

*А.В. Виноградов<sup>1</sup>, С.В. Сазонов<sup>2,3</sup>*

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53 ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

<sup>1</sup>ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГАОУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** *Цель исследования* — охарактеризовать частоту мутаций гена TP53 при острых миелобластных лейкозах (ОМЛ) в возрастном аспекте. *Материалы и методы.* Исследовали 116 больных ОМЛ в возрасте от 15 до 84 лет, наблюдавшихся в Свердловском областном гематологическом центре. В исследование включались больные со следующими морфологическими вариантами ОМЛ: М1 — 12, М2 — 66, М4 — 32, М4эо — 3, М5 — 3. Детекцию точечных мутаций в гене TP53 проводили в образцах периферической крови и аспиратах костного мозга методом прямого секвенирования (n=96) и массового параллельного секвенирования (n=20) на автоматических генетических анализаторах ABI Prism 310 и MiSeqDX, соответственно. *Результаты.* Установлено, что клинически значимые мутации гена TP53 обнаруживались в 8,6% случаев при морфологических вариантах ОМЛ М2 и М4. В 8 случаях они были представлены несинонимичными заменами, в одном — делецией p. Del (645), еще в 1 — тандемной дупликацией. Двойные мутации TP53 определялись в 2 наблюдениях. При цитогенетическом анализе образцов с мутациями в гене TP53 наиболее часто (n=8) выявлялись комплексные аномалии кариотипа с вовлечением 3 и более хромосом, реже — нормальный или неуточненный кариотип (по одному наблюдению). Выявлена статистически значимая динамика частоты мутаций TP53 в зависимости от возраста пациентов. В подгруппе больных ОМЛ моложе 45 лет мутации TP53 не определялись, у пациентов зрелого возраста их частота равнялась 5,6%, в возрасте 60 лет и старше — 15,4%. Выявленная динамика частоты мутаций TP53 может определять неодинаковую химиочувствительность лейкозных клеток и прогноз ОМЛ в различных возрастных группах.

**Ключевые слова:** мутация, ген TP53, острый миелобластный лейкоз, возраст

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Виноградов Александр Владимирович

a.vinogradov@egov66.ru

Дата поступления: 19.02.2024

Образец цитирования:

Виноградов А.В., Сазонов С.В. Возрастные особенности мутаций в гене TP53 при острых миелобластных лейкозах. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 1, с. 33–39, DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-33-39

Ген TP53 картирован на коротком плече хромосомы 17 в локусе 17p13.1 и кодирует внутриклеточный регуляторный белок, мутации в котором широко распространены при различных злокачественных новообразованиях [1]. С небольшой частотой мутации в гене TP53 обнаруживаются при многих опухолевых заболеваниях системы крови, таких как миелодиспластические синдромы, острые лейкозы, хронический лимфолейкоз, а также при миелоидных новообразованиях, возника-

ющих вторично на фоне наследственной предрасположенности. Генетические изменения кодирующей последовательности TP53 могут также определяться при клональном кроветворении, связанным со старением (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) и характеризующимся формированием с возрастом генетически обособленной субпопуляции клеток-предшественниц гемопоэза. Большинство соматических мутаций TP53, выявляемых как при гемобластозах, так и при CHIP, представлено несинонимичными заменами в кодирующей последовательности ДНК-связывающего домена (DBD, DNA-binding domain), обуславливающими дисфункциональные изменения кодируемого белка. DBD-мутации с потерей функции TP53 за счет нарушения связывания ДНК вызывают нарушение активации целевых генов-супрессоров опухоли, апоптоза и репарации. DBD-мутации с приобретением функции TP53 могут способствовать активации неканонических генов, обуславливая опухолевую прогрессию и химиорезистентность [1, 2]. Однако, несмотря на то, что аномалии гена TP53 достаточно активно исследуются, их роль в онкогенезе острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) продолжает оставаться дискуссионной, в т.ч. — в контексте включения их в качестве критерия в классификацию миелоидных опухолей, предложенную Всемирной организацией здравоохранения в рамках доработки международной классификации болезней 11 пересмотра, и в альтернативную классификацию, разработанную международной консенсусной группой гематологов и принятую Европейским сообществом LeukemiaNet [3, 4].

**Цель работы** — охарактеризовать частоту мутаций гена TP53 при острых миелобластных лейкозах (ОМЛ) в возрастном аспекте.

### **Материалы и методы**

Исследовали 116 больных ОМЛ в возрасте от 15 до 84 лет, в т.ч. 57 мужчин и 59 женщин, наблюдавшихся в Свердловском областном гематологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1». Средний возраст больных составил  $54,6 \pm 2,8$  лет. Диагноз ОМЛ устанавливали на основе клинической картины, цитологического, цитохимического, иммунофенотипического исследования. По медицинским показаниям для уточнения морфологического подтипа осуществлялось гистологическое, иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости [4,5]. В исследование включались больные со следующими морфологическими вариантами ОМЛ: M1 — 12, M2 — 66, M4 — 32, M4эо — 3, M5 — 3. Пациенты с другими морфологическими подтипами ОМЛ из исследования исключались.

Детекцию мутаций в гене TP53 проводили в образцах периферической крови и аспиратов костного мозга методом прямого секвенирования ( $n=96$ ) и массового параллельного секвенирования ( $n=20$ ) на автоматических генетических анализаторах ABI Prism 310 и MiSeqDX, соответственно. Во всех случаях выполнялось цитогенетическое и/или молекулярно-генетическое исследование для уточнения характера хромосомных поломок [6,7]. Экспрессия транскриптов химерных генов, образующихся в результате хромосомных aberrаций, подтверждалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 31 случае кариотипирование лейкозных клеток выполнить не удалось ввиду отсутствия либо недостаточного количества метафазных пластинок в исследуемом материале, транскрипты химерных генов методом ПЦР в них также не определялись. Соответственно, такие случаи были классифицированы как ОМЛ с неуточненным кариотипом [8].

Клиническую значимость выявленных мутаций в гене TP53 оценивали в соответствии с классификацией AMP/ACMG/ASCO/CAP [9]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия хи-квадрат, доверительные интервалы (ДИ) определяли на основе оценки средних значений с вероятностью 95%.

### **Результаты исследования, обсуждение**

Наибольшую долю в исследуемой выборке составляли пациенты пожилого и старческого возраста ( $n=52$ , 44,8%), значительно меньше было больных зрелого ( $n=36$ , 31,0%) и молодого ( $n=28$ , 24,1%) возрастов. Аберрантные кариотипы при цитогенетическом исследовании выявлены в 54 (46,6%, при 95% ДИ от 37,7 до 55,6%) случаях, нормальные и неуточненные — каждый в 31 наблюдении (26,7%, при 95% ДИ от 19,5 до 35,4%). Специфические хромосомные аномалии определялись в 23 пробах (19,8%, при 95% ДИ от 13,6 до 28,0%), количественные aberrации хромосом — в

13 (11,2%, при 95% ДИ от 6,7 до 18,2%), комплексные — в 10 (8,6%, при 95% ДИ от 4,8 до 15,1%), прочие структурные — в 8 (6,9%, при 95% ДИ от 3,5 до 13,0%).

Мутации в гене TP53 были выявлены в 10 пробах (8,6%, при 95% ДИ от 4,8 до 15,1%) в том числе 8 — при морфологическом варианте ОМЛ М2 (12,1%, при 95% ДИ от 6,3 до 22,1%), 2 — при ОМЛ М4 (6,3%, при 95% ДИ от 1,7 до 20,1%). При других морфологических вариантах ОМЛ, включенных в исследование (М1, М4эо и М5), мутации TP53 не обнаруживались, что может быть обусловлено недостаточным количеством обследованных пациентов (n=18). В большинстве случаев мутации TP53 были представлены несинонимичными заменами (n=8, 6,9%, при 95% ДИ от 3,5 до 13,0%), которые в 6 пробах были одиночными, в двух — двойными (таблица). Большинство замен были локализованы в кодирующей последовательности DBD. Помимо замен, в указанном участке гена выявлялись также другие мутации, которые были представлены одной нуклеотидной делецией и одной тандемной дупликацией, определявшимися изолированно (по 0,9%, при 95% ДИ от 0,2 до 4,7%).

Таблица  
Характеристика исследованных ОМЛ с мутациями в гене TP53

Морфологический подтип	Возраст, лет	Кариотип	Вариант мутации в гене TP53
M2	48	46, XY / >50, XXYY	C569G
M4	59	44, XX, del(3)(q31), add(5)(q35), -2, -7, -8, -16, -17, -20, +21, +22, +mar1, +mar2	C413T, G481A
M2	61	47, XY, del(3)(p12), del(5)(q31), add(17)(p13), -7, +21, +mar	n.Del (T645)
M2	61	45, XY, del(2)(q), iso(9)(q), r(12), del(17)(q), add(19)(p), -15	C292T, C817T
M2	61	Нормальный	A377G
M4	63	52, XYY, inv(3)(p12;q24), +1, +9, +11, +13, +19, +Y, +mar	G733T
M2	63	Неуточненный (мало митозов)	Тандемная дупликация
M2	70	42, X, add(1)(q31), add(12)(q24), del(15)(?12), add(16)(p13), del(18)(?12), -3, -9, -13, -X	G841C
M4	73	43-45, XX, der(3) t(3;17)(q28;q22), der(3) t(3;11)(p13;q13), der(5) t(5;13)(q13;q14), -11, -12, -13, der(16) t(3;16) (?p13;q13), r(17), -22, +mar1, +2mar2 / 46, XX	A745G
M2	75	>50, XXX (околотриплоидия)	A395C

Table  
Characteristics of the studied AML with mutations in the TP53 gene

Morphological subtype	Age, years	Karyotype	Variant of TP53 gene mutation
M2	48	46, XY / >50, XXYY	C569G
M4	59	44, XX, del(3)(q31), add(5)(q35), -2, -7, -8, -16, -17, -20, +21, +22, +mar1, +mar2	C413T, G481A
M2	61	47, XY, del(3)(p12), del(5)(q31), add(17)(p13), -7, +21, +mar	n.Del (T645)
M2	61	45, XY, del(2)(q), iso(9)(q), r(12), del(17)(q), add(19)(p), -15	C292T, C817T
M2	61	Normal	A377G
M4	63	52, XYY, inv(3)(p12;q24), +1, +9, +11, +13, +19, +Y, +mar	G733T
M2	63	Unspecified (few mitoses)	Tandem duplication
M2	70	42, X, add(1)(q31), add(12)(q24), del(15)(?12), add(16)(p13), del(18)(?12), -3, -9, -13, -X	G841C
M4	73	43-45, XX, der(3) t(3;17)(q28;q22), der(3) t(3;11)(p13;q13), der(5) t(5;13)(q13;q14), -11, -12, -13, der(16) t(3;16) (?p13;q13), r(17), -22, +mar1, +2mar2 / 46, XX	A745G
M2	75	>50, XXX (near-triploidy)	A395C

Анализ результатов, представленных в таблице, позволяет охарактеризовать возрастные и цитогенетические особенности ОМЛ с мутациями TP53. Средний возраст пациентов с TP53-положительным ОМЛ составлял  $63,4 \pm 1,4$  лет, при этом наиболее часто аномалии выявлялись у пациентов с комплексными хромосомными aberrациями (80,0%, при 95% ДИ от 49,0 до 94,3%), тогда как при ОМЛ со специфическими хромосомными мутациями, количественными и прочими структурными aberrациями ( $n=44$ ) они не определялись. Частота TP53-положительных вариантов среди ОМЛ с неуточненным и нормальным кариотипом была эквивалентной и составляла по 3,2% (при 95% ДИ от 0,6 до 16,2%). Выявленные различия в частоте TP53-положительных ОМЛ были статистически значимыми ( $p=0,03$ ) и могут отражать кооперацию различных генетических событий в онкогенезе TP53-положительных и TP53-негативных ОМЛ, обуславливая различную химиочувствительность лейкоэмических клеток и прогноз заболевания [10].

При анализе возрастной динамики TP53-положительных ОМЛ установлено, что в подгруппе больных моложе 45 лет они не обнаруживались, у пациентов зрелого возраста их частота составляла 5,6% (при 95% ДИ от 1,2 до 18,1%), а в возрасте 60 лет и старше — 15,4% (при 95% ДИ от 8,0 до 27,5%). Таким образом, выявлена статистически значимая динамика увеличения частоты TP53-положительного ОМЛ в старшей возрастной группе ( $p=0,02$ ).

### Заключение

Таким образом, частота мутаций, выявленных в гене TP53 при ОМЛ, составляла 8,6%, в том числе при подтипе М2 — 12,1%, М4 — 6,3%. Преобладающим цитогенетическим вариантом ОМЛ с мутациями TP53 были комплексные хромосомные aberrации, при этом не выявлено TP53-положительных ОМЛ при специфических хромосомных аномалиях, а также при прочих количественных и структурных aberrациях хромосом. Выявлена статистически значимая динамика увеличения частоты TP53-положительных ОМЛ в группе больных в возрасте 60 лет и старше. Указанные различия могут влиять на химиочувствительность лейкозных клеток и обуславливать неблагоприятный прогноз ОМЛ у пациентов пожилого и старческого возраста.

### ЛИТЕРАТУРА

1. George V., Kantarjian H., Baran N., Krock J.D., Rios A. TP53 in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Aspects and Patterns of Mutation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. p. 10782.
2. Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Френкель М.А., Мисюрин В.А., Палладина А.Д., Тупицын Н.Н. Современные проблемы диагностики и дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов. краткий обзор литературы // *Иммунология гемопозеза.* - 2023. - Т. 21. - №1-2. - С. 34-63.
3. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022. Vol. 140(11). pp. 1200-1228.
4. Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022. Vol. 36(7). p. 1703-1719.
5. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г., Капитонова М.Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* - 2020. - Т. 15. № 1. - С. 32-36.
6. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии // *Гематология и трансфузиология.* - 2023. - Т. 68. - №1. - С. 129-143.
7. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов FLT3, KIT, NRAS, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с aberrантными кариотипами // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* - 2015. - Т. 52. - №1. - С. 77-84.
8. 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. – Т. 59. - №4. - С. 89-101.

9. Спектор М.А., Ясько Л.А., Друй А.Е. Интерпретация соматических генетических вариантов, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК, на примере онкологических заболеваний детского возраста // Медицинская генетика. – 2021. - Т 20. - №3. - С. 3-25.

10. Döhner H, Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022. Vol. 140(12). p. 1345-1377.

#### 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

a.vinogradov@egov66.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Сазонов Сергей Владимирович

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

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, зам. главного врача института

prof-ssazonov@yandex.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

*A.V. Vinogradov<sup>1</sup>, S.V. Sazonov<sup>2,3</sup>*

## AGE-RELATED FEATURES OF TP53 GENE MUTATIONS IN ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** *The aim* of the study was to characterize the frequency of TP53 gene mutations in acute myeloblastic leukemia (AML) in the age aspect. *Materials and methods.* 116 AML patients aged 15 to 84 years, who were observed at the Sverdlovsk Regional Hematology Center, were studied. The study included patients with the following morphological variants of AML: M1 — 12, M2 — 66, M4 — 32, M4eo — 3, M5 — 3. Detection of point mutations in the TP53 gene was performed in peripheral blood samples and bone marrow aspirate by direct total RNA sequencing (n=96) and next-generation DNA sequencing (n=20) on automatic genetic analyzers ABI Prism 310 and MiSeqDx, respectively. *Results.* It was found that clinically significant mutations of the TP53 gene were detected in 8.6% of cases with morphological variants of AML M2 and M4. In 8 cases, they were represented by non-synonymous substitutions. Deletion of n. Del(645) and tandem duplication were observed each in 1 sample, respectively. TP53 double mutations were detected in 2 observations. Cytogenetic analysis of samples with mutations in the TP53 gene most often (n=8) revealed complex karyotype anomalies involving 3 or more chromosomes, less often — a normal or unspecified karyotype (according to one observation). Statistically significant dynamics of the frequency of TP53 gene mutations was revealed depending on the age of patients. In the subgroup of AML patients younger than 45 years, TP53 mutations were not detected, in middle-age

patients their frequency was 5.6%, and at the age of 60 years and older — 15.4%. The revealed dynamics of the TP53 mutation frequency may determine the different chemosensitivity of leukemic cells and the prognosis of AML in different age groups of patients.

**Keywords:** mutation, TP53 gene, acute myeloblastic leukemia, age

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Alexander V. Vinogradov

a.vinogradov@egov66.ru

Received 19.02.2024

For citation:

Vinogradov A.V., Sazonov S.V. Age-related features of TP53 gene mutations in acute myeloblastic leukemia patients. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 1, pp. 33–39. DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-33-39 (In Russ)

## REFERENCES

1. George B., Kantarjian H., Baran N., Krock J.D., Rios A. TP53 in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Aspects and Patterns of Mutation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. p. 10782.
2. Shirin A.D., Baranova O.Yu., Frenkel M.A., Misyurin V.A., Palladina A.D., Tupitsyn N.N. Current problems of diagnosis and differential diagnosis of myelodysplastic syndromes. brief literature review. *Hæmatopoïesis Immunology [Immunologiya gemopoeza]*. 2023. no. 1-2. pp. 34-63. [In Russ.]
3. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022. Vol. 140(11). pp. 1200-1228.
4. Khoury J.D., Solary E., Abal O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022. Vol. 36(7). p. 1703-1719.
5. Vinogradov A.V., Rezyaykin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G., Kapitonova M.Yu. Molecular genetic analysis of ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 and WT1 mutations in acute myeloid leukemia patients 45-60 years old. *Medical News of the North Caucasus [Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza]*. 2020. no. 1. pp. 32-36. [In Russ.]
6. 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. *Hematology and Transfusiology [Gematologiya i Transfusiologiya]*. 2023. no. 1. pp. 129-143. [In Russ.]
7. Vinogradov A.V., Rezyaykin A.V., Sergeev A.G. TP53, FLT3, KIT, NRAS and WT1 gene point mutations detection in acute myeloid leukemia with abnormal karyotype. *Ural Medical Journal [Ural'skiy medicinskiy zhurnal]*. 2015. no. 1. pp. 77-84. [In Russ.]
8. Vinogradov A.V., Rezyaykin 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.]
9. Spektor M.A., Yasko L.A., Druy A.E. The interpretation of somatic genetic variants identified with high-throughput sequencing of DNA from paediatric solid tumors. *Medical genetics [Meditsinskaya genetika]*. 2021. no. 3. pp 3-25. [In Russ.]
10. Döhner H, Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022. Vol. 140(12). p. 1345-1377.

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

[a.vinogradov@egov66.ru](mailto:a.vinogradov@egov66.ru)

Yekaterinburg, Russian Federation

Sergey V. Sazonov

Ural State Medical University, Department of Histology, Cytology and Embryology, Institute of Medical Cell Technologies

MD, professor, chief of the department, deputy chief of the institute

[prof-ssazonov@yandex.ru](mailto:prof-ssazonov@yandex.ru)

Yekaterinburg, Russian Federation