification of acute myeloid leukemia according to the 2016 WHO classification. Ann. Lab. Med. 2019. Vol. 39(3). pp. 311-316.
6. Walter R.B., Othus M., Burnett A.K. et al. Significance of FAB subclassification of «acute myeloid leukemia, NOS» in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. Blood. 2013. Vol. 121 (13). pp. 2424-2431.
7. Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Izotov D.V., Sergeev A.G. ASXL1, DNMT3A, FLT3, KIT, NRAS, TP53 and WT1 genes mutations detection in acute myeloid leukemia with unspecified karyotype using direct sequencing technique.

Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]. 2016. no. 4. pp. 38-51. [In Russ.]

8. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Salahov D.R. et al. DNMT3A, FLT3, KIT, KRAS, NRAS NPM1, TP53 and WT1 genes point mutations detection in acute myeloid leukemia with normal karyotype. Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]. 2016. no. 2. pp. 89-101. [In Russ.]

9. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Sergeev A.G. FLT3, KIT, NRAS, TP53 and WT1 gene point mutations detection in acute myeloid leukemia with abnormal karyotype. Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]. 2015. no. 1. pp. 77-84. [In Russ.]

10. Döhner H., Estey E.H., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017. Vol. 129 (4). pp. 424-447.

11. Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. Mol. Biol. Evol. 2018. Vol. 35(6). pp. 1547-1549.

12. Vinogradov A.V. Study of the average age of occurrence of gene mutations in acute myelomonoblastic leukemia. Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]. 2020. no. 3. pp. 206-209. [In Russ.]

13. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G. Age-related features of chromosomal and gene mutations in acute myeloid leukemia in adults. Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki]. 2019. no. 3. pp. 422-431. [In Russ.]

14. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Sazonov S.V. et al. Mutation landscape of acute myeloid leukemia in elderly patients. Genes and cells [Geni i kletki]. 2019. no. 4. pp. 19-24. [In Russ.]

Authors

Alexander V. Vinogradov

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation

Hematologist, MD, chief therapist of Sverdlovsk Regional Ministry of Health

34b Weiner str. Yekaterinburg Russian Federation 620014

a.vinogradov@egov66.ru

Sergey V. Sazonov

Ural State Medical University, Department of Histology, Cytology and Embryology, Institute of Medical Cell Technologies, Deputy Chief Physician for Science

MD, professor, chief of the department

3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028

prof-ssazonov@yandex.ru

Aleksey V. Rezaikin

Ural State Medical University, Department of Medical Physics

MD, professor assistant

3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028

alexrez@yandex.ru

Alexander G. Sergeev

Ural State Medical University, Department of Microbiology, Virology and Immunology

MD, professor, chief of the department

3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028

sergeev@usma.ru