

10. Microbiota in health and diseases. / K. Hou, Z.X. Wu, X.Y. Chen [et al.] // Signal Transduct Target Ther. – 2022. – №23;7(1). – P. 135-163.
11. Современные методы диагностики дисбактериоза кишечника. / В.П. Булатов, А.А. Камалова, Э.И. Удачина [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – №45. – С. 50-54.

Сведения об авторах

А.В. Корнишева – Студент лечебно-профилактического факультета
Д.О. Корнилов* – Студент педиатрического факультета
А.Е. Кейних – Студент лечебно-профилактического факультета
М.А. Тряпицын – Студент педиатрического факультета
В.М. Симарзина – Студент педиатрического факультета
П.Г. Аминев – Ассистент кафедры
Т.М. Итани – Кандидат биологических наук, PhD, зав. лабораторией
Д.Л. Зорников – Кандидат медицинских наук, зав. лабораторией
Е.С. Ворошилина – Доктор медицинских наук, зав. кафедрой

Information about the authors

A.V. Kornisheva – Student of the Faculty of Medicine and Prevention
D.O. Kornilov – Student of Pediatric Faculty
A.E. Keinikh* – Student of the Faculty of Medicine and Prevention
M.A. Tryapitsyn – Student of Pediatric Faculty
V.M. Simarzina – Student of Pediatric Faculty
P.G. Amineva – Department assistant
T.M. Itani – Candidate of Sciences (Biology), PhD, the Lab Head
D.L. Zornikov – Candidate of Sciences (Medicine), the Lab Head
E.S. Voroshilina – Doctor of Science (Medicine), the Department Head

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
danilovkornil@gmail.com

УДК: 616.155.392-036.1

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ТРАНСЛОКАЦИИ t(12;21)(p13;q22) И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ДАННЫМИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Котов Иван Сергеевич¹, Нохрина Екатерина Сергеевна², Пермикин Жан Викторович^{1,2}, Цаур Григорий Анатольевич^{1,2}

¹Кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Транслокация t(12;21)(p13;q22) / ETV6::RUNX1 встречается примерно у 25% детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Использование метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) может помочь в обнаружении предполагаемой связи между характером вторичных генетических aberrаций у пациентов с ВП-ОЛЛ и транслокацией t(12;21)(p13;q22) и прогнозом заболевания.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между характером FISH-паттерна и клинико-терапевтическими данными у пациентов с ВП-ОЛЛ и транслокацией t(12;21)(p13;q22) / ETV6::RUNX1. **Материал и методы.** Проведено сплошное когортное исследование, включавшее 241 пациента, которым был выполнен анализ методом FISH в период с 2008 по 2023 гг. С помощью статистического анализа исследована взаимосвязь между выявленными FISH-паттернами и некоторыми инициальными данными пациентов. **Результаты.** Определены девять групп пациентов с наиболее распространенными генетическими вариантами транслокации t(12;21)(p13;q22). В каждой группе проведена оценка инициального лейкоцитоза, распределения по полу и возрасту, ответа на индукционную терапию ОЛЛ. **Выводы.** Для транслокации t(12;21)(p13;q22) характерно большое разнообразие молекулярных вариантов, выявляемых с помощью метода FISH. Наиболее частой дополнительной генетической aberrацией является делеция гена ETV6. Некоторые FISH-паттерны ассоциируются с низким уровнем инициального лейкоцитоза, более молодым возрастом пациентов и более высокими значениями минимальной остаточной болезни (МОБ) на 36-й день индукционной терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, транслокация t(12;21)(p13;q22), вторичный генетический вариант

ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MOLECULAR GENETIC VARIANT OF TRANSLOCATION t(12;21)(p13;q22) AND CLINICAL AND LABORATORY DATA OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Kotov Ivan Sergeevich¹, Nokhrina Ekaterina Sergeevna², Permikin Zhan Viktorovich^{1,2}, Tsaury Grigory Anatolevich^{1,2}

¹Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics

Ural State Medical University

²Regional Children's Hospital

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* occurs in approximately 25% of children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). The application of fluorescence in situ hybridization (FISH) may help to identify putative associations between the pattern of secondary genetic aberrations in paediatric patients with t(12;21)-positive BCP-ALL and ALL clinical manifestation and markers of early response. **The aim of the study** to find out the relationship between FISH pattern and clinical and laboratory data in patients with BCP-ALL and the t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1*. **Material and methods.** A continuous cohort study was conducted, including 241 patients who underwent FISH analysis between 2008 and 2023. Using statistical analysis, the relationship between the identified FISH patterns and some initial patient data was investigated. **Results.** Nine groups of patients with the most common genetic variants of the t(12;21)(p13;q22) were identified. In each group, initial leukocytosis, gender and age distribution and response to induction therapy were assessed. **Conclusion.** The t(12;21)(p13;q22) is characterized by a wide variety of molecular variants detected FISH. The most common additional genetic aberration is *ETV6* deletion. Some FISH patterns are associated with low initial leukocytosis, younger patient age and higher minimal residual disease (MRD) values at day 36 of induction therapy.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, t(12;21)(p13;q22), secondary genetic aberrations

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* является одной из наиболее частых генетических изменений у детей с ОЛЛ, на ее долю приходится около 25% случаев ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ) [1]. Дети с ВП-ОЛЛ и транслокацией t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* имеют благоприятный прогноз заболевания, долгосрочная бессобытийная выживаемость (БСВ) при использовании современных протоколов лечения превышает 85% [1,2]. Данная aberrация является криптической и не выявляется методами стандартной цитогенетики. Для ее обнаружения используют технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Результатом транслокации является химерный белок *ETV6::RUNX1*, который нарушает нормальное созревание гемопоэтических клеток [3,4].

Ранее было показано, что транслокация t(12;21)(p13;q22) может появляться до рождения и является иницирующим этапом лейкогенеза [3,4]. Развитию ОЛЛ способствует делеция второго, интактного аллеля *ETV6*. Указанная aberrация встречается примерно в 70% случаев транслокации t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* [5]. Около четверти пациентов с ОЛЛ и транслокацией t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* имеют дополнительные копии *RUNX1* [6]. Сочетание нескольких изменений встречается в каждом пятом случае [7,8]. Такие aberrации, затрагивающие *ETV6* и *RUNX1*, отмечаются у большинства (до 80%) пациентов с t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* [9].

Применение метода FISH для обнаружения пациентов с транслокацией t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* имеет ряд преимуществ, среди которых простота выполнения исследования и возможность получения результата в относительно короткие сроки (до двух дней). Кроме того, FISH является не только диагностическим инструментом, но и одним из способов мониторинга противоопухолевого ответа и принятия терапевтических решений, служит одним из ключевых методов стратификации пациентов на группы риска [10].

Изучение FISH-паттернов у пациентов с ВП-ОЛЛ и транслокацией t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* может помочь в обнаружении предполагаемой связи между характером вторичных генетических aberrаций и прогнозом заболевания.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между характером FISH-паттерна и клинико-терапевтическими данными у пациентов с ВП-ОЛЛ и транслокацией $t(12;21)(p13;q22) / ETV6::RUNX1$.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное когортное исследование, включавшее 241 пациента, инициальная диагностика которых была осуществлена в Лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург) в период с 2008 по 2023 гг. Критериями включения в исследование служили установленный диагноз ВП-ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)(p13;q22) / ETV6::RUNX1$, возраст от 1 до 18 лет, проведение исследования методом FISH для выявления химерного гена $ETV6::RUNX1$ и наличие информированного согласия пациента на исследование.

Для обнаружения транслокации $t(12;21)(p13;q22) / ETV6::RUNX1$ применяли метод FISH с зондом XL $t(12;21) ETV6/RUNX1$ (Metasystems, Германия) согласно инструкции производителя. Фрагмент зонда, окрашенный зеленым флуорохромом (Green, G) комплементарен участку хромосомы 12p13.2, содержащему ген $ETV6$. Фрагмент зонда, окрашенный красным флуорохромом (Red, R) комплементарен участку хромосомы 21q22.1, содержащему ген $RUNX1$. Наличие сливного сигнала желтого цвета (Fusion, F) свидетельствует о транслокации $t(12;21)(p13;q22) / ETV6::RUNX1$ (рис. 1).

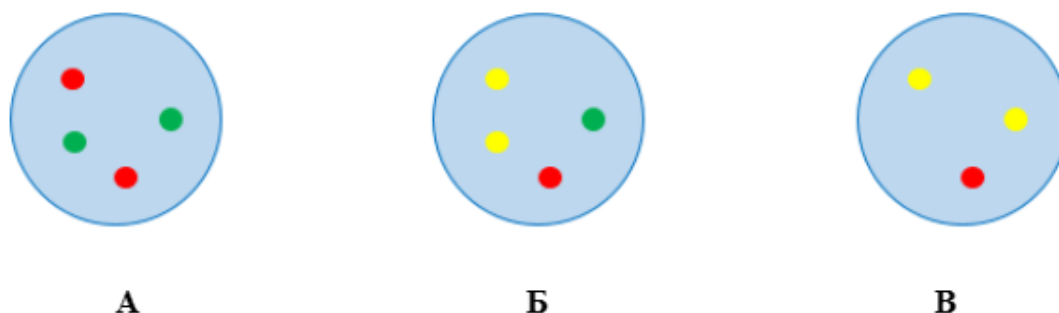


Рис. 1 Варианты распределения флуоресцентных сигналов. А – нормальная клетка, Б – реципрокная транслокация, приводящая к появлению двух сигналов слияния (паттерн 2F1G1R), В – реципрокная транслокация с делецией гена $ETV6$ (паттерн 2F1R)

Ответ на терапию оценивали по абсолютному количеству бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения, проценту бластов в костном мозге на 15-й и 36-й дни, а также по величине МОБ на момент окончания индукции ремиссии (день 36). Определение МОБ проводили в образцах костного мозга на приборе BD FACSCanto II (BD Biosciences, США) методом 8-цветной проточной цитометрии. Результаты анализа оценивались с помощью программного обеспечения FACS Diva 6.1 (BD).

Для статистической обработки данных применялось свободно распространяемое программное обеспечение Jamovi (версия 2.3.28 solid). При сравнении по качественным признакам использовался точный критерий Фишера, при сопоставлении по количественным признакам между двумя группами – критерий Манна–Уитни, между несколькими группами – критерий Крускала–Уоллиса. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 241 пациента с транслокацией $t(12;21)(p13;q22) / ETV6::RUNX1$, один FISH-паттерн (моноклональные случаи) был выявлен у 200 человек (83,0%), два и более (поликлональные случаи) – у 41 (17,0%). Подавляющее большинство последних (95,1%, $n = 39$) имело два паттерна. Всего в ходе исследования были обнаружены 38 различных FISH-паттернов, наиболее частыми оказались следующие: 2F1R (23,5%, $n = 64$), 2F1G1R (16,9%, $n = 46$), 1F1G2R (13,2%, $n = 36$), 2F1G2R (5,9%, $n = 16$), 1F2G2R (5,1%, $n = 14$), 2F2R (5,1%, $n = 14$), 3F1G1R (4,8%, $n = 13$), которые составили 74,5% всего разнообразия обнаруженных паттернов (рис. 1). 19 FISH-паттернов встретились только один раз.

Среди моноклональных случаев мы определили 9 наиболее частых FISH-паттернов: 2F1R (28,0%, n = 56), 2F1G1R (17,5%, n = 35), 1F1G2R (14,0%, n = 28), 2F2R (6,0%, n = 12), 1F2G2R (5,0%, n = 10), 2F1G2R (5,0%, n = 10), 3F1G1R (4,0%, n = 8), 1F2R (2,5%, n = 5), 3F1R (2,5%, n = 5). Оставшиеся паттерны (15,5%) по отдельности нами не рассматривались. Кроме того, были определены распространенные комбинации паттернов среди поликлональных случаев. Наиболее частыми из них оказались следующие: 2F1R-2F1G1R (19,5%), 1F1G2R-2F1G2R (7,3%), 1F1G2R-1F2G2R (4,8%), 1F1G2R-1F1G3R (4,8%), 2F1R-3F1G1R (4,8%).

Анализ FISH-паттернов среди моноклональных и поликлональных случаев показал, что наиболее распространенной дополнительной аберрацией при наличии транслокации t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* в обеих группах является полная или частичная делеция гена *ETV6* (42,5% и 48,3%, соответственно). Частым вторичным изменением также оказалась дополнительная копия гена *RUNX1* (37,0% и 56,1%, соответственно). Сочетание указанных аберраций наблюдалось у 10,5% пациентов с одним FISH-паттерном и 14,4% - с двумя и более FISH-паттернами. Количество случаев, которые не сопровождалось дополнительными генетическими изменениями, т. е. имели стандартную реципрокную транслокацию (FISH-паттерн 2F1G1R), среди пациентов с одним клоном оказалось относительно небольшим (17,5%, n = 35).

Проведенный сравнительный анализ показал, что у пациентов с несколькими FISH-паттернами встречаемость дополнительных копий *RUNX1* и *ETV6* была значимо выше, чем у пациентов с одним FISH-паттерном, как по отдельности (p = 0,035 и 0,001, соответственно), так и сочетано (p = 0,023).

Медиана (Me) содержания лейкоцитов при постановке диагноза среди моноклональных случаев составила $13,95 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон значений (ДЗ) $2,1-185,6 \times 10^9/\text{л}$), среди поликлональных - $14,0 \times 10^9/\text{л}$, ДЗ $2,3-135,2 \times 10^9/\text{л}$) (p=0,668). Анализ инициального лейкоцитоза среди пациентов с наиболее распространенными FISH-паттернами показал статистически значимые различия в подгруппах с вариантами 1F1G2R (p = 0,002) и 1F2R (p = 0,014). Следует отметить, что к результатам, касающимся подгруппы с FISH-паттерном 1F2R, следует отнестись с осторожностью ввиду ее малого объема (n = 5). В этом отношении более крупная подгруппа с вариантом 1F1G2R (n = 28) заслуживает большего внимания (рис. 2А, таблица 1).

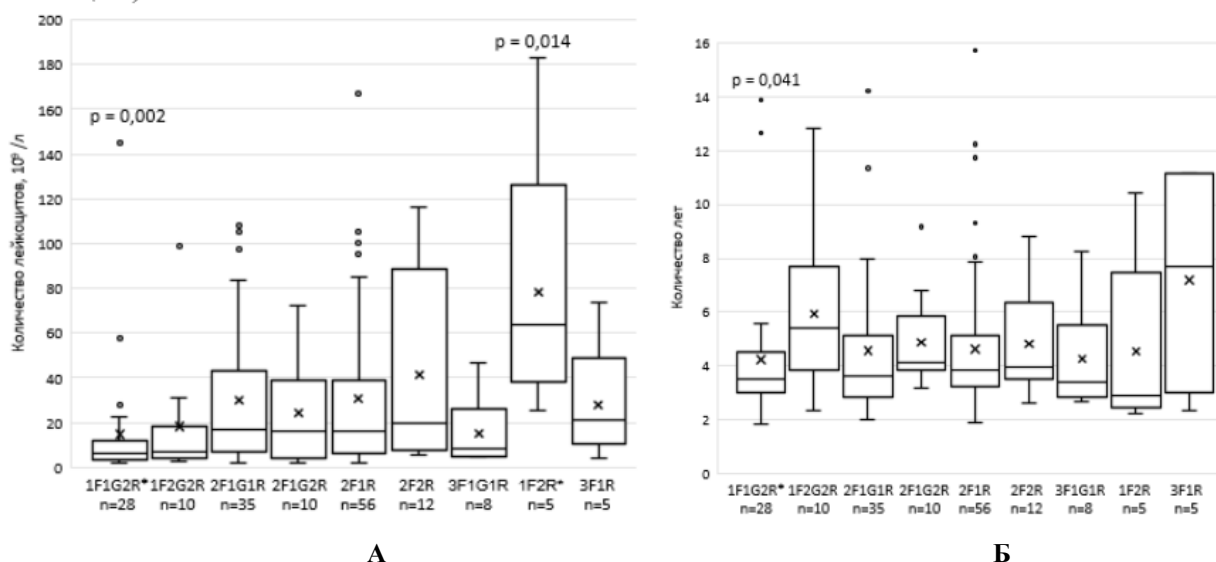


Рис. 2 Уровни инициального лейкоцитоза (А) и возраст (Б) пациентов девяти основных групп моноклональных FISH-паттернов. Варианты, показавшие статистически значимые различия, отмечены «*».

Таблица 1.

Инициальные данные пациентов с девятью наиболее распространенными FISH-паттернами

Показатель	2F1R (n=56)	2F1G1R (n=35)	1F1G2R (n=28)	2F2R (n=12)	1F2G2R (n=10)	2F1G2R (n=10)	3F1G1R (n=8)	1F2R (n=5)	3F1R (n=5)
Инициальный лейкоцитоз, 10⁹/л									
Me	15,8	18,8	5,9*	19,9	7,0	16,4	8,1	64,1*	21,3
Q ₁ -Q ₃	6,9-38,3	7,3-41,2	3,4-11,2	7,8-78,8	4,3-12,6	5,3-30,6	5,3-18,9	50,4-69,5	16,2-24,5
Возраст, лет									
Me	3,8	3,6	3,5*	3,9	5,4	4,1	3,4	2,9	7,6
Q ₁ -Q ₃	3,2-5,1	2,9-5,0	3,0-4,3	3,5-5,8	4,2-7,3	4,0-5,2	2,9-5,1	2,6-4,5	3,6-11,1
Пол, %									
Мужской	51,2	40,0	64,3	91,6*	70,0	70,0	87,5	80,0	60,0
Женский	48,8	60,0*	35,7	8,4	30,0	30,0	12,5	20,0	40,0

Примечания: Me – медиана, Q₁ – первый квартиль, Q₃ – третий квартиль, М – мужской пол, Ж – женский пол

* статистически значимые различия (подробнее см. в тексте)

Me возраста пациентов на момент постановки диагноза в исследованной нами выборке составила 4,0 года (ДЗ от 1,8 до 17,8 лет). При сравнении моноклональных и поликлональных случаев статистически значимых различий по возрасту не было выявлено. Медианы в этих группах составили 3,9 и 4,2 года, соответственно ($p=0,099$). Среди выделенных нами девяти групп пациентов с частыми FISH-паттернами сравнение по возрастному критерию не выявило значимых отличий, за исключением варианта 1F1G2R ($p=0,041$) (Рис. 2 Б). Пациенты с этим FISH-паттерном в среднем были моложе по сравнению с другими пациентами нашей выборки.

Исследование распределения пациентов по полу показало следующее. Во всей выборке преобладали лица мужского пола (58,0%). Значимые отличия от среднего результата показали подгруппы с FISH-паттернами 2F1G1R ($p=0,025$) и 2F2R ($p=0,016$). Распределение по полу среди моноклональных и поликлональных пациентов оказалось схожим: 59,5% пациентов с одним FISH-паттерном были мужского пола, 40,5% - женского, среди пациентов с двумя и более FISH-паттернами 53,6% были лицами мужского пола, 46,4% - женского.

Для изучения связи между генетическим вариантом транслокации $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ и ответом на индукционную терапию были проанализированы данные пациентов с 9 наиболее распространенными FISH-паттернами, которые были включены в исследование ALL-MB 2015. В ходе сравнения результатов лечения на 8-й, 15-й и 36-й дни индукции ремиссии выделенные нами подгруппы не показали статистически значимых различий ($p=0,815$, $p=0,084$, $p=0,349$, соответственно). Оценка МОБ на 36-й день индукции ремиссии по протоколу ALL-MB 2015 показала, что пациенты преимущественно имеют низкий уровень остаточной болезни (менее 0,01%). Некоторые отличия были обнаружены в отношении пациентов с FISH-паттерном 1F2G2R. Пациенты с этим вариантом транслокации $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ чаще демонстрировали более высокие значения МОБ (выше 0,01% у 37,5%, $n=3$). Тем не менее, при сравнении величины МОБ у пациентов с вариантом 1F2G2R с таковым у пациентов с другими моноклональными FISH-паттернами, значимых различий не обнаружено ($p=0,089$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов, которым был поставлен диагноз ВП-ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ и проведено FISH-исследование ($n=241$), было выявлено 38 различных FISH-паттернов. Большинство пациентов (83,0%) имели один FISH-паттерн (моноклональные случаи).

Наиболее распространенным вторичным генетическим изменением среди пациентов с одним и несколькими FISH-паттернами оказалась делеция *ETV6* (42,5% и 48,3%, соответственно), что согласуется с ранее полученными данными [6,9]. Кроме того, частой абберацией являлась дополнительная копия *RUNX1*. При этом наличие дополнительных копий *ETV6* и *RUNX1*, как и их сочетание, значительно чаще встречались среди поликлональных случаев. Это может быть объяснено тем, что для пациентов с двумя и более FISH-паттернами возможность обнаружения того или иного генетического изменения статистически более

вероятна, чем для моноклональных случаев. Доля пациентов с одним FISH-паттерном, который не содержал дополнительных генетических изменений и был следствием стандартной реципрокной транслокации (2F1G1R), оказалась относительно небольшой (17,5%), что указывает на важность вторичных генетических aberrаций для опухолевой прогрессии и развития лейкоза [3,4].

Для поликлональных вариантов была характерна более высокая встречаемость таких FISH-паттернов, как 2F1G1R (стандартная реципрокная транслокация t(12;21)), 2F1G2R (наличие дополнительной копии *RUNX1*), 3F1G1R (наличие дополнительного сигнала слияния) и 1F1G3R (нереципрокная транслокация t(12;21) в сочетании с дополнительными копиями *RUNX1*). Такие различия, отчасти, могут быть связаны с неравенством сравниваемых подгрупп по количеству пациентов, т. е. с большей распространенностью моноклональных случаев, что привносит определенную погрешность при анализе.

Говоря об ответе на индукционную терапию ВП-ОЛЛ, следует отметить следующее: для всех сравниваемых групп были характерны низкие уровни опухолевых клеток в периферической крови и костном мозге на 8-й, 15-й и 36-й дни индукционной терапии, что служит критерием благоприятного прогноза и показателем низкого риска рецидива заболевания для пациентов с транслокацией t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* [1,7]. Результаты оценки уровня МОБ на 36-й день индукционной терапии для всей выборки также были на низком уровне (менее 0,01%), однако ряд сравниваемых подгрупп показали некоторые различия. Так, более высокие значения МОБ (более 0,01%) чаще встречались у пациентов с FISH-паттерном 1F2G2R (содержащим дополнительные копии *ETV6* и *RUNX1*), что может указывать на неблагоприятный прогноз для этих пациентов. Однако, в связи с небольшим размером данной подгруппы эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Для подтверждения наших результатов необходимы проведение дальнейших исследований, а также анализ данных, полученных на других выборках.

ВЫВОДЫ

1. ВП-ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1* характеризуется большим разнообразием молекулярных вариантов, выявляемых с помощью метода FISH. Наиболее частой дополнительной генетической aberrацией является делеция *ETV6*. При этом наличие дополнительных копий *ETV6* и *RUNX1* чаще обнаруживается у пациентов с несколькими FISH-паттернами (поликлональные случаи).

2. Наличие варианта 1F2G2R связано с более высоким уровнем МОБ на 36-й день индукционной терапии. Кроме того, пациенты с FISH-паттерном 1F1G2R (содержащим нереципрокную транслокацию t(12;21) и дополнительную копию *RUNX1*) отличаются низким уровнем инициального лейкоцитоза и более молодым возрастом, что может указывать на благоприятный прогноз для этого генетического варианта ВП-ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) / *ETV6::RUNX1*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *ETV6-RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy / D. Bhojwani, D. Pei, J. Sandlund [et al.] // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26 № 2. – P. 265-270.
2. Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia / L. Borst, A. Wesolowska, T. Joshi [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2012. – № 157. – P. 476-482.
3. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children / J. L. Wiemels, G. Cazzaniga, M. Daniotti [et al.] // *Lancet*. – 1999. – № 354. – P. 1499-1503.
4. Prevalence of t(12;21)[*ETV6-RUNX1*]-positive cells in healthy neonates / U. Lausten-Thomsen, H. O. Madsen, T.R. Vestergaard [et al.] // *Blood*. – 2011. – № 117. – P. 186-189.
5. *ETV6* is the target of chromosome 12p deletions in t(12;21) childhood acute lymphocytic leukemia / H. Cave, V. Cacheux, S. Raynaud [et al.] // *Leukemia*. – 1997. – № 11. – P. 1459-1464.
6. Interphase FISH on TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia relapses--analysis of clinical relevance of additional TEL and AML1 copy number changes / A. Peter, T. Heiden, T. Taube [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2009. – № 83. – P. 420-432.
7. Pathogenesis of *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse / C. Sun, L. Chang, X. Zhu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – № 8. – P. 35445-35459.
8. Sawinska, M. Mechanism, detection and clinical significance of the reciprocal translocation t(12;21)(p12;q22) in the children suffering from acute lymphoblastic leukaemia / M. Sawinska, D. Ladon // *Leuk. Res.* – 2004. – № 28. – P. 35-42.
9. Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome / W. A. Stams, H. B. Beverloo, M. L. den Boer [et al.] // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20 № 3. – P. 410-416.

Сведения об авторах

И.С. Котов* – аспирант кафедры

Е.С. Нохрина – кандидат биологических наук

Ж.В. Пермикин – врач клинической лабораторной диагностики

Г.А. Цаур – доктор медицинских наук

Information about the authors

I.S. Kotov* - Postgraduate student

E.S. Nokhrina – Candidate of Sciences (Biological)

Zh.V. Permikin – Doctor of clinical laboratory diagnostics

G.A. Tsaur – Doctor of Sciences (Medicine)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vanya-kotov-1998@bk.ru

УДК: 579.84

МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ *RAOULTELLA* SPP.

Кравченко Анастасия Сергеевна, Соболева Ольга Михайловна

Кафедра микробиологии и вирусологии

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кемерово, Россия

Аннотация

Введение. Растет число сообщений о роли *Raoultella* spp. в инфекционной патологии человека. Возбудитель выделяется из различных биотопов и обладает множественным тропизмом. **Цель исследования** – описать особенности относительно нового возбудителя инфекционных болезней человека – бактерий рода *Raoultella*. **Материал и методы.** Проведено обзорно-аналитическое исследование научных публикаций, посвященных *Raoultella* spp. **Результаты.** Для заболеваний человека, вызванных бактериями рода *Raoultella* характерен полиморфизм клинических проявлений, обусловленный разнообразием факторов патогенности. Большинство случаев инфицирования *Raoultella* spp. описано у лиц с ослабленным иммунитетом и пациентов, перенесших инвазивное вмешательство. **Выводы.** Растущее значение *Raoultella* spp. в инфекционной патологии человека обуславливает потребность в совершенствовании методов идентификации бактерий рода *Raoultella* и повышении осведомленности клиницистов о новом возбудителе.

THE MEDICAL SIGNIFICANCE OF *RAOULTELLA* SPP.

Kravchenko Anastasia Sergeevna, Soboleva Olga Mikhailovna

Department of Microbiology and Virology

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Abstract

Introduction. There is a growing number of reports about the role of *Raoultella* spp. in human infectious pathology. The pathogen is isolated from various biotopes and has multiple tropisms. **The aim of the study** to describe the features of a relatively new pathogen of human infectious diseases – bacteria of the genus *Raoultella*. **Material and methods.** A review and analytical study of scientific publications devoted to *Raoultella* spp. **Results.** Human diseases caused by bacteria of the genus *Raoultella* are characterized by polymorphism of clinical manifestations due to a variety of pathogenicity factors. Most cases of *Raoultella* spp. infection. It is described in immunocompromised individuals and patients who have undergone invasive intervention. **Conclusion.** The growing importance of *Raoultella* spp. In human infectious pathology, there is a need to improve methods for identifying bacteria of the genus *Raoultella* and to increase clinicians' awareness of the new pathogen.

ВВЕДЕНИЕ

Бактерии рода *Raoultella* распространены повсеместно, встречаются в воде и почве, на растениях и колонизируют людей и животных. В последние годы в научной литературе растет число сообщений о выделении бактерий рода *Raoultella* из организма человека и их связи с различными патологическими состояниями.

Цель исследования – описать особенности относительно нового возбудителя инфекционных болезней человека – бактерий рода *Raoultella*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ