

Спектр мутаций при впервые диагностированных острых миелоидных лейкозах в г. Новосибирске

Е.Н. Воропаева¹⁻³, И.А. Кузнецова⁴, А.М. Нестерец^{1,3}, С.В. Минних^{1,3}, И.Н. Нечунаева⁴,
В.Н. Максимов^{2,3}, Т.И. Поспелова²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

⁴ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Различия в частоте и спектре мутаций при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) могут быть связаны с региональными особенностями воздействия факторов окружающей среды (ионизирующего излучения или химических мутагенов) и генетической предрасположенностью населения, при этом данные по российской популяции ограничены и представлены единичными публикациями с «узкой» географией и небольшим размером обследованных выборок.

Ц е л ь . Комплексный анализ мутаций в «горячих» точках генов *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* у больных ОМЛ, проживающих в г. Новосибирске.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Изучалась геномная ДНК, выделенная из костного мозга 128 больных с *de novo* ОМЛ. Скрининг мутаций p.W288Cfs*12 генов *NPM1* и *FLT3*-ITD проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами; мутаций p.R882 гена *DNMT3A*, p.D835 гена *FLT3*, p.R132 гена *IDH1* и p.R140 гена *IDH2* – методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Точную верификацию мутации выполняли прямым капиллярным секвенированием по Сэнгеру.

Р е з у л ь т а т ы . В группе исследования 42,2 % пациентов имели те или иные клинически, прогностически и терапевтически значимые находки. Суммарно у 22,6 % пациентов группы исследования выявлены мутации в «горячих» точках генов эпигенетической регуляции генома: *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A*. При этом в половине случаев (51,9 %) с находками имели место мутации в двух и более проанализированных генах. Частота мутаций в группе исследования составила для p.R882 гена *DNMT3A* – 9,3 %, p.W288Cfs*12 гена *NPM1* – 14,8, *FLT3*-TKD и *FLT3*-ITD – 18,0, p.R132 гена *IDH1* – 5,5 и p.R140 гена *IDH2* – 10,2%, что соответствовало данным платформы cBioPortal for Cancer Genomics ($p > 0,05$). В изолированном варианте мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1* была выявлена у 7 из 19 (36,8 %) пациентов с этой мутацией.

З а к л ю ч е н и е . Впервые получена комплексная картина спектра мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3* и *NPM1* при *de novo* ОМЛ у пациентов, проживающих в Сибирском регионе. Более чем в трети случаев заболевания анализ «горячих» точек изучаемых генов позволяет предоставить информацию, важную для принятия клинически значимых решений.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *NPM1*, мутации, секвенирование, прогноз, таргетная терапия, минимальная остаточная болезнь.

Образец цитирования: Воропаева Е.Н., Кузнецова И.А., Нестерец А.М., Минних С.В., Нечунаева И.Н., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Спектр мутаций при впервые диагностированных острых миелоидных лейкозах в г. Новосибирске // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-7-20

Поступила в редакцию 20.10.2025
Прошла рецензирование 04.12.2025
Принята к публикации 15.01.2026

Автор, ответственный за переписку
Воропаева Елена Николаевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: vena.81@mail.ru

Received 20.10.2025
Revised 04.12.2025
Accepted 15.01.2026

Corresponding author
Elena N. Voropaeva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: vena.81@mail.ru

Spectrum of mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemias in Novosibirsk

E.N. Voropaeva¹⁻³, I.A. Kuznetsova⁴, A.M. Nesterets^{1,3}, S.V. Minnikh^{1,3}, I.N. Nechunaeva⁴, V.N. Maksimov^{2,3}, T.I. Pospelova²

¹Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Differences in the frequency and spectrum of mutations in acute myeloid leukemia (AML) may be related to regional environmental factors (ionizing radiation or chemical mutagens) and the genetic predisposition of the population, while data on the Russian population are limited and presented in isolated publications with a “narrow” geography and a small sample size.

A i m . Comprehensive analysis of mutations in the hot spots of the *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* and *IDH2* genes in AML patients living in Novosibirsk.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Genomic DNA isolated from the bone marrow of 128 patients with newly diagnosed AML was studied. p.W288Cfs*12 mutations of the *NPM1* and *FLT3*-ITD genes were screened by polymerase chain reaction (PCR) with flanking primers; screening for the p.R882 mutation of the *DNMT3A* gene, p.D835 of the *FLT3* gene, p.R132 of the *IDH1* gene, and p.R140 of the *IDH2* gene was performed by PCR with analysis of restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Exact verification of the mutation was carried out by direct capillary sequencing according Sanger.

R e s u l t s . In the study group, in 42,2% of cases revealed some clinically, prognostically, and therapeutically significant findings. In total, 22,6% of the patients in the study group had mutations in the hot spots of the genes of epigenetic genome regulation: *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A*. At the same time, mutations in two or more analyzed genes occurred in half of the cases (51,9%) with findings. In the study group, the mutation rate was 9,3% for p.R882 of the *DNMT3A* gene, 14,8% for p.W288Cfs*12 in the *NPM1* gene, 18,0% for *FLT3*-TKD and *FLT3*-ITD, 5,5% for p.R132 of the *IDH1* gene, and 10,2% for p.R140 in the *IDH2* gene, which corresponded to data from the cBioPortal for Cancer Genomics ($p > 0,05$). In an isolated variant, the p.W288Cfs*12 mutation of the *NPM1* gene was detected in 7 out of 19 (36,8%) patients with this mutation.

C o n c l u s i o n . For the first time, a comprehensive picture of the spectrum of mutations in the analyzed hot spots of the *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, and *NPM1* genes was obtained in *de novo* AML in patients living in the Siberian region. In more than a third of cases, the analysis of the hot spots of the studied genes provides information important for making clinically significant decisions.

Keywords: acute myeloid leukemia, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *NPM1*, mutations, sequencing, prognosis, targeted therapy, minimal residual disease.

Citation example: Voropaeva E.N., Kuznetsova I.A., Nesterets A.M., Minnikh S.V., Nechunaeva I.N., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Spectrum of mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemias in Novosibirsk. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-7-20

ВВЕДЕНИЕ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) характеризуются клональной экспансией лейкозных недифференцированных кроветворных клеток в периферической крови, костном мозге и других органах и являются гетерогенными заболеваниями, связанными различными цито- и молекулярно-генетическими аномалиями. Критическую роль в возникновении и прогрессировании

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemias (AML) are characterized by clonal expansion of undifferentiated leukemic hematopoietic cells into the peripheral blood, bone marrow, and other organs, and are heterogeneous diseases associated with various cytogenetic and molecular genetic abnormalities. Epigenetic alterations in the genome of leukemic cells play a critical role in the initiation and progression of these hematologic malignancies [1].

данных гемобластозов играют нарушения эпигенетической регуляции работы генома лейкозных клеток [1].

За последние десятилетия развитие технологий позволило провести полногеномный анализ паттернов метилирования ДНК в гемопоэтических клетках. Установлены определяющая роль в процессах дифференцировки кроветворных элементов динамики метилирования и значительные изменения метилома при трансформации здоровых клеток в лейкозные [2]. Аберрантное метилирование ДНК рассматривается как отличительный признак ОМЛ, который считается мощным эпигенетическим маркером для ранней диагностики и прогнозирования исхода заболевания. В отличие от генетических изменений, обратимая природа эпигенетических модификаций является терапевтически привлекательной мишенью для лечения ОМЛ [3].

Метилирование ДНК – это динамическая эпигенетическая модификация, которая регулирует экспрессию генов. Метилирование ДНК катализируется тремя консервативными ДНК-метилтрансферазами (DNMTs). DNMT1 может точно воспроизводить ранее существовавший паттерн метилирования в родительской цепи ДНК на вновь синтезированную дочернюю цепь во время репликации ДНК, тогда как DNMT3A и DNMT3B отвечают за *de novo* метилирование неизменной ДНК-матрицы [2]. Мутации в *DNMT3A* имеют высокую распространенность у пациентов с лейкозом, составляя 20–25 % при первичном ОМЛ и 10 % при миелодиспластическом синдроме. При этом роль мутаций в *DNMT3B* в лейкогенезе менее существенна [4].

В настоящее время известны десятки генов, ассоциируемых с развитием ОМЛ. Однако среди них выделяют группу генов, характеризующихся наличием рекуррентных (повторяющихся) клинически значимых мутаций, которые влияют на прогноз заболевания, определяют эффективность лечения, являются мишенями для терапии и служат маркерами для отслеживания минимальной остаточной болезни (МОБ) [5]. К таковым относятся p.R882 гена *DNMT3A* (Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <https://www.omim.org/entry/602769>), p.W288Cfs*12 гена *NPM1* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/164040>), p.D835 генов *FLT3* и *FLT3-ITD* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/136351>), p.R132 гена *IDH1* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147700>), p.R140 гена *IDH2* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147650>).

Сообщалось, что клональный гемопоэз, который является мощным фактором риска развития

Over the past decades, technological advancements have enabled genome-wide analysis of DNA methylation patterns in hematopoietic cells. The pivotal role of methylation dynamics in hematopoietic cell differentiation and the significant changes in DNA methylome during the transformation of healthy cells into leukemic ones have been established [2]. Aberrant DNA methylation is considered as a hallmark of AML, which is a powerful epigenetic marker for early diagnosis and prediction of the disease. Unlike genetic alterations, the reversible nature of epigenetic modifications represents an attractive target for AML treatment [3].

DNA methylation is a dynamic epigenetic modification that regulates gene expression. DNA methylation is catalyzed by three conserved DNA methyltransferases (DNMTs). DNMT1 can faithfully propagate the pre-existed methylation pattern in the parental DNA strand to the newly synthesized daughter strand during DNA replication, while DNMT3A and DNMT3B are responsible for *de novo* methylation at the unmodified DNA template [2]. Mutations in *DNMT3A* are highly prevalent in leukemia patients, accounting for 20–25% in *de novo* AML and 10% in myelodysplastic syndrome. At the same time, the role of mutations in the *DNMT3B* in leukemogenesis is less significant [4].

Currently, dozens of genes associated with the development of AML are known. However, among them, there is a group of genes characterized by the presence of recurrent clinically significant mutations that influence the disease prognosis, treatment efficacy, and serve as targets for therapy and markers for minimal residual disease (MRD) [5]. These include p.R882 of the *DNMT3A* gene (Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <https://www.omim.org/entry/602769>), p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene (OMIM, <https://www.omim.org/entry/164040>), p.D835 of the *FLT3* and *FLT3-ITD* genes (OMIM, <https://www.omim.org/entry/136351>), p.R132 of the *IDH1* gene (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147700>), p.R140 of the *IDH2* gene (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147650>).

It has been reported that clonal hematopoiesis, which is a strong risk factor for development of AML in the future, is often associated with somatic mutations in *DNMT3A*. Hematopoietic stem cells with mutations in this gene are in a preleukemic state and are prone to malignant transformation by acquiring additional genetic alterations, namely mutations in *FLT3*, *NPM1*, and *IDH1/2* [6, 7].

Although the mutational spectrum of AML has been extensively studied, the mutation rate may vary

в последующем ОМЛ, часто связан с соматическими мутациями в *DNMT3A*. Стволовые кроветворные клетки с мутациями в данном гене находятся в предлейкозном состоянии и легко подвергаются злокачественной трансформации, приобретая дополнительные генетические изменения, а именно мутации в *FLT3*, *NPM1* и *IDH1/2* [6, 7].

Несмотря на то, что мутационный спектр ОМЛ широко изучается, частота мутаций в разных регионах мира может быть различна [3], а данные по российской популяции ограничены. В доступной литературе найдены несколько отечественных исследований мутационного спектра в *NPM1*, *FLT3*, *IDH1/2* и *DNMT3A*, выполненных во взрослой когорте пациентов с ОМЛ. Публикаций, описывающих мутационный спектр в анализируемых генах при ОМЛ у пациентов, проживающих за Уралом, в доступной литературе не найдено. Помимо «узкой» географии представленных работ, обращает на себя внимание гетерогенность и небольшой размер обследованных выборок, а также широкий разброс получаемых частот. Например, частота выявления инсерций в 12-м экзоне, по данным отечественных работ, составила 10,7–33,3 % [8–11]. Частота миссенс-замен в «горячей» точке гена *DNMT3A* – кодоне 882 – от 7,1 до 12,2 % [9, 12, 13]. Изучение мутаций в *FLT3* проводилось наиболее активно. Частота мутаций типа *FLT*-ITD, по данным авторов, варьировала от 13,8 до 25,0 % [9, 13, 14], тогда как мутаций типа *FLT*-TKD – от 5,5 до 13,6 % [11–15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести комплексный анализ мутаций в «горячих» точках генов *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* у больных ОМЛ, проживающих в крупном сибирском мегаполисе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы костного мозга были получены от 128 пациентов городского гематологического центра г. Новосибирска с впервые диагностированными ОМЛ. Диагноз ОМЛ был поставлен в соответствии с текущими критериями Классификации Всемирной организации здравоохранения [16, 17]. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Новосибирского государственного медицинского университета. Работа проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association) 2000 г. и Протоколом Конвенции о правах человека и биомедицине (Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine)

across different regions of the world [3], and data on the Russian population remain limited. Several domestic studies on the mutation spectrum in *NPM1*, *FLT3*, *IDH1/2*, and *DNMT3A* in adult patients with AML have been found in the available literature. There are no publications in the available literature describing the mutation spectrum in the analyzed genes in AML patients living beyond the Urals. In addition to the “narrow” geography of these studies, attention is drawn to the heterogeneity and a small size of the cohorts, as well as the wide range in frequencies reported. For example, the incidence of insertions in exon 12, according to domestic studies, ranged from 10,7% to 33,3% [8–11]. The incidence of missense substitutions in codon 882, the hot spot of the *DNMT3A* gene, ranged from 7,1% to 12,2% [9, 12, 13]. Mutations in *FLT3* were studied most actively. The incidence of *FLT*-ITD mutations, according to the authors, varied from 13,8% to 25,0% [9, 13, 14], while the incidence of *FLT*-TKD mutations ranged from 5,5 to 13,6% [11–15].

AIM OF THE RESEARCH

To perform a comprehensive analysis of mutations in the hot spots of the *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1*, and *IDH2* genes in AML patients residing in a major Siberian metropolis.

MATERIALS AND METHODS

Bone marrow samples were taken from 128 patients of City Hematological Center (Novosibirsk) with newly diagnosed AML. The diagnosis of AML was made in accordance with the current classification criteria of the World Health Organization [16, 17]. The study was approved by the Bioethics Committee of Novosibirsk State Medical University. The study was carried out in accordance with the World Medical Association's Helsinki Declaration of 2000 and the Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine of 1999. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Genomic DNA was isolated using a magnetic particle kit (Biolabmix, Russia), according to the manufacturer's protocol, and then quantified using an Epoch spectrophotometer (BioTek, USA). Then, the DNA obtained was used as a template for amplification of the fragment of interest in genes studied.

Primers specially selected using Vector NTI software (Thermo Fisher, USA) for detecting mutations p.R882 of the *DNMT3A* gene, p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene, p.D835 of the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 of the *IDH1* gene, and p.R140 of the *IDH2* genes (their sequences are given in Table 1) were synthesized by Biosynthesis LLC (Russia).

Таблица 1. Последовательности праймеров, температуры отжига и длины продуктов реакции
Table 1. Primer sequences, annealing temperatures, and product lengths

Тип мутации Type of mutation	Последовательность праймеров Primer sequences	Tm (°C)	Длина ПЦР продукта (п.н.)* PCR product length (b.p.)*	Эндонуклеаза рестрикции Restriction endonuclease
p.R882 <i>DNMT3A</i>	5'-ggcagaactaagcaggcgt-3' 5'-gcagtctctgcctcgcaat-3'	66	232	Hinfi
p.W288Cfs*12 <i>NPM1</i>	5'-tttttccaggctattcaag-3' 5'-ctgttacagaaatgaataagacgg-3'	52	107 и более 107 and more	–
<i>FLT3</i> -TKD	5'-ctatattcactttgtttgttcacatcatcatgg-3' 5'-tgcccctgacaacatagttggaatcactcatggaat-3'	56	293	Hinfi
<i>FLT3</i> -ITD	5'-cctctatctgcagaactgcc-3' 5'-cattttgacggcaacctg-3'	66	375 и более 375 and more	–
p.R132 <i>IDH1</i>	5'-caaagtgtccactatcactc-3' 5'-ttgatcccataagcatgt-3'	59	202	TaqI
p.R140 <i>IDH2</i>	5'-aattctggttgaaagatggc-3' 5'-agagacaagaggatggctag-3'	64	289	HpaII

* п.н. – пар нуклеотидов.

* b.p. – base pairs.

1999 г. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Геномная ДНК выделялась с помощью набора на магнитных частицах (Biolabmix, Россия), согласно протоколу производителя, и затем количественно определялась с помощью спектрофотометра Epoch (BioTek). В дальнейшем полученную ДНК использовали в качестве матрицы для амплификации нужного фрагмента исследуемых генов.

Специально подобранные в программе Vector NTI (Thermo Fisher, США) праймеры для детекции мутаций p.R882 гена *DNMT3A*, p.W288Cfs*12 гена *NPM1*, p.D835 генов *FLT3* и *FLT3*-ITD, p.R132 гена *IDH1* и p.R140 гена *IDH2*, последовательности которых приведены в табл. 1, синтезированы ООО «Биосинтез» (Россия). Амплификацию проводили на термоциклере «Терцик» («ДНК-Технология», Россия).

Наличие мутаций p.W288Cfs*12 генов *NPM1* и *FLT3*-ITD, которые отличаются значительным разнообразием как по своей локализации, так и по величине вставок нуклеотидов, выявляли при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами [18]. Детекция p.R882 гена *DNMT3A*, p.D835 генов *FLT3* и *FLT3*-ITD, p.R132 гена *IDH1* и p.R140 гена *IDH2* проводилась методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Для точной верификации мутации образцы секвенированы на автоматическом секвенаторе Applied Biosystems 3500

Amplification was performed using a thermocycler Thercyc (DNA Technology, Russia).

The presence of p.W288Cfs*12 mutations of the *NPM1* and *FLT3*-ITD genes, which are characterized by significant diversity both in their localization and in the size of nucleotide insertions, was detected using polymerase chain reaction (PCR) with flanking primers [18]. Such mutations as p.R882 in the *DNMT3A* gene, p.D835 in the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 in the *IDH1* gene, and p.R140 in the *IDH2* gene were detected using PCR with restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). For exact verification of mutations, the samples were sequenced on an Applied Biosystems 3500 automated sequencer (USA) according to the manufacturer's protocol, using the same primers as for the stage of screening.

A visualization of the spectrum of mutations in the hot spots of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, and *DNMT3A* genes for each AML case was achieved using the Oncoprinter tool [19].

RESULTS

A set of oligodeoxyribonucleotide primers designed for rapid screening and subsequent exact identification of the recurrent mutations p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene, p.D835 in the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 in the *IDH1* gene, and p.R140 in the *IDH2* gene in AML demonstrated high specificity and diagnostic accuracy (Fig. 1).

In 9,3% of all patients from our cohort, single nucleotide substitutions in p.R882 of the *DNMT3A* gene were detected, including p.R882H in 8 cases

(США) по протоколу фирмы-изготовителя с применением тех же праймеров, что и на этапе скрининга.

Визуальное представление спектра мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* в каждом из случаев ОМЛ получено с применением сервиса Oncoprinter [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработанный набор олигонуклеотидных праймеров для быстрого скрининга и последующей точной идентификации рекуррентных мутаций p.W288Cfs*12 гена *NPM1*, p.D835 генов *FLT3* и *FLT3*-ITD, p.R132 гена *IDH1*, p.R140 гена *IDH2* при ОМЛ показал высокую специфичность и точность диагностики (рис. 1).

У 9,3 % лиц группы исследования были выявлены однонуклеотидные замены в p.R882 гена *DNMT3A*, в том числе p.R882H в восьми и p.R882P в одном случае, а также три синонимичные замены.

У 14,8 % больных выявлена мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1*, из них 16 человек с инсерцией типа А, один человек с инсерцией типа В и два человека с новыми ранее не описанными вставками.

Суммарно частота мутаций *FLT3*-TKD и *FLT3*-ITD составила 18,0 %. У 3,9 % пациентов обнаружена мутация p.D835 гена *FLT3*, из них по два случая p.D835H и p.D835Y, а также один случай p.D835N. Еще 14,1% больных имели *FLT3*-ITD различной протяженности и локализации, а именно: c.563_564ins18b.p., c.574_575ins56b.p.fs11X, c.594ins36b.p., c.597_598ins48b.p., c.600ins12b.p., c.601ins18b.p., c.601_602ins36b.p., c.602_603ins18b.p., c.605_606ins18b.p., c.606_607ins137b.p., c.612+1ins48b.p., c.612ins70b.p., c.613ins63b.p., c.613_614ins45b.p., c.612-613ins60b.p., c.613_614ins63b.p., c.612-613ins84b.p., c.613_614ins167b.p.

У 5,5 % пациентов обнаружена мутация p.R132 гена *IDH1*, из них три человека с p.R132H, два – с p.R132C и по одному – с p.R132S и p.R132L соответственно.

У 10,2 % больных выявлена мутация p.R140 гена *IDH2*, из них одиннадцать случаев p.R140Q и один случай p.R140W.

В целом в обследованной группе пациентов частоты мутаций соответствовали данным платформы cBioPortal for Cancer Genomics для пациентов с ОМЛ (табл. 2): для мутации *DNMT3A* p.R882 – 11,0 %, *NPM1* p.W288Cfs*12 – 18,1, *FLT3*-ITD – 16,1, *FLT3*-TKD – 5,8, *IDH1* p.R132 – 7,8 и *IDH2* – 9,8 % пациентов [20].

and p.R882P in one case, as well as three synonymous substitutions.

In 14,8% of patients, the p.W288Cfs*12 mutation of the *NPM1* gene was detected; among them, 16 individuals had insertion type A, one individual had insertion type B, and two individuals had novel, previously undescribed insertions.

The overall rate of mutations of *FLT3*-TKD and *FLT3*-ITD genes was 18,0%. In 3,9% of patients, the p.D835 mutation of the *FLT3* gene was found (among them by two cases of p.D835H and p.D835Y), as well as one case of p.D835N. Also, 14,1% of patients had *FLT3*-ITD of varying lengths and localization, namely: c.563_564ins18b.p., c.574_575ins56b.p.fs11X, c.594ins36b.p., c.597_598ins48b.p., c.600ins12b.p., c.601ins18b.p., c.601_602ins36b.p., c.602_603ins18b.p., c.605_606ins18b.p., c.606_607ins137b.p., c.612+1ins48b.p., c.612ins70b.p., c.613ins63b.p., c.613_614ins45b.p., c.612-613ins60b.p., c.613_614ins63b.p., c.612-613ins84b.p., c.613_614ins167b.p.

In 5,5% of patients, the p.R132 mutation of the *IDH1* gene was detected. Among them, three individuals had p.R132H, two had p.R132C, and one each had p.R132S and p.R132L, respectively.

In 10,2% of patients, the p.R140 mutation of the *IDH2* gene was found. Among them, 11 cases of p.R140Q and one case of p.R140W were registered.

In general, in the cohort examined, the mutation rate corresponded to data from the cBioPortal for Cancer Genomics for AML patients (Table 2): for the *DNMT3A* p.R882 mutation – 11,0%, *NPM1* p.W288Cfs*12 – 18,1%, *FLT3*-ITD – 16,1%, *FLT3*-TKD – 5,8%, *IDH1* p.R132 – 7,8%, and *IDH2* – 9,8% of patients [20].

Fig. 2 presents a co-mutation pattern in the hot spots of the genes analyzed. As can be seen from the figure, 42,2% (54/128) of patients had various clinically, prognostically, and therapeutically significant findings.

DISCUSSION

It has been established that without a study of the molecular genetic characteristics of AML, performed in a short time frame at the onset of the disease, the modern adequate and effective treatment of this disease is not possible.

This study has, for the first time, provided a comprehensive pattern of the spectrum of mutations in the hot spots of the *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, and *NPM1* genes analyzed in patients with newly diagnosed AML residing in Novosibirsk, which is of significant practical importance. A total of 29/128 (22,6%) patients from the cohort studied have mutations in the hot spots of the genes that are responsible for epigenetic regulation of genome: *IDH1*, *IDH2*, and

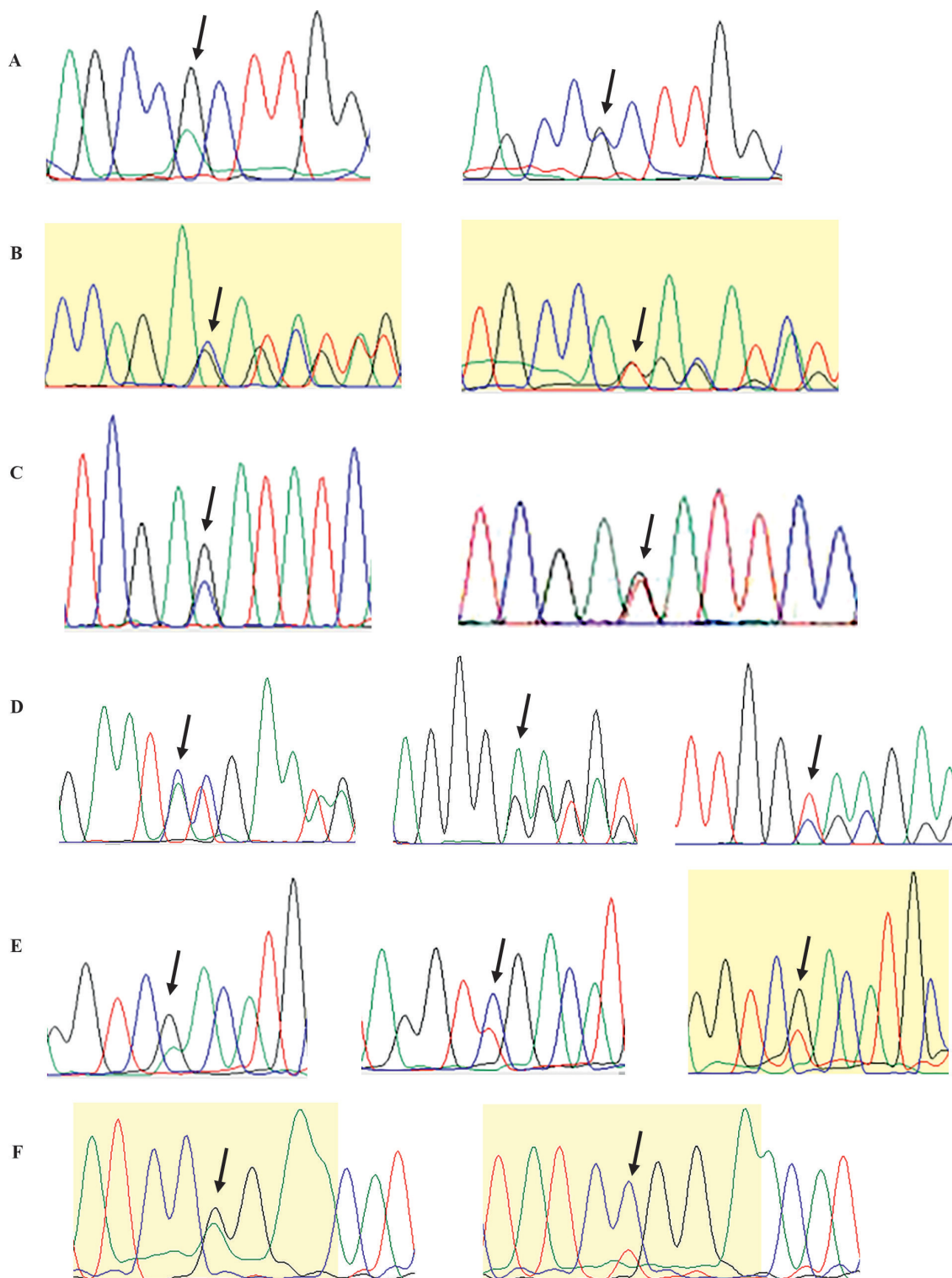


Рис. 1. Фрагменты хроматограмм секвенсов образцов ДНК, содержащих мутации:

A – p.R882H (слева) и p.R882P (справа) гена *DNMT3A*; **B** – p.W288Cfs*12 гена *NPM1* (вставка типа A (слева) и типа B (справа));

C – p.D835H (слева) и p.D835Y (справа) гена *FLT3*; **D** – c.597_598ins48b.p. (слева), c.613_614ins167b.p. (по центру) и c.612+1ins48b.p. (справа) гена *FLT3*; **E** – p.R132H (слева), p.R132C (по центру) и p.R132L (справа) гена *IDH1*;

F – p.R140Q (слева) и p.R140W (справа) гена *IDH2*

Fig. 1. The fragments of DNA sequence chromatograms of the samples with following mutations:

A – p.R882H (left) and p.R882P (right) of the *DNMT3A* gene; **B** – p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene (insertion type A (left) and insertion type B (right)); **C** – p.D835H (left) and p.D835Y (right) of the *FLT3* gene; **D** – c.597_598ins48b.p. (left), c.613_614ins167b.p. (center) and c.612+1ins48b.p. (right) of the *FLT3* gene; **E** – p.R132H (left), p.R132C (center) and p.R132L (right) of the *IDH1* gene;

F – p.R140Q (left) and p.R140W (right) of the *IDH2* gene

Таблица 2. Сравнение частот мутаций в «горячих» точках анализируемых генов в собственной группе исследования и выборке базы данных cBioPortal for Cancer Genomics**Table 2.** Comparison of mutation rate in hot spots of genes analyzed between our study group and the sample from the cBioPortal for Cancer Genomics

Мутации Mutations	Собственная выборка Our study (n = 128)	Выборка cBioPortal for Cancer Genomics cBioPortal for Cancer Genomics' Sample (n = 1567)	p
<i>DNMT3A</i> p.R882	12	173	0,393
<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	19	283	0,316
<i>FLT3</i> -ITD	5	253	0,537
<i>FLT3</i> -TKD	18	91	0,371
<i>IDH1</i> p.R132	7	122	0,343
<i>IDH2</i> p.R140	12	154	0,905

На рис. 2 представлена картина сочетанности мутаций в анализируемых «горячих» точках генов. Как видно из рисунка, 42,2 % (54/128) пациентов группы исследования имели те или иные клинически, прогностически и терапевтически значимые находки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что без исследования молекулярно-генетических характеристик ОМЛ, выполненного в сжатые сроки в дебюте заболевания, современное адекватное и эффективное лечение данного заболевания не представляется возможным.

В ходе данного исследования впервые получена комплексная картина спектра мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3* и *NPM1* при *de novo* ОМЛ у пациентов, проживающих в г. Новосибирске, что имеет большое практическое значение. Суммарно 29/128 (22,6 %) пациентов группы исследования имеют мутации в «горячих» точках генов эпигенетической регуляции генома: *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A*. Эти данные подтверждают важность нарушения метилирования ДНК в патогенезе ОМЛ. При этом у 28/54 (51,85 %) обследованных выявляются мутации в 2 и более проанализированных генах, что отражает процессы накопления генетических нарушений в ходе эволюции опухолевого клона от этапа клонального кроветворения в клинически манифестный ОМЛ [21].

Установлено, что более чем в трети случаев заболевания (42,2 %) анализ «горячих» точек изучаемых генов позволяет предоставить информацию, важную для принятия клинических решений. Персонализированный подход, основанный на знании мутационного спектра лейкоза у конкретного пациента, позволяет в боль-

DNMT3A. These data confirm the significance of DNA methylation abnormalities in the pathogenesis of AML. At the same time, mutations in 2 or more genes were detected in 28/54 (51,85%) patients, which reflects accumulation of genetic mutations during the evolution of the tumor clone from the stage of clonal hematopoiesis to clinically manifest AML [21].

It was found that in more than a third of cases (42,2%), the analysis of the hot spots of the genes studied allows to provide important information for making clinical decisions. A tailored approach, based on knowledge of the spectrum of mutations in a specific AML patient, allows for achieving remission in a higher percentage of cases, increasing its duration, and enabling early pre-clinical diagnosis of disease relapse.

Thus, the presence of the mutations analyzed significantly influences the management tactics, prognosis, and choice of a therapy regimen. For example, isolated p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene was detected in 7/19 (36,8%) patients from our cohort, which is prognostically favorable regardless of the patient's age, and shows the absence of indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during the first complete remission. At the same time, co-mutations in other genes (*FLT3*, *IDH1*, and *IDH2*) occurring in the rest 12/19 (63,2%) patients offset the favorable prognostic value of p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene.

No less important is the fact that, provided the mutation type is accurately identified, mutations can be used for minimal residual disease (MRD) monitoring in AML patients. Thus, in every seventh patient from the studied group, the p.W288Cfs*12 mutation of the *NPM1* gene can serve as an independent target for the molecular assessment of MRD, whereas mutations in the *FLT3*, *IDH1*, and *IDH2* genes are only complementary to other markers [18].

All patients with mutations in the *FLT3* gene – which, as it was shown in the study, accounts for



Рис. 2. Спектр мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* в каждом из проанализированных случаев острого миелоидного лейкоза
Fig. 2. The spectrum of mutations in the hot spots of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes for each analyzed case of acute myeloid leukemia

шем проценте случаев добиться ремиссии, увеличить ее продолжительность, а также проводить раннюю доклиническую диагностику рецидива заболевания.

Так, наличие анализируемых нами мутаций существенно влияет на тактику ведения пациента, его прогноз и выбор терапии заболевания. Например, в изолированном варианте мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1* была выявлена у 7/19 (36,8 %) пациентов группы исследования, что имеет благоприятное прогностическое значение вне зависимости от возраста больного и свидетельствует об отсутствии показаний к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в течение первой полной ремиссии. В то же время сочетанные мутации в других генах (*FLT3*, *IDH1* и *IDH2*), имеющие место быть у оставшихся 12/19 (63,2 %) пациентов, нивелируют благоприятное прогностическое значение p.W288Cfs*12 гена *NPM1*.

Не менее важен тот факт, что при условии точной идентификации типа мутации могут использоваться для отслеживания минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов с ОМЛ. Так, у каждого седьмого пациента из группы исследования мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1* может служить самостоятельной мишенью для молекулярной оценки МОБ, тогда как мутации в генах *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* – только в дополнение к другим маркерам [18].

Все пациенты с мутациями в гене *FLT3*, а это, как показало данное исследование, каждый пятый пациент с ОМЛ нашей выборки, получают терапию таргетными препаратами – ингибиторами *FLT3*. Для них в перечень оцениваемых мишеней МОБ обязательно должны быть включены *FLT3*-ITD и/или p.D835 гена *FLT3* в зависимости от типа выявленной мутации [20].

В настоящее время ингибиторы изоцитратдегидрогеназ, такие как ивосидениб и энзалутамид, не входят в протоколы терапии пациентов с ОМЛ, согласно Российским клиническим рекомендациям [22]. Однако рекомендации European LeukemiaNet свидетельствуют о необходимости включения в перечень оцениваемых мишеней МОБ мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* у больных, получающих терапию данными таргетными препаратами [5, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди десятков генов, мутации в которых приводят к развитию ОМЛ, часть характеризуется наличием рекуррентных клинически значимых мутаций, которые влияют на прогноз

every fifth AML patient from our cohort – receive targeted *FLT3* inhibitor therapy. For these patients, *FLT3*-ITD and/or p.D835 of the *FLT3* gene must necessarily be included in the panel of evaluated MRD targets, depending on the type of mutation identified [20].

Currently, isocitrate dehydrogenase inhibitors, such as ivosidenib and enzalutamide, are not included in the treatment regimens for AML patients according to the Russian Clinical Guidelines [22]. However, the European LeukemiaNet Guidelines indicate the necessity of including mutations in the *IDH1* and *IDH2* genes into the panel of MRD actionable targets for patients receiving therapy with these targeted drugs [5, 23].

CONCLUSION

Among dozens of genes whose mutations lead to developing AML, some are characterized by the presence of recurrent clinically significant mutations. These mutations influence the disease prognosis, determine treatment efficacy, and serve as therapeutic targets and as markers for MRD monitoring. As part of this study, a set of oligodeoxyribonucleotide primers was developed for rapid screening and subsequent exact identification of a number of several mutations by direct capillary sequencing: p.R882 of the *DNMT3A* gene, p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene, p.D835 of the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 of the *IDH1* gene, and p.R140 of the *IDH2* gene. The mutation rate obtained during the study corresponded to data on studies of AML patients using next-generation sequencing from the cBioPortal for Cancer Genomics. A comprehensive analysis of tumor tissue DNA from 128 AML patients showed that in the examined group, 42,2% of patients had some clinically, prognostically, and therapeutically significant findings. Thus, the study of the proposed panel of gene mutations during the diagnosis carrying out in specialized medical institutions may enable a tailored approach to management of AML patients, based on knowledge of the spectrum of mutations of leukemia, leading to achieving remission in a higher percentage of cases, increasing its duration, and facilitating early pre-clinical diagnosis of disease relapse.

Research funding. This study was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 25-25-20030) and the Ministry of Science and Innovation Policy of the Novosibirsk region (Agreement No. 30-2025-000978).

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

заболевания, определяют эффективность лечения, являются мишенями для терапии и служат маркерами для отслеживания МОБ. В рамках данного исследования разработан набор олигонуклеотидных праймеров для быстрого скрининга и последующей точной идентификации ряда таких мутаций методом прямого капиллярного секвенирования: р.Р882 гена *DNMT3A*, р.В288Сfs*12 гена *NPM1*, р.Д835 гена *FLT3* и *FLT3-ITD*, р.Р132 гена *IDH1* и р.Р140 гена *IDH2*. Полученные частоты мутаций соответствовали данным исследования пациентов с ОМЛ методами секвенирования нового поколения, представленным в cBioportal for Cancer Genomics. Комплексный анализ ДНК опухолевой ткани 128 больных ОМЛ показал, что в обследованной группе 42,2 % пациентов имели те или иные клинически, прогностически и терапевтически значимые находки. Таким обра-

зом, исследование предложенной панели генных мутаций в диагностической практике специализированных лечебных учреждений может позволить осуществлять персонализированный подход к ведению больных ОМЛ, основанный на знании мутационного спектра лейкоза, в большем проценте случаев добиться ремиссии, увеличить ее продолжительность, а также проводить раннюю доклиническую диагностику рецидива заболевания.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 25-25-20030) и Министерства науки и инновационной политики Новосибирской области (№ 30-2025-000978).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chakraborty S., Park C.Y. Pathogenic mechanisms in acute myeloid leukemia // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(11):1522-1534. DOI: 10.1007/s11864-022-01021-8.
2. Yang X., Wong M.P.M., Ng R.K. Aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia and its clinical implications // *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4576. DOI: 10.3390/ijms20184576.
3. Sirirat T., Chuncharunee S., Nipaluk P. et al. Mutation analysis of isocitrate dehydrogenase (IDH1/2) and DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) in Thai patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017;18(2):413-420. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.2.413.
4. Schmutz M., Zucknick M., Schlenk R.F. et al. Predictive value of DNA methylation patterns in AML patients treated with an azacytidine containing induction regimen // *Clin. Epigenetics.* 2023;15(1):171. DOI: 10.1186/s13148-023-01580-z.
5. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN // *Blood.* 2022;140(12):1345-1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
6. Loberg M.A., Bell R.K., Goodwin L.O. et al. Sequentially inducible mouse models reveal that *Npm1* mutation causes malignant transformation of *Dnmt3a*-mutant clonal hematopoiesis // *Leukemia.* 2019;33(7):1635-1649. DOI: 10.1038/s41375-018-0368-6.
7. Chow R.D., Velu P., Deihimi S. et al. Early drivers of clonal hematopoiesis shape the evolutionary trajectories of *de novo* acute myeloid leukemia // *medRxiv.* 2024:2024.08.31.24312756. DOI: 10.1101/2024.08.31.24312756.
8. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р. и др. Сравнительный анализ результатов типирования молекулярных повреждений гена *NPM1* при острых миелоидных лейкозах с использованием прямого автоматического секвенирования и иммуногисто-

REFERENCES

1. Chakraborty S., Park C.Y. Pathogenic mechanisms in acute myeloid leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(11):1522-1534. DOI: 10.1007/s11864-022-01021-8.
2. Yang X., Wong M.P.M., Ng R.K. Aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia and its clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4576. DOI: 10.3390/ijms20184576.
3. Sirirat T., Chuncharunee S., Nipaluk P. et al. Mutation analysis of isocitrate dehydrogenase (IDH1/2) and DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) in Thai patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017;18(2):413-420. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.2.413.
4. Schmutz M., Zucknick M., Schlenk R.F. et al. Predictive value of DNA methylation patterns in AML patients treated with an azacytidine containing induction regimen. *Clin. Epigenetics.* 2023;15(1):171. DOI: 10.1186/s13148-023-01580-z.
5. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
6. Loberg M.A., Bell R.K., Goodwin L.O. et al. Sequentially inducible mouse models reveal that *Npm1* mutation causes malignant transformation of *Dnmt3a*-mutant clonal hematopoiesis. *Leukemia.* 2019;33(7):1635-1649. DOI: 10.1038/s41375-018-0368-6.
7. Chow R.D., Velu P., Deihimi S. et al. Early drivers of clonal hematopoiesis shape the evolutionary trajectories of *de novo* acute myeloid leukemia. *medRxiv.* 2024:2024.08.31.24312756. DOI: 10.1101/2024.08.31.24312756.
8. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Salakhov D.R. et al. Comparative analysis of *NPM1* gene mutations detection results using sequencing and immunohistochemical technique. *Journal of Ural Medical Academic Science.* 2013; 4(46):124-127. (In Russ.)

- химического метода // Вестник Уральской медицинской академической науки 2013; 4(46):124-127.
9. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г. Клинико-патогенетическая характеристика мутаций генов *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами в возрастной группе 15–45 лет // Гены и клетки. 2018; 13(3):70-74. DOI: 10.23868/201811036.
10. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р. и др. 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(57):89-101.
11. Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б. и др. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах *FLT3*, *CKIT*, *NRAS* и *NPM1* // Гематология и трансфузиология. 2016;61(2):72-80. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80.
12. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения // Гематология и трансфузиология. 2020;65(4):444-459. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.
13. Белоцерковская Е.В., Зайкова Е.К., Петухов А.В. и др. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1* и их сочетания с мутациями *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами // Клиническая онкогематология. 2021;14(1):13-21. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21.
14. Раджабова А.М., Волошин С.В., Мартынкевич И.С. и др. Роль мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии // Гены и клетки. 2019; 14(1):55-61. DOI: 10.23868/201903007.
15. Зайкова Е.К., Белоцерковская Е.В., Зайцев Д.В. и др. Молекулярная диагностика мутаций гена *FLT3* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами // Клиническая онкогематология. 2020;13(2):150-160. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-150-160.
16. Huber S., Baer C., Hutter S. et al. AML classification in the year 2023: How to avoid a Babylonian confusion of languages // Leukemia. 2023;37(7):1413-1420. DOI: 10.1038/s41375-023-01909-w.
17. Salman H. Comparative analysis of AML Classification Systems: Evaluating the WHO, ICC, and ELN frameworks and their distinctions // Cancers (Basel). 2024;16(16):2915. DOI: 10.3390/cancers16162915.
18. Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Кузнецова И.А. и др. Частота и спектр инсерций в 12-м экзоне гена *NPM1* у пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом, проживающих в крупном сибирском мегаполисе // Сибирский научный медицинский журнал. 2025;45(4):171-180. DOI: 10.18699/SSMJ20250418.
19. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U. et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci. Signal.* 2013;6(269):pl1. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
20. Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А. et al. Mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. *Siberian Journal of Oncology.* 2025;24(1):125-141.
9. Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G. Clinical and pathological features *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia patients aged 15–45 years old. *Genes and Cells.* 2018; 13(3):70-74. DOI: 10.23868/201811036. (In Russ.)
10. Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Salakhov D.R. et al. *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NPM1*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Journal of Ural Medical Academic Science.* 2016;2(57):89-101. (In Russ.)
11. Petrova E.V., Martynkevich I.S., Polushkina L.B. et al. Clinical, hematological and molecular-genetic features of acute myeloid leukemia with mutations in *FLT3*, *CKIT*, *NRAS* and *NPM1*. *Hematology and Transfusiology.* 2016;61(2):72-80. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80. (In Russ.)
12. Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V. et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Hematology and Transfusiology.* 2020;65(4):444-459. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459. (In Russ.)
13. Belotserkovskaya E.V., Zaikova E.K., Petukhov A.V. et al. Identification of mutations in *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1* genes of genome epigenetic regulation and their co-occurrence with *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1* mutations in acute myeloid leukemia. *Clinical Oncohematology.* 2021;14(1):13-21. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21. (In Russ.)
14. Radzhabova A.M., Voloshin S.V., Martynkevich I.S. et al. Role of *FLT3* gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Genes and Cells.* 2019; 14(1):55-61. DOI: 10.23868/201903007. (In Russ.)
15. Zaikova E.K., Belotserkovskaya E.V., Zaytsev D.V. et al. Molecular diagnosis of *FLT3* mutations in acute myeloid leukemia patients. *Clinical Oncohematology.* 2020;13(2):150-160. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-150-160. (In Russ.)
16. Huber S., Baer C., Hutter S. et al. AML classification in the year 2023: How to avoid a Babylonian confusion of languages. *Leukemia.* 2023;37(7):1413-1420. DOI: 10.1038/s41375-023-01909-w.
17. Salman H. Comparative analysis of AML Classification Systems: Evaluating the WHO, ICC, and ELN frameworks and their distinctions. *Cancers (Basel).* 2024;16(16):2915. DOI: 10.3390/cancers16162915.
18. Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Kuznetsova I.A. et al. Frequency and spectrum of insertions in the *NPM1* gene exon 12 in patients with *de novo* acute myeloid leukemia living in a large Siberian metropolis. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(4):171-180. DOI: 10.18699/SSMJ20250418. (In Russ.)
19. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U. et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci. Signal.* 2013;6(269):pl1. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
20. Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Lyzlova A.A. et al. Mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. *Siberian Journal of Oncology.* 2025;24(1):125-141.

- using the cBioPortal // Sci. Signal. 2013;6(269):pl1. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
20. Ворopaева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А. и др. Мутации в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе // Сибирский онкологический журнал. 2025;24(1):125-141. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141.
 21. Dunn W.G., McLoughlin M.A., Vassiliou G.S. Clonal hematopoiesis and hematological malignancy // J. Clin. Invest. 2024;134(19):e180065. DOI: 10.1172/JCI180065.
 22. Клинические рекомендации: Острые миелоидные лейкозы. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2 (дата обращения: 16.12.2025).
 23. Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S. et al. Leukocyte telomere length as an aging marker and risk factor for human age-related diseases // Advances in Gerontology. 2017;7(2):101-106. DOI: 10.1134/S2079057017020102.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ворopaева Елена Николаевна – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований острых миелоидных лейкозов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Кузнецова Ирина Андреевна – врач – лабораторный генетик ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия.

Нестерец Алина Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований острых миелоидных лейкозов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Минних Софья Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; младший научный сотрудник лабо-

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141. (In Russ.)

21. Dunn W.G., McLoughlin M.A., Vassiliou G.S. Clonal hematopoiesis and hematological malignancy. *J. Clin. Invest.* 2024;134(19):e180065. DOI: 10.1172/JCI180065.
22. Clinical recommendations: Acute myeloid leukemia. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2 (accessed 16.12.2025).
23. Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S. et al. Leukocyte telomere length as an aging marker and risk factor for human age-related diseases. *Advances in Gerontology.* 2017;7(2):101-106. DOI: 10.1134/S2079057017020102.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Acute Myeloid Leukemias, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Irina A. Kuznetsova – Clinical Geneticist, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia.

Alina M. Nesterets – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Acute Myeloid Leukemias, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Sofia V. Minnikh – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Acute Myeloid Leukemias, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0009-4015-4358.

Irina N. Nechunaeva – Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Hematology, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Vladimir N. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University; Head, Laboratory of Molecular Genetic Research and Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of

ратории молекулярно-генетических исследований острых миелоидных лейкозов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0009-4015-4358.

Нечунаева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.