

**ДУ «ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ КРОВІ ТА ТРАНСФУЗІЙНОЇ
МЕДИЦИНИ НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ
МЕДИЦИНИ, ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗОТОВА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА

УДК 616.155.392-036.11-07-037+576.312

**ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ХРОМОСОМНИХ ПЕРЕБУДОВ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛЕЙКЕМІЮ**

14.01.31 – гематологія та трансфузіологія

Біологічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ О. В. Зотова

Науковий керівник: Новак Василь Леонідович, доктор медичних наук,
професор.

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Зотова О. В. Діагностичне та прогностичне значення хромосомних перебудов у хворих на гостру лейкемію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». – Львів, 2025 р. – Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України». – Київ, 2025 р.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної гематології – удосконаленню діагностики, прогнозування перебігу та підвищенню ефективності медичної допомоги дорослим пацієнтам з гострою лейкемією (ГЛ).

Метою дослідження було визначити цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні ознаки лейкемічних клітин під час клінічного перебігу ГЛ та з'ясувати їх діагностичне та прогностичне значення в формуванні окремих варіантів та підтипів ГЛ.

Проведено цитогенетичні дослідження клітин кісткового мозку та/або периферичної крові 200 хворих протягом клінічного перебігу ГЛ: при встановленні діагнозу, під час ремісії та у разі рецидиву. Використовували метод класичної цитогенетики (каріотипування) та флуоресцентну *in situ* гібридизацію (FISH). Показник неінформативності класичної цитогенетики становив лише 8 % для гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) та 15 % для гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ).

Серед випадків ГЛ: 137 пацієнтів були з ГМЛ, 57 – з ГЛЛ та 6 – з біфенотиповою ГЛ. Середній вік хворих становив $(50,8 \pm 1,3)$ років для ГМЛ, $(34,7 \pm 1,9)$ років – для ГЛЛ та $(45,1 \pm 8,2)$ років – для біфенотипової ГЛ. Медіана виживання пацієнтів становила $(3,0 \pm 1,0)$ місяців для ГМЛ, $(11,0 \pm 2,8)$ місяців – для ГЛЛ та $(2,0 \pm 2,5)$ місяців – для біфенотипової ГЛ. Виявлено

статистично достовірну різницю у виживанні хворих різних груп (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 6,337; $p = 0,012$).

Встановлено цитогенетичні аномалії різного характеру в 59 % хворих на ГМЛ, а саме: $t(15;17)(q22;q21)$, ген *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1* (*AML1/ETO*), $inv(16)(p13q22)$, ген *CBFB/MYH11*, перебудови $11q23/KMT2A$, аномалії $3q21q26$, $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $del(9)(q22)$, $del(17)(p11)$, +8, -5, -7, -Y, моносомний каріотип та інші. Найчастішими аномаліями були $t(15;17)(q22;q21)$ та/або ген *PML/RARA*, які спостерігали у 12 % пацієнтів. Також виявлено й рідкісні або нетипові для ГМЛ цитогенетичні перебудови, проте їх частота становила менше 1 %. Клональної еволюції лейкемічних клітин у разі рецидиву ГМЛ (поява додаткових/вторинних хромосомних аберацій або нових клонів клітин із множинними структурними та кількісними змінами) в обстежених хворих не спостерігали. Спектр виявлених цитогенетичних аномалій мав важливе діагностичне та прогностичне значення. Підтверджено варіант ГМЛ згідно класифікації ВООЗ у 47 % пацієнтів. Діагностика ГМЛ була можливою завдяки наявності специфічних генетичних маркерів, а саме: $t(15;17)(q22;q21)$ та/або гена *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$ та/або гена *RUNX1/RUNX1T1*, $inv(16)(p13q22)$ та/або гена *CBFB/MYH11*, $t(9;22)(q34;q11)$ та гена *BCR/ABL1*, аномалій $11q23/KMT2A$ і $3q21q26$, МДС-асоційованих перебудов (комплексний каріотип (≥ 3 змін), $del(5q)$, -7, $del(7q)$, $del(11q)$, -13, $del(13q)$, $del(17p)$). З урахуванням виявлених цитогенетичних аномалій хворих на ГМЛ класифіковано на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (21 %) (перебудови $3q21q26$, $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $del(5q)$, -7, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій)), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (58 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) та група із сприятливими факторами прогнозу (21 %) ($t(15;17)(q22;q21)$, ген *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1*, $inv(16)(p13q22)$, ген *CBFB/MYH11*). Середній вік хворих 1, 2 та 3 груп був ($58,3 \pm 2,9$), ($51,9 \pm 1,7$) та ($41,4 \pm 2,7$) років, відповідно. Встановлено, що сприятливі цитогенетичні маркери при ГМЛ

достовірно частіше спостерігають у молодших осіб, тоді як несприятливі – у осіб старшого віку (критерій Пірсона; χ^2 -квадрат = 8,910; $p < 0,01$). Медіана виживання пацієнтів з ГМЛ становила: $(1,0 \pm 0,3)$ місяців для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(5,0 \pm 1,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами проміжного прогнозу та $(15,0 \pm 3,7)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами. Різниця між показниками виживання хворих на ГМЛ різних груп була статистично достовірною (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 27,080; $p = 0,0001$).

Виявлено цитогенетичні аномалії різного характеру в 69 % хворих на ГЛЛ, а саме: $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $t(4;11)(q21;q23)$ та інші перебудови $11q23/KMT2A$, $del(17p)$, +8, +17, високу гіпердиплоїдію, гіподиплоїдію та інші. Найчастішими аномаліями були $t(9;22)(q34;q11)$ та/або ген *BCR/ABL1*, які спостерігали у 20 % пацієнтів. Також виявлено й рідкісні або нетипові для ГЛЛ цитогенетичні перебудови, проте їх частота становила менше 2 %. Клональну еволюцію лейкоцичних клітин в разі рецидиву ГЛЛ спостерігали у 56 % обстежених хворих. Спектр виявлених цитогенетичних аномалій мав важливе діагностичне та прогностичне значення. Підтверджено варіант ГЛЛ згідно класифікації ВООЗ у 35 % пацієнтів. Діагностика ГЛЛ була можливою завдяки наявності специфічних генетичних маркерів, а саме: $t(9;22)(q34;q11)$ та/або гена *BCR/ABL1*, аномалій $11q23/KMT2A$, високої гіпердиплоїдії. З урахуванням виявлених цитогенетичних аномалій хворих на ГЛЛ класифіковано на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (35 %) ($t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $t(4;11)(q21;q23)$, гіподиплоїдія, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій)), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (57 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) та група із сприятливими факторами прогнозу (8 %) (висока гіпердиплоїдія). Середній вік хворих 1, 2 та 3 груп був $(37,2 \pm 4,4)$, $(32,4 \pm 2,2)$ та $(39,5 \pm 10,3)$ років, відповідно. Медіана виживання пацієнтів з ГЛЛ становила: $(5,0 \pm 2,8)$ місяців для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(9,0 \pm 2,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами

проміжного прогнозу та $(25,0 \pm 10,8)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами. Різниця між показниками виживання хворих на ГЛЛ різних груп на межі статистичної достовірності (log-rank тест ; Хі-квадрат = 3,603, $p = 0,058$).

Виявлено цитогенетичні аномалії різного характеру у 67 % хворих на біфенотипову ГЛ, а саме: $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1* та інші. Клональну еволюцію лейкоциітних клітин в разі рецидиву біфенотипової ГЛ спостерігали у всіх обстежених пацієнтів. Спектр виявлених цитогенетичних аномалій мав важливе діагностичне та прогностичне значення. Підтверджено варіант біфенотипової ГЛ згідно класифікації ВООЗ у 17 % пацієнтів. Діагностика біфенотипової ГЛ була можливою завдяки наявності специфічних генетичних маркерів, а саме $t(9;22)(q34;q11)$ та гена *BCR/ABL1*. З урахуванням виявлених цитогенетичних аномалій хворих на біфенотипову ГЛ класифіковано на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (17 %) ($t(9;22)(q34;q11)$ та ген *BCR/ABL1*), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (66 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) та група із сприятливими факторами прогнозу (17 %) ($t(8;21)(q22;q22)$ та ген *RUNX1/RUNX1T1*). Середній вік хворих на біфенотипову ГЛ був $(45,1 \pm 8,2)$ років. Медіана виживання становила $(2,0 \pm 2,5)$ місяців.

Сучасний стандарт обстеження хворих на ГЛ повинен поряд з цитоморфологічною, цитохімічною та імунофенотиповою характеристикою бластів, включати також і дослідження цитогенетичних та молекулярно-генетичних ознак цих клітин на різних етапах перебігу захворювання (при встановленні діагнозу, у випадку рецидиву та під час ремісії). Крім обов'язкового аналізу диференційно-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-генетичні дослідження, а саме: метод FISH, а також полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Сукупність цих методів дозволяє не тільки індивідуалізувати лікування відповідно до виявлених прогностичних факторів ризику, але й є основою для розуміння патогенезу та

біологічної природи ГЛ. Після проведеного лікування за допомогою цитогенетичного дослідження можна точніше оцінити вплив препаратів на лейкемічний клон. Поява клітин з нормальним каріотипом свідчить про його елімінацію, повна нормалізація каріотипу – про наявність цитогенетичної ремісії. Тому особливого значення цитогенетичні методи набувають при застосуванні сучасних препаратів цільової дії. Повторна поява клітин з аномальним каріотипом після досягнення цитогенетичної ремісії є однією з ознак рецидиву. Клональна еволюція лейкемічних клітин (поява додаткових/вторинних хромосомних аберацій або нових клонів клітин із множинними структурними та кількісними змінами) є маркером прогресії ГЛ та сигналізує про необхідність модифікації режиму лікування. Важливо проводити цитогенетичне дослідження при встановленні діагнозу перед початком лікування, оскільки пізніше не буде відомо, чи були виявлені аномалії первинно, чи вони виникли під час еволюції хвороби або індуковані лікуванням.

Ключові слова: гостра лейкемія, гостра мієлоїдна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, біфенотипова гостра лейкемія, дорослі, цитогенетика, флуоресцентна *in situ* гібридизація, каріотип, цитогенетичні аномалії, діагноз, прогноз.

SUMMARY

Zotova O. V. Diagnostic and prognostic significance of chromosomal rearrangements in patients with acute leukemia. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of a Philosophy Doctor, specialty 14.01.31 – Hematology and Transfusiology. – State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Lviv, 2025. – State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Kyiv, 2025.

The thesis is focused on the current problem in the hematology – the improvement of diagnostics, course prognosis and efficiency of medical care to adult patients with acute leukemia (AL).

The main purpose of the research was to detect the cytogenetic and molecular cytogenetic features of leukemic cells during the clinical course of AL and to determine their diagnostic and prognostic significance in the formation of variants and subtypes of AL.

Cytogenetic investigations of bone marrow and/or peripheral blood cells from 200 patients were performed during the clinical course of AL: at diagnosis, in remission and at relapse. The methods of conventional cytogenetics (karyotyping) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were used. The rate unsuccessful conventional cytogenetics was only 8 % for acute myeloid leukemia (AML) and 15 % for acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Among the AL cases, AML was diagnosed for 137 patients, ALL – for 57 and biphenotypic AL – for 6. The average age of the patients was (50.8 ± 1.3) years for AML, (34.7 ± 1.9) years for ALL and (45.1 ± 8.2) years for biphenotypic AL. The median survival of the patients was (3.0 ± 1.0) months for AML, (11.0 ± 2.8) months for ALL, and (2.0 ± 2.5) months for biphenotypic AL. The difference between survival rates of the patients in various groups was statistically significant (log-rank test; Chi-square = 6.337; $p = 0.012$).

Cytogenetic abnormalities of various kinds were found in 59 % of patients with AML, namely $t(15;17)(q22;q21)$, *PML/RARA* gene, $t(8;21)(q22;q22)$, *RUNX1/RUNX1T1* (*AML1/ETO*) gene, $inv(16)(p13q22)$, *CBFB/MYH11* gene, $11q23/KMT2A$ rearrangements, $3q21q26$ rearrangements, $t(9;22)(q34;q11)$, *BCR/ABL1* gene, $del(9)(q22)$, $del(17)(p11)$, +8, -5, -7, -Y, monosomal karyotype and others. The most common abnormalities were $t(15;17)(q22;q21)$ and/or *PML/RARA* gene, that were observed in 12 % of patients. Rare or atypical cytogenetic rearrangements for AML were also detected, but their frequency was less than 1 %. Clonal evolution of leukemic cells at AML relapse (presence of the additional/secondary chromosomal aberrations or new cell clones with multiple structural and numerical changes) was not detected in the examined patients. Spectrum of the identified cytogenetic abnormalities had an important diagnostic and prognostic significance. The type of AML was confirmed according to the WHO classification in 47 % of patients. Diagnosis of AML was possible due to the presence of the specific genetic markers, namely $t(15;17)(q22;q21)$ and/or *PML/RARA* gene, $t(8;21)(q22;q22)$ and/or *RUNX1/RUNX1T1* gene, $inv(16)(p13q22)$ and/or *CBFB/MYH11* gene, $t(9;22)(q34;q11)$ and *BCR/ABL1* gene, rearrangements of $11q23/KMT2A$ and $3q21q26$, MDS-related changes (complex karyotype (≥ 3 abnormalities), $del(5q)$, -7, $del(7q)$, $del(11q)$, -13, $del(13q)$, $del(17p)$). Taking into consideration the identified cytogenetic abnormalities AML patients were classified by prognostic groups: the group of patients with adverse cytogenetic markers (21 %) ($3q21q26$ rearrangements, $t(9;22)(q34;q11)$, *BCR/ABL1* gene, $del(5q)$, -7, complex karyotype (≥ 3 abnormalities)), the intermediate-risk group without significant markers (58 %) (rare or atypical abnormalities, normal karyotype) and the groups of patients with favorable prognostic factors (21 %) ($t(15;17)(q22;q21)$, *PML/RARA* gene, $t(8;21)(q22;q22)$, *RUNX1/RUNX1T1* gene, $inv(16)(p13q22)$, *CBFB/MYH11* gene). The average age of the patients in groups 1, 2 and 3 was (58.3 ± 2.9), (51.9 ± 1.7) and (41.4 ± 2.7) years, respectively. Our study established that favorable cytogenetic markers in AML are significantly more frequently observed in younger people, and unfavorable ones in older people (Pearson's test; Chi-square = 8.910;

$p < 0.01$). The median survival of the patients with AML was: (1.0 ± 0.3) months for patients with adverse cytogenetic markers, (5.0 ± 1.7) months for patients with intermediate-risk prognosis markers and (15.0 ± 3.7) months for patients with favorable cytogenetic factors. The difference between survival rates of AML patients in various groups was statistically significant (log-rank test; Chi-square = 27.080; $p = 0.0001$).

Cytogenetic abnormalities of various kinds were found in 69 % of patients with ALL, namely $t(9;22)(q34;q11)$, *BCR/ABL1* gene, $t(4;11)(q21;q23)$ and other rearrangements of $11q23/KMT2A$, $del(17p)$, +8, +17, high hyperdiploidy, hypodiploidy and others. The most common abnormalities were $t(9;22)(q34;q11)$ and/or *BCR/ABL1* gene, that were observed in 20 % of patients. Rare or atypical cytogenetic rearrangements for AML were also detected, but their frequency was less than 2 %. Clonal evolution of leukemic cells at ALL relapse was detected in 56 % of the examined patients. Spectrum of the identified cytogenetic abnormalities had an important diagnostic and prognostic significance. The type of ALL was confirmed according to the WHO classification in 35 % of patients. Diagnosis of ALL was possible due to the presence of the specific genetic markers, namely $t(9;22)(q34;q11)$ and/or *BCR/ABL1* gene, $11q23/KMT2A$ rearrangements, high hyperdiploidy. Taking into consideration the identified cytogenetic abnormalities ALL patients were classified by prognostic groups: the group of patients with adverse cytogenetic markers (35 %) ($t(9;22)(q34;q11)$, *BCR/ABL1* gene, $t(4;11)(q21;q23)$, hypodiploidy, complex karyotype (≥ 3 abnormalities), the intermediate-risk group without significant markers (57 %) (rare or atypical abnormalities, normal karyotype) and the groups of patients with favorable prognostic factors (8 %) (high hyperdiploidy). The average age of the patients in groups 1, 2 and 3 was (37.2 ± 4.4) , (32.4 ± 2.2) and (39.5 ± 10.3) years, respectively. The median survival of the patients with ALL was: (5.0 ± 2.8) months for patients with adverse cytogenetic markers, (9.0 ± 2.7) months for patients with intermediate-risk prognosis markers and (25.0 ± 10.8) months for patients with favorable cytogenetic factors. The difference between survival rates of

ALL patients in various groups was at the limit of statistical significance (log-rank test; Chi-square = 3.603, $p = 0.058$).

Cytogenetic abnormalities of various kinds were found in 67 % of patients with biphenotypic AL, namely $t(9;22)(q34;q11)$, *BCR/ABL1* gene, $t(8;21)(q22;q22)$, *RUNX1/RUNX1T1* gene and others. Clonal evolution of leukemic cells at relapse of biphenotypic AL was detected in all examined patients. Spectrum of the identified cytogenetic abnormalities had an important diagnostic and prognostic significance. The type of biphenotypic AL was confirmed according to the WHO classification in 17 % of patients. Diagnosis of biphenotypic AL was possible due to the presence of the specific genetic markers, namely $t(9;22)(q34;q11)$ and *BCR/ABL1* gene. Taking into consideration the identified cytogenetic abnormalities patients with biphenotypic AL were classified by prognostic groups: the group of patients with adverse cytogenetic markers (17 %) ($t(9;22)(q34;q11)$ and *BCR/ABL1* gene), the intermediate-risk group without significant markers (66 %) (rare or atypical abnormalities, normal karyotype) and the groups of patients with favorable prognostic factors (17 %) ($t(8;21)(q22;q22)$ and *RUNX1/RUNX1T1* gene). The average age of the patients with biphenotypic AL was (45.1 ± 8.2) years. The median survival was (2.0 ± 2.5) months.

The modern standard examination of patients with AL should include the study of cytogenetic and molecular genetic features of blast cells together with cytomorphological, cytochemical and immunophenotype peculiarities of these cells at different phases of the disease (at diagnosis, at relapse and in remission). Besides the analysis of differential banding pattern chromosomes, it is necessary for patients with AL to apply molecular genetic studies, namely FISH and polymerase chain reaction (PCR). The combination of these techniques allows not only individualizing treatment according to the prognostic risk factors, but also it is the basis for understanding the pathogenesis and biological nature of AL. Effect of drugs can be more accurately assessed by cytogenetic researches. Appearance of cells with a normal karyotype indicates its elimination. Complete normalization of the karyotype indicates the presence of cytogenetic remission. Therefore, cytogenetic methods

acquire special value at application of modern drugs of target action. Recurrence of cells with an abnormal karyotype after achieving cytogenetic remission is one of the signs of relapse. Clonal evolution of leukemic cells (presence of the additional/secondary chromosomal aberrations or new cells clones with multiple structural and numerical changes) is a marker of AL progression and signals the need to modify the treatment regimen. It is important to perform cytogenetic researches in newly diagnosed patients, because it will not be known later whether the abnormalities were detected initially, whether they arose during the evolution of the disease or induced by treatment.

Key words: acute leukemia, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, biphenotypic acute leukemia, adults, cytogenetics, fluorescence *in situ* hybridization, karyotype, cytogenetic abnormalities, diagnosis, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Басова О. О., Мішаріна Ж. А., Пеньковська-Греля Б., Логінський В. Є. Діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних аберацій при гострих лейкеміях у дорослих. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2011. Т. 5, № 11. С. 17–23 (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).
2. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Лебедь Г. Б., Логінський В. Є. Цитогенетичні фактори прогнозу при гострих лімфобластних лейкеміях. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2014. Вип. 37. С. 87–92. (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).
3. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Ванько І. С., Осідач С. В., Римар М. М., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Діагностичне та прогностичне значення сприятливих цитогенетичних маркерів у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2017. Вип. 39. С. 70–78. (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).
4. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. *Онкологія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 117–120. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-2-2019-g.7374. (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).
5. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Шалай О. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2019. Вип. 81. С. 65–75. DOI:

10.30970/vbi.2019.81.08. (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).

6. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Шалай О. О., Новак В. Л., Логінський В. Є. Цитогенетичні фактори прогнозу при мієлодиспластичних синдромах. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2019. Вип. 40. С. 105–115. DOI: 10.33741/0435-1991.40.09. (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).

7. Zotova O. V., Lukianova A. S., Valchuk M. O., Karol Y. S., Shalay O. O., Novak V. L., Loginsky V. E. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2021. Vol. 43, No 3. P. 229–233. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.1649.

8. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Kostyk K., Shalay O., Loginsky V. Significance of ploidy changes in adult acute lymphoblastic leukemia. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2021. Вип. 41. С. 88–102. DOI: 10.33741/0435-1991.41.08. (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).

9. Зотова О. В., Шалай О. О., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Діагностичне та прогностичне значення транслокації t(8;21)(q22;q22) та гена *RUNX1/RUNX1T1* при гострій мієлоїдній лейкемії з ознаками дозрівання. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2023. Вип. 42. С. 73–89. DOI: 10.33741/0435-1991.42.06. (Здобувач особисто провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, написала статтю).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С. Виявлення філадельфійської хромосоми у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Матеріали XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих

вчених (Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2010 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. С. 170.

11. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні аномалії у хворих на гострі лейкемії. *Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини: матеріали ювілейної науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (Львів, Україна, 27-28 травня 2010 р.)*. Львів, 2010. С. 78–80.

12. Бойко О. І., Виговська Я. І., Даниш О. Й., Томашевська Н. Я., Зотова О. В., Горон Н. Ю., Масляк З. В. Прогностичні маркери мієлодиспластичного синдрому. *Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.)*. Львів, 2011. С. 30–31.

13. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Кароль Ю. С., Мазурок А. А., Логінський В. Є. Виявлення цитогенетичних аномалій у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. *Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.)*. Львів, 2011. С. 87–88.

14. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Мішаріна Ж. А., Логінський В. Є. Прогностичне значення наявності філадельфійської хромосоми у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. *Актуальні питання гематології та трансфузіології: матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 75-річчю ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 27-28 жовтня 2011 р.)*. Київ: Атіка-Н. С. 55–56.

15. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О. Цитогенетичні аномалії при гострих лейкеміях у дітей. *Медицина XXI століття: матеріали*

науково-практичної конференції молодих вчених із міжнародною участю, присвяченої 150-річчю заснування Харківського медичного товариства (Харків, Україна, 30 листопада 2011 р.). Харків, 2011. С. 37.

16. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С., Римар М. М., Кароль Ю. С., Мішаріна Ж. А., Логінський В. Є. Філадельфійська хромосома у хворих на гостру лейкемію. *Архів клінічної та експериментальної медицини: матеріали V з'їзду медичних генетиків України з міжнародною участю* (Київ, Україна, 3-4 квітня 2012 р.). Редакційно-видавничий відділ Донецького національного медичного університету імені М. Горького, 2012. Т. 21, № 2. С. 233.

17. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С., Римар М. М., Савенко В. С., Туркевич О. М., Горон Н. Ю., Басова О. О., Логінський В. Є. Хромосомні аномалії при гострих мієлоїдних лейкеміях. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми мультифакторної патології та порушень метаболізму» (Київ, Україна, 16-17 квітня 2013 р.). Київ, 2013. С. 57–60.

18. Boyko O., Danysh O., Lukjanova A., Zotova O., Horodyska T., Vyhovska Y., Maslyak Z., Kotlyarchuk K. Prognostic markers for myelodysplastic syndrome. *Haematologica: 18th Congress of the European Hematology Association* (Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013). 2013. Abstract PB 1450. Vol. 98. Suppl. 1. P. 582.

19. Зотова О. В. Діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних аберацій при гострих лімфобластних лейкеміях. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи», присвяченої 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 10-11 жовтня 2013 р.). Київ, 2013. С. 102–106.

20. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Перебудови 11q23 у хворих на гострі лейкемії. *Журнал НАМН України: матеріали науково-*

практичної конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, Україна, 23 березня 2018 р.). Київ, 2018. С. 47.

21. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В., Римар М. М., Шалай О. О. Прогностичне значення транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ при гострих мієлоїдних лейкоміях. Матеріали VII Міжнародного Медичного Конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 25-27 квітня 2018 р.). Київ, 2018. С. 110.

22. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Maslyak Z., Karol Y., Misharina Z., Loginsky V. Additional cytogenetic abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere: 23rd Congress of the European Hematology Association* (Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018). 2018. Abstract PB 1621. Vol. 2. Suppl. 1. P. 748.

23. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Додаткові копії 8 хромосоми у хворих на гострі лейкомії. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців* (Харків, Україна, 28-29 березня 2019 р.). Харків, 2019. С. 105–106.

24. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Моносомія 7 хромосоми при гострих лейкоміях. Матеріали VIII Міжнародного медичного форуму «Впровадження сучасних досягнень медичної галузі у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 17-19 квітня 2019 р.). Київ, 2019. С. 138.

25. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 24th Congress of the European Hematology Association* (Amsterdam, The Netherlands, June 13-16, 2019). 2019. Abstract PB 1693. Vol. 3. Suppl. 1. P. 780.

26. Зотова О. В., Вальчук М. О., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Особливості цитогенетичного дослідження на різних етапах перебігу гострої лімфобластної лейкомії. *Актуальні питання клінічної та виробничої трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 80-річчю заснування*

Харківської обласної станції переливання крові (Харків, Україна, 12-13 вересня 2019 р.). Харків: Золоті сторінки, 2019. С. 71–72.

27. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *HemaSphere*: 25th Congress of the European Hematology Association (11-22 June, 2020). 2020. Abstract PB1782. Vol. 4: Suppl. 1. P. 818.

28. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Шалай О. О., Логінський В. Є. Гіподиплоїдний набір хромосом при гострих лімфобластних лейкеміях. *Infusion & Chemotherapy*: матеріали IV Міжнародного конгресу з інфузійної терапії (Київ, Україна, 12-13 жовтня 2020 р.). 2020. Vol. 3.1-2020. С. 33–34. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3.1-27.

29. Зотова О. В., Вальчук М. О., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Спосіб удосконалення діагностики гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) шляхом визначення хромосомних аберацій (ХА). *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ. 2020. Вип. 49. С. 117–118.

30. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Shalay O., Loginsky V. Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere*: 26th Congress of the European Hematology Association (9-17 June, 2021). 2021. Abstract PB 1358. Vol. 5. Suppl. 2. P. 655–656.

31. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Логінський В. Є., Шалай О. О. Хромосомні перебудови при біфенотипових гострих лейкеміях. Збірник наукових праць, присвячений 80-річчю науково-практичної діяльності ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». 2021. С. 121–122.

32. Шалай О. О., Зотова О. В., Вальчук М. О., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) шляхом визначення хромосомних аберацій (ХА). *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ. 2021. Вип. 51. С. 119–120.

33. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid

leukemia. *HemaSphere: 27th Congress of the European Hematology Association* (Vienna, Austria, June 9-17, 2022). 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149. DOI: 10.1097/01.HS9.0000850056.78521.20.

34. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Шалай О. О., Логінський В. Є. Додаткові цитогенетичні аномалії у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію з транслокацією $t(8;21)(q22;q22)$. *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: збірник матеріалів до 80-річчя Войціцького Юрія Володимировича, кандидата медичних наук, завідувача консультативною поліклінікою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»*. Львів: ЗУКЦ, 2022. С. 85–86.

35. Шалай О. О., Зотова О. В., Вальчук М. О., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих лейкемій (ГЛ) шляхом визначення хромосомних аномалій на різних етапах перебігу захворювання. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2022. Вип. 53. С. 100–101.

36. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Additional cytogenetic abnormalities in adult acute myeloid leukemia with $t(8;21)(q22;q22)$. *HemaSphere: 28th Congress of the European Hematology Association* (Frankfurt, Germany, June 8-15, 2023). 2023. Abstract PB 1815. Vol. 7. Suppl. 3. P. 3510–3511. DOI: 10.1097/01.HS9.0000974108.88490.09.

37. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих лейкемій шляхом визначення у хворих химерних генів *AML1/ETO* і *CBFB/MYH11*. *Додаток до Журналу НАМН. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2023. Вип. 55. С. 84–85.

38. Шмигельська С., Зотова О., Матійців Н., Шалай О. Цитогенетичні перебудови при різних формах лейкемій. *Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (Львів, Україна, 18-20 квітня 2024 р.)*. Львів: Сполом, 2024. С. 174–175.

39. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetic abnormalities in adult acute

myelomonocytic leukemia. *HemaSphere*: 29th Congress of the European Hematology Association (Madrid, Spain, June 13-16, 2024). 2024. Abstract PB 2371. Vol. 8. Suppl. S1. P. 4483–4484. <https://doi.org/10.1002/hem3.104>.

40. Зотова О. В., Шалай О. О., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Римар М. М., Логінський В. Є. Роль цитогенетичних методів дослідження у діагностиці *BCR/ABL1*-позитивної гострої мієлоїдної лейкемії. *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології*: збірник, присвячений пам'яті заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору Виговській Ярославі Іллівні. Львів, 2024. С. 87–88.

41. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Клініко-лабораторні особливості перебігу гострої промієлоцитарної лейкемії. *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології*: збірник, присвячений пам'яті заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору Виговській Ярославі Іллівні. Львів, 2024. С. 253–257.

42. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих мієлоїдних лейкемій (ГМЛ) шляхом комплексного застосування класичного та молекулярно-цитогенетичного визначення у хворих химерного гена *PML/RARα*. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2024. Вип. 57. С. 97–98.

43. Шмигельська С. М., Зотова О. В., Шалай О. О. Цитогенетичні перебудови у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії. Матеріали науково-практичної конференції «VII національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова» (Харків, Україна, 15 травня 2025 р.). Харків: Видавництво Юстон, 2025. С. 80–81.

44. Shmyhelska S., Zotova O., Shalay O. Cytogenetic features as diagnostic and prognostic markers in acute leukemias. International Scientific Conference on Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology (Lviv, Ukraine, June 12-13, 2025). P. 65.

45. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Shmyhelska S., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere*: 30th Congress of the European Hematology Association (Milan, Italy, June 12-15, 2025). 2025. Abstract PB 2346. Vol. 9. Suppl. S1. P. 38–39. <https://doi.org/10.1002/hem3.70153>.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| | С. |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 23 |
| ВСТУП..... | 25 |
| РОЗДІЛ 1 ЗНАЧУЩІСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ КЛАСИФІКАЦІЇ, ДІАГНОСТИЦІ, ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ЛЕЙКЕМІЇ (огляд літератури)..... | 33 |
| 1.1. Біологічна характеристика, особливості діагностики, прогнозування перебігу та лікування гострої лейкемії | 33 |
| 1.2. Особливості цитогенетичного та молекулярно-генетичного профілю лейкемічних клітин у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію..... | 46 |
| 1.3. Особливості цитогенетичного та молекулярно-генетичного профілю лейкемічних клітин у хворих на гостру лімфобластну лейкемію..... | 53 |
| 1.4. Клональна еволюція при гострій лейкемії та її зв'язок з перебігом хвороби..... | 58 |
| 1.5. Висновки..... | 61 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 62 |
| 2.1. Вибір напрямку досліджень..... | 62 |
| 2.2. Матеріал дослідження та загальна характеристика хворих..... | 62 |
| 2.3. Методи дослідження..... | 65 |
| 2.3.1. Загальні клініко-лабораторні дослідження..... | 65 |
| 2.3.2. Стандартне цитогенетичне дослідження (каріотипування)..... | 66 |
| 2.3.3. Молекулярно-цитогенетичні методи (флуоресцентна <i>in situ</i> гібридизація – FISH)..... | 68 |
| 2.3.4. Статистичні методи..... | 71 |
| РОЗДІЛ 3 ХРОМОСОМНІ ПЕРЕБУДОВИ ЛЕЙКЕМІЧНИХ КЛІТИН ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ | 74 |
| 3.1. Результати первинних цитогенетичних досліджень при ГМЛ..... | 74 |

| | |
|---|-----|
| | 22 |
| 3.2. Результати цитогенетичних досліджень під час перебігу ГМЛ..... | 94 |
| 3.3. Діагностичне та прогностичне значення виявлених цитогенетичних перебудов при ГМЛ..... | 95 |
| 3.4. Висновки..... | 99 |
| РОЗДІЛ 4 ХРОМОСОМНІ ПЕРЕБУДОВИ ЛЕЙКЕМІЧНИХ КЛІТИН ПРИ ГОСТРІЙ ЛІМФОБЛАСТНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ | 107 |
| 4.1. Результати первинних цитогенетичних досліджень при ГЛЛ..... | 107 |
| 4.2. Результати цитогенетичних досліджень під час перебігу ГЛЛ..... | 120 |
| 4.3. Діагностичне та прогностичне значення виявлених цитогенетичних перебудов при ГЛЛ..... | 125 |
| 4.4. Висновки..... | 129 |
| РОЗДІЛ 5 ХРОМОСОМНІ ПЕРЕБУДОВИ ЛЕЙКЕМІЧНИХ КЛІТИН ПРИ БІФЕНОТИПОВІЙ ГОСТРІЙ ЛЕЙКЕМІЇ..... | 135 |
| 5.1. Результати первинних цитогенетичних досліджень при біфенотиповій ГЛ..... | 135 |
| 5.2. Результати цитогенетичних досліджень під час перебігу біфенотипової ГЛ..... | 137 |
| 5.3. Діагностичне та прогностичне значення виявлених цитогенетичних перебудов при біфенотиповій ГЛ..... | 138 |
| 5.4. Висновки..... | 139 |
| РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ... ВИСНОВКИ..... | 141 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 166 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 169 |
| ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ..... | 170 |
| ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ..... | 187 |
| ДОДАТОК В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ..... | 195 |
| | 197 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

В-ГЛЛ – В-клітинна гостра лімфобластна лейкемія

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЛ – гостра лейкемія

ГМЛ – гостра мієлоїдна лейкемія

ГМЛ М0 – гостра мієлоїдна лейкемія з мінімальними ознаками диференціювання

ГМЛ М1 – гостра мієлоїдна лейкемія без ознак дозрівання

ГМЛ М2 – гостра мієлоїдна лейкемія з ознаками дозрівання

ГМЛ М3 – гостра промієлоцитарна лейкемія

ГМЛ М4 – гостра мієломоноцитарна лейкемія

ГМЛ М4eo – гостра мієломоноцитарна лейкемія з еозинофілією

ГМЛ М5a – гостра монобластна лейкемія

ГМЛ М5в – гостра моноцитарна лейкемія

ГМЛ М6 – гостра еритролейкемія

ГМЛ М7 – гостра мегакаріобластна лейкемія

ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія

ГПЛ – гостра промієлоцитарна лейкемія

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

МДС – мієлодиспластичні синдроми

МПО – мієлопероксидаза

НГЛ – негоджкінські лімфоми

НЕ – неспецифічна естераза

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

Т-ГЛЛ – Т-клітинна гостра лімфобластна лейкемія

ФАБ – Франко-Американо-Британська класифікація

ХМЛ – хронічна мієлоїдна лейкемія

ХЛЛ – хронічна лімфоїдна лейкемія

AL – acute leukemia

AML – acute myeloid leukemia

ALL – acute lymphoblastic leukemia

ATRA – all trans retinoic acid, повністю трансретиноева кислота

CBF – core binding factor, основний фактор зв'язування

EGIL – European Group for the Immunological Characterization of Leukemias,
Європейська група з імунологічної характеристики лейкемій

FISH – fluorescence *in situ* hybridization, флуоресцентна *in situ* гібридизація

ISCN – International System for Human Cytogenetic Nomenclature

MDS – Myelodysplastic syndrome

MRD – minimal residual disease, мінімальна резидуальна хвороба

NGF – next generation flow, високочутлива проточна цитометрія нового покоління

NGS – next generation sequencing, секвенування нового покоління

PAS – periodic acid Schiff, ШИК- реакція

PCR – polymerase chain reaction

Ph – філадельфійська хромосома

ВСТУП

Актуальність теми. Гострі лейкемії (ГЛ) представляють собою гетерогенну групу злоякісних пухлин гематолімфоїдної тканини з клональною експансією молодих клітин-попередників (бластних клітин), які внаслідок змін у геномі втратили здатність до диференціації та характеризуються неконтрольованою проліферацією та нагромадженням у кістковому мозку та периферичній крові. Як і інші пухлини, їх розподіляють, насамперед, за морфологічною структурою та за клінічним перебігом. У більшості лабораторій України виділення варіантів ГЛ проводиться на основі цитологічних критеріїв Франко-Американо-Британської (ФАБ) класифікації [1] або за імунофенотиповими ознаками злоякісних клітин, визначених за допомогою моноклональних антитіл (класифікація Європейської групи з імунологічної характеристики лейкемій (EGIL)) [2]. Модифіковані класифікації ВООЗ неоплазій гемопоетичної та лімфоїдної тканин (2016 р., 2022 р.) [3-5] передбачають ширше використання цитогенетичних та молекулярно-генетичних методів діагностики, які враховують найбільш специфічні ознаки патологічних клонів: геном клітин лейкемічного клону та його аномалії. Пошкодження геному лейкемічних клітин здебільшого представлені хромосомними перебудовами (транслокації, інверсії, делеції, моносомії, додаткові копії хромосом та ін.) і можуть бути виявлені з допомогою класичної цитогенетики та молекулярно-генетичних методів. В останні роки показано, що деякі генетичні перебудови при ГЛ (субмікроскопічні («приховані») аномалії, які не викликають змін морфології хромосом; мутації генів різного типу) можна виявити лише з допомогою молекулярно-генетичних методів. Крім обов'язкового аналізу диференційно-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-генетичні дослідження для виявлення «прихованих» перебудов, а саме: метод флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH), полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), мікрочипування, секвенування нового покоління (NGS) [6]. Таким чином, сучасний стандарт діагностики ГЛ,

поряд з цитоморфологічною, цитохімічною та імунофенотиповою характеристикою бластів, повинен включати також і дослідження цитогенетичних та молекулярно-генетичних ознак цих клітин. Сукупність цих методів дозволяє не тільки індивідуалізувати лікування відповідно до прогностичних факторів ризику, але й є основою для розуміння патогенезу та біологічного підтипу ГЛ, що має першочергове значення для вибору відповідної тактики та схем лікування та прогнозування перебігу захворювання.

Зусилля вчених усього світу спрямовані на пошук «молекулярних мішеней», впливаючи на які можна було б викликати диференціювання, або ж досягти елімінації клітин патологічного клону. Застосування препаратів цільової дії (повної трансретиноевої кислоти (АТРА) та інгібіторів тирозинкінази) у лікуванні хворих на ГЛ значно покращило його результат, що, в свою чергу, вимагає впровадження нових високоточних методів моніторингу. Саме молекулярно-генетичні методи в клінічній практиці розглядаються як основні методи верифікації ремісії та контролю за перебігом мінімальної залишкової хвороби. Таким чином, дослідження цитогенетичних характеристик субстратних клітин при ГЛ з метою оптимізації діагностичної та лікувальної тактики має важливе наукове та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та безпосередньо пов'язана з НДР: «Дослідити діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних та імунологічних маркерів бластних клітин у хворих на гострі лейкемії» (№ Державної реєстрації 0119U002048, термін виконання: 2019-2021 рр.), «Дослідити цитогенетичні, імунологічні та функціональні властивості бластних клітин при варіантах гострих лейкемії з ознаками дозрівання і визначити їхнє клінічне значення» (№ Державної реєстрації 0121U111613, термін виконання: 2022-2024 рр.), «Дослідити особливості цитоморфологічних, імунофенотипових, цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних ознак лейкемічних клітин та факторів пухлинного

мікрооточення при *BCR/ABL*-позитивних гострих лейкеміях та оцінити взаємозв'язок з клінічними проявами, перебігом та відповіддю на лікування» (№ Державної реєстрації 0124U003739, термін виконання: 2025-2027 рр.).

Мета дослідження. Визначити цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні ознаки лейкемічних клітин під час клінічного перебігу ГЛ та з'ясувати їх діагностичне та прогностичне значення в формуванні окремих варіантів та підтипів ГЛ.

Основні завдання дослідження.

1. Визначити характерні особливості цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного профілю субстратних клітин на різних етапах перебігу гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ).

2. Виділити та з'ясувати діагностичне та прогностичне значення цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних маркерів лейкемічних клітин при окремих варіантах та підтипах ГМЛ.

3. Визначити характерні особливості цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного профілю субстратних клітин на різних етапах перебігу гострої лімфобласної лейкемії (ГЛЛ).

4. Виділити та з'ясувати діагностичне та прогностичне значення цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних маркерів бластних клітин при окремих варіантах та підтипах ГЛЛ.

5. Визначити характерні особливості цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного профілю субстратних клітин на різних етапах перебігу біфенотипової ГЛ.

6. Виділити та з'ясувати діагностичне та прогностичне значення цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних маркерів патологічних клітин при біфенотиповій ГЛ.

Об'єкт дослідження: клітини кісткового мозку та/або периферичної крові хворих на гостру лейкемію.

Предмет дослідження: цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні аномалії субстратних клітин.

Методи дослідження: загальні клініко-лабораторні дослідження, стандартне цитогенетичне дослідження (каріотипування), молекулярно-цитогенетичний метод флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, яка полягає у з'ясуванні частоти та спектру цитогенетичних аберацій лейкемічних клітин при ГЛ та їх взаємозв'язку з перебігом хвороби та відповіддю на лікування.

На обширному клінічному матеріалі проведено цитогенетичне дослідження (каріотипування та FISH) клітин кісткового мозку та/або периферичної крові у хворих на ГЛ на різних етапах перебігу захворювання: при встановленні діагнозу, під час рецидиву лейкемії та в період ремісії. Отримано високі показники інформативності класичного цитогенетичного дослідження (каріотипування) при ГЛ, які становили 92 % для ГМЛ та 85 % для ГЛЛ. Представлено популяційну частоту виявлення різного типу цитогенетичних аномалій окремо у трьох підгрупах хворих (ГМЛ, ГЛЛ та біфенотипова ГЛ). Описано низку рідкісних хромосомних аберацій, роль яких в патогенезі ГЛ до кінця не з'ясована. Визначено роль результатів проведеного цитогенетичного аналізу у встановленні діагностичних та прогностичних особливостей захворювання та потенційно оптимізації тактики лікування. Встановлено, що прогностично сприятливі перебудови при ГМЛ достовірно частіше спостерігають у молодших осіб, тоді як несприятливі маркери прогнозу – у осіб старшого віку. Показано, що клональна еволюція лейкемічних клітин в разі рецидиву ГЛ проявляється у вигляді появи додаткових аномалій або нових субклонів клітин з множинними структурними та/або кількісними змінами.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота спрямована на вдосконалення діагностики та прогнозування перебігу ГЛ шляхом виявлення цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних маркерів лейкемічних клітин з метою оптимізації тактики лікування.

На основі проведених досліджень обґрунтовано та запропоновано алгоритм проведення цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного

обстеження хворих ГЛ. Рекомендовано комплексно застосовувати стандартне цитогенетичного дослідження з диференційним забарвленням хромосом, при якому аналізується весь каріотип, та FISH, при якому проводиться прицільний пошук діагностичних (маркерних) хромосомних порушень, на різних етапах перебігу захворювання: під час встановлення діагнозу для підтвердження, уточнення або диференційної діагностики ГЛ та її підтипів, у випадку рецидиву лейкемії з метою виявлення клональної еволюції та у період ремісії для оцінки мінімальної залишкової хвороби. Важливо проводити цитогенетичне дослідження при встановленні діагнозу перед початком лікування, оскільки пізніше не буде відомо, чи виявлені аномалії первинні, чи вони виникли під час еволюції хвороби або індуковані лікуванням. Доведено, що результати цитогенетичного моніторингу цільової терапії ГЛ є одним із основних критеріїв оцінки відповіді на лікування та його своєчасної корекції. Показано, що клональна еволюція у вигляді появи додаткових аномалій або нових субклонів клітин з множинними структурними та/або кількісними змінами каріотипу є об'єктивним критерієм рецидиву та прогресії хвороби.

Результати роботи обґрунтовують доцільність впровадження у практику гематологічних відділень цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних досліджень для покращання діагностики ГЛ, виділення прогностичних груп та оптимізації тактики лікування.

Основні результати досліджень та положення роботи впроваджено у практику консультативної поліклініки та гематологічного відділення ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», відділення гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги» та гематологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (17 актів впровадження).

Особистий внесок здобувача. Автор особисто відібрала та проаналізувала літературні джерела на тему дослідження, обґрунтувала його актуальність, сформулювала мету та задачі, розробила план вирішення

поставлених задач, опрацювала методики досліджень. При виконанні лабораторної частини роботи самостійно провела цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження. Автор проаналізувала, узагальнила та інтерпретувала отримані результати, підготувала до публікації основні матеріали, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Діагностика захворювання, визначення стану та лікування хворих проводилися у відділеннях та підрозділах ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (зав.: д.м.н. Масляк З. В., Котлярчук К. Б., Юрчишак І. М.), відділенні гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги» (зав.: к.м.н. Кароль Ю. С.) та гематологічному відділенні КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (зав.: Шиманський В. І.). Автор висловлює подяку співробітникам цих установ за співпрацю та допомогу в діагностично-лікувальному процесі.

Цитогенетичні (каріотипування) та молекулярно-цитогенетичні (FISH) дослідження проводились автором особисто у лабораторії імунології та генетики неоплазій крові ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (зав.: к.м.н., с.н.с. Шалай О. О., свідоцтво про атестацію лабораторії № РЛ 050/24, чинне до 11 серпня 2029 року), працівники якої стали співавторами наукових публікацій здобувача.

Автор також висловлює подяку науковому консультанту д.м.н., проф. Логінському В. Є. за всебічну підтримку під час проведення дослідження та написання дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлено та обговорено на: XIV Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2010 р.); ювілейній науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини» (Львів, Україна, 27-28 травня 2010 р.); науково-практичній конференції за участю міжнародних

спеціалістів «Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології», присвяченій 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання гематології та трансфузіології», присвяченій 75-річчю ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 27-28 жовтня 2011 р.); науково-практичній конференції молодих вчених із міжнародною участю «Медицина XXI століття», присвяченій 150-річчю заснування Харківського медичного товариства (Харків, Україна, 30 листопада 2011 р.); V з'їзді медичних генетиків України з міжнародною участю (Київ, Україна, 3-4 квітня 2012 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми мультифакторної патології та порушень метаболізму» (Київ, Україна, 16-17 квітня 2013 р.); науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної гематології» (Львів, Україна, 21 червня 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи», присвяченій 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 10-11 жовтня 2013 р.); 18th Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013); VI з'їзді гематологів та трансфузіологів України з ювілейним засіданням, присвяченим 75-річчю ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (Львів, Україна, 23-25 вересня 2015 р.); науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, Україна, 23 березня 2018 р.); VII Міжнародному Медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 25-27 квітня 2018 р.); 23rd Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018); XVI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, Україна, 28-29 березня 2019 р.); 24th Congress of the European

Hematology Association (Amsterdam, The Netherlands, June 13-16, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної та виробничої трансфузіології», присвяченій 80-річчю заснування Харківської обласної станції переливання крові (Харків, Україна, 12-13 вересня 2019 р.); 25th Congress of the European Hematology Association (June 11-22, 2020); IV Міжнародному конгресі з інфузійної терапії (Київ, Україна, 12-13 жовтня 2020 р.); 26th Congress of the European Hematology Association (June 9-17, 2021); 27th Congress of the European Hematology Association (Vienna, Austria, June 9-17, 2022), 28th Congress of the European Hematology Association (Frankfurt, Germany, June 8-15, 2023); 29th Congress of the European Hematology Association (Madrid, Spain, June 13-16, 2024); XX Міжнародній науковій конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, Україна, 18-20 квітня 2024 р.); VII національному форумі імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвяченому 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова (Харків, Україна, 15 травня 2025 р.); International Scientific Conference on Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology (Lviv, Ukraine, June 12-13, 2025); 30th Congress of the European Hematology Association (Milan, Italy, June 12-15, 2025).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 45 наукових праць: 9 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 31 тези доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій (9 з них – у зарубіжних виданнях) та 5 наукових нововведень.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 213 сторінках комп'ютерного друку, з них основний обсяг тексту становить 145 сторінок. Робота складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих даних, висновків і практичних рекомендацій, 3 додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 160 праць (12 кирилицею та 148 латиницею). Робота ілюстрована 10 таблицями та 31 рисунком.

РОЗДІЛ 1
ЗНАЧУЩІСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ КЛАСИФІКАЦІЇ,
ДІАГНОСТИЦІ, ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННІ
ГОСТРОЇ ЛЕЙКЕМІЇ
(огляд літератури)

1.1. Біологічна характеристика, особливості діагностики,
прогнозування перебігу та лікування гострої лейкемії

Гострі лейкемії (ГЛ) – гетерогенна група злоякісних захворювань системи гемопоєзу з первинним клональним ураженням кісткового мозку на рівні стовбурових клітин, в результаті чого спостерігається його інфільтрація найбільш морфологічно незрілими, біологічно примітивними кровотворними клітинами – бластами, які, з одного боку, швидко витісняють нормальні паростки гемопоєзу, а з іншого, стрімко накопичуються в різних тканинах та органах, зумовлюючи відповідну клінічну картину захворювання [7]. Щороку у світі виявляють 3-5 нових випадків ГЛ на 100 тисяч населення. Частка ГЛ становить ~ 3 % серед всіх онкологічних процесів та ~ 30 % серед онкогематологічних захворювань. В дітей переважно виявляють гострі лімфобластні лейкемії (ГЛЛ) (до 80-90 % випадків), тоді як у дорослих співвідношення гострих мієлоїдних лейкемій (ГМЛ) до ГЛЛ становить 6 до 1. Пік захворювання на ГМЛ припадає на вік після 60 років (серед хворих дещо переважають чоловіки), тоді як пік захворювання на ГЛЛ припадає на вік ~ 10 років [8, 9].

Ключова подія у розвитку ГЛ – перебудова геному клітин-попередників, внаслідок чого на молекулярному рівні відбувається порушення контролю клітинного циклу, процесів транскрипції та трансляції основних білків-регуляторів. Пошкодження геному лейкемічних клітин переважно представлені перебудовами протоонкогенів, а також делеціями або точковими мутаціями протоонкогенів і генів-супресорів. Можлива також ампліфікація, тобто

множинне копіювання протоонкогенів. Однак причина таких перебудов геному клітин-попередників – невідома. Серед основних етіологічних факторів виділяють наступні: 1) генетична схильність та хромосомна нестабільність; 2) віруси; 3) іонізуюче випромінювання; 4) хіміотерапевтичне лікування; 5) деякі хімічні речовини (бензол), 6) куріння [8, 9].

Встановлено, що хромосомна нестабільність, яка притаманна деяким вродженим захворюванням, пов'язана із підвищеним ризиком розвитку ГЛ. До таких захворювань належать вроджений агранулоцитоз, целіакія, анемія Фанконі, синдром Дауна, синдром Віскотта-Олдріча, синдром Клайнфельтера, нейрофіброматоз Реклінггаузена та інші [8].

Доведено, що Т-лімфотропний РНК-вірус людини І типу (HTLV-1) причетний до виникнення Т-клітинної лейкемії/лімфоми у жителів Японії та Карибського басейну. Серед ДНК-вірусів лише вірус Епштейна-Барр бере участь в онкогенезі лімфоми Беркітта та В-клітинної лейкемії/лімфоми, що асоційовані з набутим імунодефіцитом [8].

Найкраще досліджений генетичний механізм лейкемогенезу, пов'язаний зі змінами функції основного фактору зв'язування – Core binding factor (CBF). CBF – гетеродимерний білковий транскрипційний комплекс, який відіграє ключову роль у синтезі інтерлейкіна 3, мієлопероксидази (МПО), гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактору та його рецептора, Т-клітинного рецептора фактору росту [8]. Молекулярні аберації CBF спричиняють приблизно 20 % усіх ГМЛ у дорослих [10]. Обидва гетеродимерні компоненти CBF – CBFA (AML1) та CBFβ задіяні у хромосомних перебудовах, пов'язаних з ГМЛ, а саме – з t(8;21)(q22;q22) та t(16;16)(p13;q22)/inv(16)(p13q22), в результаті яких утворюються химерні гени *RUNX1/RUNX1T1* (*AML1/ETO*) та *CBFB/MYH11*, відповідно [10, 11]. Однак обидва гени злиття CBF необхідні, але недостатні для того, щоб викликати лейкемію, і потрібні додаткові мутації для розвитку онкологічного процесу. У хворих на CBF-асоційовану ГМЛ часто додатково виявляють мутації генів *c-KIT*, *FLT3*, *NPM1* та *RAS* [11, 12]. Роль вищезгаданих перебудов у патогенезі

ГЛ, їх діагностичне та прогностичне значення, вплив на виживання пацієнтів не досліджено остаточно та потребує подальшого вивчення.

Розподіл ГЛ на варіанти та підтипи проводиться на основі цитологічних критеріїв Франко-Американо-Британської (ФАБ) класифікації [1], цитохімічних критеріїв та за імунофенотиповими ознаками злоякісних клітин, визначених за допомогою моноклональних антитіл на основі класифікації Європейської групи з імунологічної характеристики лейкемій (EGIL), яка передбачає використання стандартизованої панелі моноклональних антитіл [2]. Модифіковані класифікації ВООЗ неоплазій гемопоетичної та лімфоїдної тканин (2016 р., 2022 р.) передбачають ширше використання цитогенетичних та молекулярно-генетичних методів дослідження при розподілі ГЛ на варіанти та підтипи та дозволяє виявити лейкемії, яким властиві характерні (повторні; recurrent) генетичні аномалії [3-5].

Перший етап діагностики – встановлення самого факту наявності у хворого ГЛ на основі цитологічного дослідження мазків периферичної крові та/або аспіратів кісткового мозку. Виявлення в препаратах крові або кісткового мозку більше 20 % бластів дозволяє припустити наявність ГЛ. Диференційна діагностика проводиться для виключення хворіб і станів, що супроводжуються збільшенням кількості бластів в крові або кісткового мозку (лейкемоїдні реакції, мієлодиспластичні синдроми (МДС), бластна криза хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), злоякісні лімфоми з лейкемізацією та інші) [9, 13].

Другий етап діагностики – розподіл ГЛ на за лінійною належністю бластів: гострі мієлоїдні (ГМЛ), гострі лімфобластні (ГЛЛ) та рідкісні змішано-лінійні (біфенотипові та білінійні) лейкемії та їх підтипи. Для цього, крім цитологічного, необхідні цитохімічні та імунофенотипові дослідження клітин периферичної крові та/або кісткового мозку. Змішано-лінійну гостру лейкемію діагностують у тих випадках, коли з одного боку, цитологічно/цитохімічно не вдається верифікувати лінію лейкемічного гемопоезу, а з іншого, імунофенотипування виявляє кількісно значущу коекспресію принципових лімфоїдних та мієлоїдних маркерів [9, 13].

Таким чином, враховуючи цитоморфологічні, цитохімічні та імунофенотипові властивості бластних клітин, виділяють 8 форм ГМЛ (M0-M7): 1) гостра мієлобластна лейкемія з мінімальними ознаками диференціювання (ГМЛ M0); 2) гостра мієлобластна лейкемія без дозрівання (ГМЛ M1); 3) гостра мієлоїдна лейкемія з ознаками дозрівання (ГМЛ M2); 4) гостра промієлоцитарна лейкемія (ГПЛ) (ГМЛ M3), 5) гостра мієломоніцитарна лейкемія (ГМЛ M4); 6) гостра монобластна та моноцитарна лейкемія (ГМЛ M5a і ГМЛ M5b, відповідно); 7) гостра еритролейкемія (ГМЛ M7); 8) гостра мегакаріобластна лейкемія (ГМЛ M7) [13-15].

При морфоцитологічному дослідженні ГМЛ виділяють два основні типи субстратних клітин-мієлобластів: мієлобласти I типу – з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, нижнім хроматином, 2-4 ядерцями, цитоплазмою без азурофільних гранул та мієлобласти II типу – клітини, за морфологічними ознаками схожі з бластами I типу, але з більшим вмістом цитоплазми, що містить ніжні дрібні азурофільні гранули. У деяких пацієнтів виявляють мієлобласти III типу з численними азурофільними гранулами, які можуть переважати в ряді випадків при ГМЛ M2, асоційованій з транслокацією $t(8;21)(q22;q22)$. При M0, M1 і M2 варіантах субстратними клітинами є винятково мієлобласти I і II типу, при ГМЛ M3 – аномальні промієлоцити. При ГМЛ M5a субстратні клітини мають вигляд або типових монобластів, або нагадують лімфобласти L2 ФАБ типу. При M5b варіанті переважаючим типом клітин є монобласти та промоноцити з характерними цитохімічними властивостями. Мегакаріобласти при ГМЛ M7 варіюють за формою та розмірами, іноді мають характерні цитоплазматичні вирости, але часто без чітких морфоцитохімічних особливостей [14, 15].

Особливе значення для діагностики ГМЛ мають методи цитохімічного дослідження. Згідно з рекомендаціями експертів ФАБ-групи, для ідентифікації лейкемічних бластів застосовують визначення активності мієлопероксидази (МПО), неспецифічних естераз (НЕ) і забарвлення суданом чорним Б (СЧВ). Завдяки цьому комплексу методів вдається визначити варіант ГМЛ у більшості

випадків. МПО є високоспецифічним маркером гранулоцитарного ряду: у мієлобластах вона виявляється у вигляді різної величини гранул, часто локалізованих поблизу апарата Гольджі. У монобластах активність МПО або відсутня, або мінімальна, представлена ніжними гранулами по усій цитоплазмі. Натомість еритробласти, мегакаріобласти та базофіли зазвичай МПО-негативні [14, 15].

Проведення імунофенотипових досліджень при ГМЛ обов'язкове, якщо бластні клітини не виявляють активності МПО або ж кількість МПО-позитивних бластів – невелика, а саме при варіантах M0, M5, M6 і M7 [14, 15]. Під час імунологічного дослідження фенотипу бластних клітин кісткового мозку та/або периферичної крові мієлоїдний характер злужкісної проліферації діагностують на підставі наявності неспецифічних маркерів, експресованих на гемопоетичних клітинах-попередниках – CD45, CD34, HLA-DR, експресії панмієлоїдних маркерів CD13, CD33, CD117, відсутності експресії В-лінійних маркерів CD19, CD20, CD22, низького відсотку клітин, що взаємодіяли з Т-клітинними моноклональними антитілами [15-17].

При морфоцитологічній діагностиці ГЛЛ на основі ФАБ класифікації виділяють три варіанти: L1, L2, L3, однак у клінічній практиці ця класифікація майже не використовується, оскільки вона не має прогностичного значення. Цитохімічні ознаки бластних клітин при ГЛЛ такі ж, як і в популяції лімфоцитів у цілому. Реакції на МПО, HE та ліпіди зазвичай негативні. PAS-реакція на глікоген дає позитивний результат у вигляді дрібних або великих гранул. Однак морфологічні та цитохімічні особливості патологічних клітин не відображають їхнє Т- чи В-клітинне походження, що є визначальним для класифікації варіантів ГЛЛ. Імунофенотипування бластних клітин є основним, найважливішим методом діагностики ГЛЛ. На кожній із стадій диференціювання клітини визначається безліч антигенів, але лише деякі з них відрізняються чіткою лінійністю та є специфічними [14, 15]. Під час імуноцитологічного дослідження фенотипу бластних клітин кісткового мозку та/або периферичної крові на підставі наявності неспецифічних маркерів,

експресованих на гемопоетичних клітинах попередниках – CD45, CD34, HLA-DR, експресії В- і Т-лінійних лімфоїдних маркерів CD19, CD20, CD22, CD10, CD2, CD5, CD3, CD7, CD4, CD8 діагностують лімфоїдний характер злоякісної проліферації [15-17]. З урахуванням імунофенотипу патологічних клітин, що є індикатором ступеня їх зрілості, виділяють 4 варіанти В-клітинних ГЛЛ: В-I ГЛЛ (про-В); В-II (common/загального або звичайного типу В); В-III ГЛЛ (пре-В) і В-IV ГЛЛ (зрілий В) та 4 варіанти Т-клітинних ГЛЛ: Т-I ГЛЛ (про-Т); Т-II (пре-Т); Т-III ГЛЛ (кортикальний Т) і Т-IV ГЛЛ (зрілий Т). У кожному з варіантів ГЛЛ клітини патологічного клону експресують «обов'язковий» набір антигенів і можуть експресувати також інші антигени, що визначаються на клітинах відповідної стадії диференціювання [14, 15].

При В I (про-В) варіанті на поверхневих мембранах бластів виявляють досить високий рівень експресії антигенів CD34, HLA-DR, CD38, які представлені на ранніх стадіях розвитку гемопоетичних клітин. Найбільш ранніми маркерами В-лінії є CD19, CD22 (мембранний та цитоплазматичний) і CD79а. Позитивна реакція на будь-які два з цих трьох маркерів, навіть без подальшого використання інших маркерів диференціації, ідентифікує варіант хвороби як про-В-ГЛЛ. На мембранах бластів при В II (common В) варіанті В-ГЛЛ виявляють експресію антигенів CD34, HLA DR, CD38, CD10, CD19, CD22. Імунофенотип лейкоїдної популяції при В III (пре-В) варіанті ГЛЛ характеризувався відсутністю експресії антигену CD34 [18-21].

Імунофенотип бластних клітин при Т-лінійних ГЛЛ характеризується експресією Т-клітинних маркерів. CD2, CD5 і CD7 антигени є найбільш ранніми Т-клітинними маркерами, але жоден з них не є абсолютно специфічним для цієї лінії. Тільки TdT і CD3 (поверхневий/цитоплазматичний) вважаються лінійно-специфічними маркерами. Бластні клітини при Т I (про-Т) варіанті ГЛЛ характеризуються наявністю антигена CD34 і CD7 у всіх випадках. Інші Т-лінійні антигени – відсутні. У міру диференціації клітин-аналогів непластичного процесу, зміни рівня блокування дозрівання клітин, змінюється і антигенна картина бластів. При Т II (пре-Т) варіанті ГЛЛ не

виявили ознак експресії маркера стовбурових клітин-попередників CD34, однак з'явився антиген CD38, та додатково, окрім CD7, виявили присутність таких Т-лінійних маркерів, як CD2 і CD5. Антигени CD4 і CD8 – відсутні. На мембрані баластних клітин Т III (кортикального Т) імунологічного варіанту ГЛЛ відсутня експресія CD34. На бластах експресуються лінійно-та стадійно-специфічні Т-клітинні маркери диференціації CD7, CD5, CD2, CD3, CD4, CD8 [18-21].

Останній етап діагностики – виділення варіантів ГЛ, яким властиві характерні (повторні; recurrent) генетичні аномалії, з певним прогнозом та особливостями терапії. Наприклад, при ГМЛ М2 найчастіше виявляють $t(8;21)(q22;q22)$, при ГПЛ – $t(15;17)(q22;q21)$, при ГМЛ М4 – $inv(16)(p13q22)$ або $t(16;16)(p13;q22)$, при ГЛЛ – $t(9;22)(q34;q11)$ [22, 23]. Ці характерні генетичні аномалії-маркери передбачені модифікованими класифікаціями ВООЗ неоплазій гемопоетичної та лімфоїдної тканин (2016 р., 2022 р.). Зокрема, в окремі нозологічні форми виділені: ГМЛ з $t(8;21)(q22;q22)$ (*RUNX1/RUNX1T1*), $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$ (*CBFB/MYH11*), $t(15;17)(q22;q21)$ (*PML/RARA*), $t(9;11)(p21;q23)$ (*MLLT3/KMT2A*) й іншими перебудовами 11q23 (*KMT2A*), $t(6;9)(p23;q34)$ (*DEK/NUP214*), $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ та іншими аномаліями 3q21q26 (*GATA2*, *MESOM (EV11)*), $t(1;22)(p13;q13)$ (*RBM15/MKLI*), $t(9;22)(q34;q11)$ (*BCR/ABL1*), абераціями 11p15 (*NUP98*); МДС-асоційованими змінами, мутаціями генів *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*; В-клітинні ГЛЛ з: $t(9;22)(q34;q11)$ (*BCR/ABL1*), $t(v;11q23)$ та іншими перебудовами *KMT2A*, $t(12;21)(p13;q22)$ (*ETV6/RUNX1*), $t(5;14)(q31;q32)$ (*IL3/IGH*), $t(1;19)(q23;p13)$ (*TCF3/PBX1*), $t(17;19)(q22;p13)$ (*TCF3/HLF*), високою гіпердиплоїдією, гіподиплоїдією, інтрахромосомальною ампліфікацією хромосоми 21 (*iAMP21*) та змішано-лінійні ГЛ з $t(9;22)(q34;q11)$ (*BCR/ABL1*), $t(v;11q23)$ та іншими перебудовами *KMT2A*, мутаціями генів *ZNF384*, *BCL11B* [3-5].

З літературних джерел відомо, що імунологічний варіант ГЛ з певною цитогенетичною аномалією може бути головною причиною відмінностей в клінічному перебігу захворювання, чутливості або резистентності до терапії,

що пов'язано із ступенем зрілості патологічних клітин та особливостями їх метаболізму. На кожній стадії диференціювання клітини визначається безліч антигенів, але лише деякі з них відрізняються чіткою лінійністю та є специфічними. Тому дослідники приділяють особливу увагу складу діагностичної панелі моноклональних антитіл, які б в повному об'ємі відображали антигенний спектр певної стадії диференціювання клітин. Однак взаємозв'язок імунологічного та цитогенетичного профілю лейкомічних клітин у патогенезі ГЛ вивчений недостатньо та потребує подальших досліджень.

При ГМЛ клональні хромосомні перебудови лейкомічних клітин виявляють у 50-60 % дорослих хворих та у 70-80 % дітей [23]. З урахуванням виявлених цитогенетичних аберацій пацієнтів класифікують на три цитогенетичні групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (множинні структурні та/або кількісні аномалії каріотипу (≥ 3), перебудови 3q21q26, -5/del(5q), -7/del(7q), t(6;9)(p23;q34.1), t(1;22)(p13;q13), філадельфійська (Ph) хромосома, утворена в результаті транслокації t(9;22)(q34;q11), моносомний каріотип та інші), група хворих зі сприятливими прогностичними змінами (t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22), t(15;17)(q22;q21)) та група проміжного ризику без прогностично значущих маркерів (нормальний каріотип, рідкісні чи нетипові хромосомні аберації) [22-26]. В останні роки показано, що деякі генетичні перебудови при ГМЛ (субмікроскопічні («приховані») перебудови, які не викликають змін морфології хромосом; мутації генів різного типу) можна виявити лише з допомогою молекулярно-генетичних методів (FISH, ПЛР). «Приховані» перебудови, які не можна виявити з допомогою методів класичної цитогенетики, також мають важливе прогностичне значення. Так, виявлення мутацій генів *RUNX1*, *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*, тандемних повторів гена *KMT2A* у хворих на ГМЛ з нормальним каріотипом змінюють прогноз хвороби із проміжного на несприятливий, а наявність мутацій гена *CEBRA*, *NPM1* – визначає чутливість до хіміотерапії та відносно сприятливий прогноз [27]. Ці молекулярно-генетичні перебудови також передбачені останніми

класифікаціями ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3-5] та можуть бути виявлені з допомогою FISH і ПЛР.

При ГЛЛ клональні хромосомні перебудови виявляють в 60-85 % пацієнтів, як у дорослих, так і у дітей [23]. З урахуванням виявлених цитогенетичних аномалій виділяють три групи цитогенетичного ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (множинні структурні та/або кількісні перебудови каріотипу (≥ 3), t(9;22)(q34;q11), t(4;11)(q21;q23), гіподиплоїдія (24-44 хромосом) та інші), група хворих зі сприятливими факторами прогнозу (t(12;21)(p13;q22), висока гіпердиплоїдія (51-67 хромосом)) та група проміжного ризику без прогностично значущих маркерів (нормальний каріотип, рідкісні чи нетипові хромосомні аберації) [22, 23, 28, 29].

Окрім розподілу пацієнтів з ГЛ на групи ризику відповідно до виявлених цитогенетичних і молекулярно-генетичних маркерів, важливими прогностичними чинниками, що визначають стратегію лікування, є варіант ГЛ, вік, загальний стан хворого, відповідь на індукційну терапію (швидкість і повнота), вихідний рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові, ступінь лейкоцитозу в дебюті хвороби. Безперечно прогностичне значення має різниця в результатах лікування вторинної ГМЛ та лейкемії *de novo* на користь останньої [7].

Мета лікування ГЛ – ерадикація лейкемічного клону не лише на морфологічному, а й на молекулярному рівні, насамперед, за рахунок комбінованої хіміотерапії із розвитком глибокої аплазії кровотворення, на тлі якої відбувається відновлення нормального поліклонального гемопоезу шляхом клональної конкуренції, оскільки у процесі репопуляції кісткового мозку нормальні стовбурові клітини отримують проліферативні переваги. Лікування ГЛ – завжди багатоетапний та тривалий процес, що складається з фази індукції, консолідації та підтримувальної терапії, одночасно з профілактикою й, у разі необхідності, лікуванням нейролейкемії. Завданням фази індукції є отримання повної клінічної ремісії [30, 31]. До повної клініко-гематологічної ремісії

відносять стани, коли кількість бластів у мієлограмі становить не більше, ніж 5 %, відсутні лейкемічні ураження поза кістковим мозком, при цьому в периферичній крові не повинно бути бластів, кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитів $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, рівень гемоглобіну ≥ 100 г/л [7-9]. Як правило, на початку клініко-гематологічної ремісії в організмі хворого залишається велика кількість залишкових лейкемічних клітин (10^8 - 10^{10}), які не виявляють звичайними морфологічними методами дослідження, але можуть бути ідентифіковані за допомогою молекулярно-біологічних методів. У зв'язку з цим можна виділити статус мінімальної резидуальної (залишкової) хвороби (minimal residual disease, MRD) [32-34]. Саме тому завданням фази консолідації, найбільш агресивного та високодозового етапу лікування, є досягнення молекулярної ремісії, що означає максимальну ліквідацію мінімальної хвороби, ознаки якої виявляють лише на цитогенетичному та молекулярно-біологічному рівнях за допомогою різних високочутливих методів дослідження [30].

Успіхи програмної хіміотерапії, досягнуті в останні роки, дозволяють отримати повні ремісії у 50-85 % дорослих хворих на ГЛ. При збереженні повної ремісії протягом 5 років і більше можна умовно говорити про одужання від лейкемії, тому що через 5-7 років після досягнення ремісії рецидиви бувають вкрай рідко. Однак у 60-80 % хворих, що досягли повної ремісії, розвивається рецидив ГЛ, який зумовлений збереженням залишкового клону лейкемічних клітин і розвитком вторинної резистентності бластів до дії цитостатичних препаратів. Відсутність повної відповіді після проведення стандартної терапії індукції ремісії хворих на ГЛ зумовлено: ранньою смертю, тобто токсичними ускладненнями хіміотерапії та ускладненнями, пов'язаними з прогресією хвороби, резистентністю бластних клітин до хіміопрепаратів. На теперішній час встановлено пряму залежність між кількістю залишкових лейкемічних клітин в кістковому мозку після досягнення гематологічної ремісії та подальшим розвитком рецидиву. При застосуванні високодозової хіміотерапії з гемопоетичною трансплантацією стовбурових клітин кількість

залишкових лейкоцитних клітин в організмі може знижуватися до рівня $< 10^4$, що забезпечує можливість подальшого імунного контролю над лейкоцитним процесом. У зв'язку з цим останнім часом активно вивчаються можливості застосування імунотерапії на етапі лікування залишкової хвороби. Неможливість виявлення лейкоцитних клітин за допомогою високочутливих молекулярно-біологічних методів дослідження є основним критерієм припинення лікування та встановлення факту одужання від лейкомії [7, 8]. В Україні ситуація з лікуванням ГЛ у дорослих залишається незадовільною: при частоті ремісій за кордоном на рівні 50-85 %, в нас цей показник складає 20-40 % [30].

Особлива увага в літературі приділяється вивченню та вдосконаленню сучасних методів діагностики мінімальної залишкової хвороби (MRD) – секвенуванню нового покоління (next generation sequencing, NGS) [35, 36] та високочутливій проточній цитометрії нового покоління (next generation flow, NGF) [37, 38], що дозволяють виявити одну лейкоцитну клітину на 10^7 нормальних. Близько 60 % пацієнтів з лейкоміями не мають молекулярної «мітки» для ПЛР-діагностики, тому в подібних випадках для діагностики мінімальної залишкової хвороби оптимально використовувати метод високочутливої проточної цитометрії, який базується на детекції лейкомоасоційованого імунофенотипу [37, 38]. Проблема діагностики MRD є актуальною та потребує подальшого вивчення.

Одним із ключових етапів лікування ГМЛ є алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку або периферичної крові, яка, по суті, не показана лише при наявності прогностично сприятливих цитогенетичних змін – $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q22;q21)$ та $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$. У всіх інших випадках при наявності гістосумісного донора (переважно родинного) після курсів індукції з досягнення ремісії рекомендована за можливості алотрансплантація. Втім, широке впровадження мієлотрансплантації обмежується низкою чинників: труднощами у підборі донора, високою перитрансплантаційною летальністю, необхідністю тривалої

імуносупресії, високою вартістю лікування. В Україні ситуацію ускладнюють обмежена кількість трансплантаційних центрів, складність доступу до якісної та швидкої типізації донора та реципієнта, а також ряд ускладнень (геморагічні та інфекційно-запальні), що призводять до ранньої смертності ще на етапі індукції ремісії [30, 31].

Питання доцільності аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку або периферичної крові вже у першій ремісії у хворих на ГЛЛ молодого віку залишається дискусійним. Наразі немає однастайності щодо її проведення всім пацієнтам із наявним сиблінгом чи лише тим, хто належить до групи високого ризику, зокрема при несприятливих хромосомних аномаліях, таких як $t(4;11)(q21;q23)$ або $t(9;22)(q34;q11)$. На відміну від ГМЛ, навіть успішна аlogenна трансплантація при ГЛЛ супроводжується вищим ризиком рецидивів, що пояснюється слабшим ефектом «трансплантат проти лейкемії» (GVL). Це підтверджується й низькою ефективністю інфузій донорських лімфоцитів при рецидивах ГЛЛ (до 15 %), порівняно з 40 % при ГМЛ та 80 % при ХМЛ. При ГМЛ інфузії донорських лімфоцитів є значно ефективнішими для подолання мінімальної резидуальної хвороби після проведеної аlogenної трансплантації, тоді як у разі розвитку рецидиву ГЛЛ їх слід обов'язково поєднувати з поліхіміотерапією [30].

Особливе місце у лікуванні ГМЛ займає ГПЛ. Це один з прикладів того, як сучасна діагностика дозволила досягнути вражаючих успіхів у лікуванні хворих, що традиційно відносили до групи високого ризику. Ключову роль в патогенезі ГПЛ відіграє запуск онкогена *PML/RARA* та відповідного білка *PML/RARA*, внаслідок чого зупиняється нормальне дозрівання промієлоцитів. Завдяки встановленню специфічної хромосомної аберації $t(15;17)(q22;q21)$ та розшифруванню онкогена *PML/RARA*, що активується, препаратом першої лінії для лікування ГПЛ стала повністю трансретиноева кислота (all trans retinoic acid, ATRA), завдяки якій частота ремісій у хворих на М3 варіант ГМЛ склала 80-90 %. Відкриття цільової дії ATRA стало ключовою подією у лікуванні ГПЛ, яку до того вважали фатальною хворобою. За надлишку ATRA молекула

химерного білка PML/RARA модифікується, а нормальна диференціація клітин відновлюється. Застосування ATRA започаткувало новий напрям у лікуванні ГМЛ – «таргетну терапію», спрямовану на певні молекулярні мішені, яка з часом може стати альтернативою трансплантації кісткового мозку при цій патології [30, 39].

Ефективність інгібіторів тирозинкінази при лікуванні Ph-позитивних лейкозів базується на блокуванні активності продукту химерного гена *BCR/ABL1*, утвореного в результаті транслокації t(9;22)(q34;q11), що відіграє ключову роль в патогенезі як ХМЛ, так і Ph-позитивних ГЛ. Молекула інгібіторів тирозинкінази за своєю структурою відповідає АТФ-зв'язуючій ділянці тирозинкінази, яка відповідає за фосфорилування численних ефекторних білків і передачу сигналів в клітині. Приєднуючись до цієї активної ділянки замість АТФ, інгібітори тирозинкінази порушують функціонування клітини, індукуючи апоптоз *BCR/ABL*-позитивних клітин і приводячи до їх загибелі [40].

Таким чином сучасні підходи до терапії ГЛ ставлять за мету не лише виявити хворих з високим ступенем прогностичного ризику, а й диференціації лікування згідно віку, варіанту ГЛ, можливості «таргетної» терапії (інгібітори тирозинкінази при ГЛ з t(9;22)(q34;q11), трансретиноева кислота при ГПЛ), індивідуалізації лікування згідно рівня мінімальної залишкової хвороби, можливість проведення аlogenної чи аутогенної (за відсутності донора) трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Однак застосування аlogenної трансплантація кісткового мозку обмежується рядом факторів, серед яких: наявність донора, вік хворого, фаза хвороби та інші [7-9, 30].

Незважаючи на досить значний прогрес у діагностиці, прогнозуванні перебігу та лікуванні низки ГЛ в останні роки, проблема подальшого вивчення їх біології, імунологічних і генетичних маркерів пухлинного субстрату залишається актуальною і сьогодні.

1.2. Особливості цитогенетичного та молекулярно-генетичного профілю лейкемічних клітин у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію

Згідно відомостей літератури клональні хромосомні перебудови при класичному цитогенетичному дослідженні злоякісних клітин виявляють в 50-60 % випадків ГМЛ у дорослих хворих та у 70-80 % випадків ГМЛ у дітей. Серед них, як у дорослих пацієнтів, так і у дітей, у 60 % випадків встановлюють наявність однієї аномалії в каріотипі, у 15 % – двох перебудов та у 25 % – множинних змін каріотипу (≥ 3) [23]. Особлива увага приділяється перебудовам, які передбачені останніми класифікаціями ВООЗ (2016 р., 2022 р.) – $t(8;21)(q22;q22)$ (*RUNX1/RUNX1T1*); $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$ (*CBFB/MYH11*); $t(15;17)(q22;q21)$ (*PML/RARA*); $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ та іншим аномаліям $3q21q26$ (*GATA2*, *MECOM (EV11)*); $t(9;11)(p21;q23)$ (*MLLT3/KMT2A*) та іншим абераціям $11q23/KMT2A$; $t(6;9)(p23;q34)$ (*DEK/NUP214*); $t(1;22)(p13;q13)$ (*RBM15/MKLI*); $t(9;22)(q34;q11)$ (*BCR/ABL1*); перебудовам $11p15$ (*NUP98*); МДС-асоційованим змінам [3, 4].

Прогностично сприятливу збалансовану хромосомну транслокацію $t(8;21)(q22;q22)$ виявляють у 5-10 % хворих на ГМЛ та у 10-22 % пацієнтів з ГМЛ М2 [41]. Частота виявлення вказаної перебудови знижується з віком: найчастіше її спостерігають у дітей і молоді, тоді як у людей старше 60 років – дуже рідко. Інколи виявляють варіантні транслокації $t(8;21;v)$, причому партнером може бути будь-яка хромосома, в частині випадків – мікроінсерції [22, 41]. Результатом транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ є химерний ген *RUNX1/RUNX1T1* і відповідний химерний білок *RUNX1/RUNX1T1*. Лейкемогенез пов'язаний зі змінами функції основного фактору зв'язування (CBF). Відбувається блокування процесу транскрипції та зупиняється нормальне дозрівання клітин [42, 43]. В 60-70 % випадків, крім $t(8;21)(q22;q22)$, спостерігають додаткові аномалії каріотипу, а саме – втрату X- або Y-хромосоми, делецію довгого плеча хромосоми 9 – $del(9q)$, додаткові копії хромосом 4, 8 і 21 та інші [22, 23, 41, 44]. Відомо, що відсутність статевих

хромосоми у хворих на ГМЛ з $t(8;21)(q22;q22)$ слабо впливає на прогноз перебігу захворювання або ж не впливає взагалі [22, 41]. В групі хворих на ГМЛ з $t(8;21)(q22;q22)$ та делецією $del(9q)$ деякі автори спостерігали збільшену частоту рецидивів у 2 рази [22].

Збалансовані перебудови хромосоми 16 – інверсія $inv(16)(p13q22)$ та транслокація $t(16;16)(p13;q22)$ – належать до сприятливих цитогенетичних маркерів та є специфічними для ГМЛ М4 з еозинофілією (ГМЛ М4eo), хоча можуть траплятись і при інших варіантах (М2, М5) [22, 45]. Вказані перебудови виявляють у 5-10 % хворих на ГМЛ, переважно у людей до 35 років (дещо переважають чоловіки). Зазвичай спостерігають інверсію $inv(16)(p13q22)$ (95 %). Транслокацію $t(16;16)(p13;q22)$ виявляють значно рідше (5 %) [23, 46]. В результаті вищевказаних перебудов утворюється химерний ген *CBFB/MYH11* і відповідний химерний білок CBFB/MYH11. Лейкемогенез пов'язаний зі змінами функції основного фактору зв'язування (CBF). Відбувається блокування процесу транскрипції та зупиняється нормальне дозрівання нейтрофілів [47]. За повідомленнями літератури близько в половині випадків, крім $inv(16)(p13q22)$, спостерігають додаткові зміни – додаткові копії хромосом 8, 13, 21 і 22, делецію довгого плеча хромосоми 7 – $del(7q)$ та інші [22, 23, 48].

Транслокація $t(15;17)(q22;q21)$ та відповідні химерні гени *PML/RARA* і *RARA/PML*, які виявляють у 15 % хворих на ГМЛ, належать до збалансованих перебудов і характеризуються сприятливим прогнозом перебігу хвороби. Вони строго специфічні для ГМЛ М3, їх виявляють у понад 98 % таких хворих. Вказані перебудови переважно спостерігають у людей до 40 років. Варіантні транслокації $t(15;17;v)$ виявляють дуже рідко [22, 23, 45]. Ключову роль в патогенезі ГПЛ відіграє запуск онкогену *PML/RARA* та відповідного білка *PML/RARA*, внаслідок чого зупиняється нормальне дозрівання промієлоцитів [49]. За повідомленнями літератури від 10-15 % [23] до 20-40 % [22, 50] випадків ГМЛ з $t(15;17)(q22;q21)$ характеризуються також додатковими хромосомними аномаліями, а саме – трисомією 8, $del(9q)$, ізодериватом 17 та іншими [22, 23, 50]. Описано, що наявність таких додаткових аномалій, як

трисомія 8 та ізодериват хромосоми 17, на прогноз перебігу хвороби не впливає, тоді як $\text{del}(9q)$ – погіршує прогноз [22]. Крім $\text{t}(15;17)(q22;q21)$, описано випадки інших цитогенетичних перебудов, які на молекулярному рівні характеризуються утворенням химерного гена *PML/RARA*, а саме – $\text{id}(17q)$ (1,6 %), інсерції та комплексні хромосомні перебудови (5,4 %). В цих хворих відмічають таку ж відповідь на терапію АТРА, як і у випадку з традиційною перебудовою. Також описані рідкісні транслокації $\text{t}(11;17)(q23;q21)$ та $\text{t}(5;17)(q13;q21)$, які виявляють у 1 % та 0,4 % хворих на ГПЛ, відповідно. Принципова особливість ГПЛ з $\text{t}(11;17)(q23;q21)$ – нечутливість до АТРА [22, 23].

Перебудови $3q21q26$ виявляють у 1-3 % випадків ГМЛ, а також у 5-13 % випадків МДС, у поодиноких випадках бластної кризи ХМЛ та інших мієлопроліферативних захворюваннях. Вказані перебудови дуже рідко спостерігають у педіатричній практиці, вони характерні для дорослих пацієнтів, середній вік виявлення становить 50 років [22, 23]. Ключову роль в патогенезі ГМЛ з перебудовами $3q21q26$ відіграє протоонкоген *MESOM (EV11)* ($3q26$), гіперекспресія якого виявлена у більшості пацієнтів. Також може порушуватись активація транскрипції гена *GATA2*, який відіграє величезну роль у пізній диференціації гемопоетичних клітин [51, 52]. Серед аномалій $3q21q26$ найчастіше спостерігають транслокацію $\text{t}(3;3)(q21;q26)$ та інверсію $\text{inv}(3)(q21q26)$. За даними літератури близько в половині випадків, крім $\text{t}(3;3)(q21;q26)$ чи $\text{inv}(3)(q21q26)$, також виявляють моносомію хромосоми 7. Іншими додатковими перебудовами є делеції $\text{del}(5q)$, $\text{del}(7q)$, трисомії хромосом 8 і 21 та інші [22, 23, 51]. Прогноз перебігу ГМЛ з перебудовою $3q21q26$ – вкрай несприятливий [22].

Перебудови $11q23$ виявляють близько у 5 % хворих на ГМЛ, причому найчастіше при М5а варіанті. ГМЛ з перебудовами $11q23$ раніше відносили до групи захворювань з несприятливим прогнозом. На цей час активно обговорюється та потребує додаткового вивчення питання залежності прогнозу від хромосоми-партнера, яка задіяна в транслокації. Найчастіше при ГМЛ

виявляють наступні перебудови 11q23 – del(11)(q23), t(1;11)(q21;q23), t(6;11)(q27;q23), t(9;11)(p21;q23), t(10;11)(p11-15;q23), t(11;19)(q23;p13), однак відносяться вони до різних прогностичних груп. Багато досліджень показали, що транслокації t(6;11)(q27;q23) і t(10;11)(p12;q23) при ГМЛ пов'язані з несприятливим прогнозом перебігу хвороби, а транслокація t(9;11)(p22;q23) характеризується значно вищим рівнем виживання пацієнтів. Однак жодна з аберацій 11q23 не має сприятливого прогнозу. Окрім вищезгаданих аномалій, описано близько 100 різних сайтів взаємодії з 11q23 [22, 23, 54, 55]. Наслідком таких перебудов є аномальний ген *KMT2A* (*MLL*), розташований в 11q23. Продуктом *KMT2A* (як і «химерних» генів, утворених за його участі) є білок-регулятор транскрипції, зміна активності якого відіграє ключову роль в патогенезі ГЛ. Концепція лейкемогенезу передбачає, що ген *KMT2A* бере участь в регуляції експресії генів *HOXA* і *MEIS1*, що призводить до неконтрольованої проліферації гемопоетичних стовбурових клітин [56-58]. Крім делецій (повної та часткової) та транслокацій з утворенням різноманітних «химерних» генів, виявлені й інші перебудови гена *KMT2A*. Так, майже у всіх хворих з додатковими копіями хромосоми 11 та у 11 % дорослих пацієнтів з нормальним каріотипом виявляють ампліфікацію гена *KMT2A*. Часто спостерігають варіантні транслокації, в частині випадків – мікроінсерції. Інколи перебудови 11q22-23, виявлені методом класичної цитогенетики, не зачіпають гена *KMT2A*, що можна підтвердити з допомогою методів FISH та/або ПЛР [22, 23]. Напевно, ці випадки належать до іншого типу ГМЛ, які потребують подальшого дослідження.

Транслокацію t(6;9)(p22;q34) виявляють вкрай рідко – близько 1-2 % випадків ГМЛ. Хворіють переважно молоді люди, середній вік яких становить 25-30 років, а також діти. Найчастіше транслокацію t(6;9)(p22;q34) виявляють у хворих на ГМЛ М2. Нерідко відзначають передуючу маніфестації ГМЛ фазу мієлодисплазії. У 80 % пацієнтів t(6;9)(p22;q34) – єдина перебудова в каріотипі. У 20 % хворих, крім t(6;9)(p22;q34), спостерігають додаткові перебудови, а саме – трисомії хромосом 8 і 13, делецію del(12p) та інші. На молекулярному

рівні в результаті транслокації $t(6;9)(p22;q34)$ відбувається утворення химерного гена *DEK/NUP214 (DEK/CAN)*. Прогноз перебігу ГМЛ з $t(6;9)(p22;q34)$ – вкрай несприятливий [22, 23, 59, 60].

Транслокація $t(1;22)(p13;q13)$ та відповідний фузійний ген *RBM15/MKL1 (OTT/MAL)* строго специфічні для гострої мегакаріобластної лейкемії (ГМЛ М7), яка характерна для дітей першого року життя (медіана віку становить 6 місяців). Як єдину перебудову в каріотипі транслокацію $t(1;22)(p13;q13)$ виявляють у 75 % пацієнтів. У 25 % хворих, крім $t(1;22)(p13;q13)$, спостерігають додаткові перебудови – трисомії хромосом 19 і 20, дериватну хромосому $der(1)t(1;22)(p13;q13)$ та інші. Прогноз перебігу ГМЛ з $t(1;22)(p13;q13)$ – вкрай несприятливий: ремісія досягається лише у половині випадків, медіана виживання становить 8 місяців [22, 23, 61].

Філадельфійську хромосому (Ph), утворену в результаті транслокації між хромосомами 9 і 22 – $t(9;22)(q34;q11)$, при ГМЛ виявляють досить рідко – у 0,5-3 % пацієнтів [62]. Дещо вищими цей показник є у повідомленнях авторів тоді, коли біфенотипові та/або білінійні ГЛ не були виключені із досліджень. Важливо також провести диференційну діагностику Ph-позитивної ГМЛ і бластної кризи ХМЛ мієлоїдного типу [63, 64]. Інколи виявляють варіантні транслокації $t(9;22;v)$, в частині випадків – мікроінсерції. В результаті $t(9;22)(q34;q11)$ утворюється химерний ген *BCR/ABL1*, білковий продукт якого характеризується сильною тирозинкіназною активністю та відіграє ключову роль в патогенезі, як ХМЛ, так і Ph-позитивних ГЛ. У 50-60 % хворих, крім $t(9;22)(q34;q11)$, спостерігають додаткові перебудови, а саме – повну чи часткову втрату хромосоми 7, трисомії хромосом 8 і 19, додаткову копію Ph – $+der(22)t(9;22)$ та інші [22, 23, 62, 63]. Згідно повідомлень літератури прогноз перебігу ГМЛ з $t(9;22)(q34;q11)$ є несприятливим [22, 23]. Такий генетичний маркер вимагає застосування таргетних терапевтичних підходів, зокрема інгібіторів тирозинкінази, для покращення виживання пацієнтів.

До МДС-асоційованих перебудов, які передбачені класифікацією ВООЗ і можуть бути виявлені у хворих на ГМЛ, належать збалансовані або

незбалансовані хромосомні перебудови різного типу. Серед них найчастіше виявляють наступні аномалії – комплексний каріотип (≥ 3 змін), делеції $\text{del}(5q)$, $\text{del}(7q)$, $\text{del}(11q)$, $\text{del}(13q)$, $\text{del}(12p)$, моносомії хромосом 7 (-7) і 13 (-13), транслокації різного типу та інші [3, 4, 65]. Вказані перебудови є характерними для вторинних (індукованих) ГМЛ. Нерідко відзначають передуючу маніфестації ГМЛ фазу мієлодисплазії [22, 23, 66, 67].

Моносомія хромосоми 7 (-7) та делеції $\text{del}(7q)$ і $\text{del}(5q)$ – одні із найпоширеніших МДС-асоційованих аберацій при ГМЛ. Моносомію 7, як самостійну аномалію, виявляють у $\sim 3\%$ пацієнтів, а у поєднанні з іншими змінами – у 12% хворих. Делецію $\text{del}(7q)$ виявляють у 5% пацієнтів з ГМЛ, зазвичай у поєднанні з іншими хромосомними аномаліями. Довго вважали, що делеція $\text{del}(7q)$ – термінальна. Потім за допомогою молекулярно-генетичних методів було встановлено, що $\text{del}(7q)$ – інтерстиціальна делеція, точки розриву розташовані в $q12-14$ і $q31-35$. Обидві вищезгадані перебудови є несприятливими цитогенетичними маркерами при ГМЛ [22, 23, 65].

Делецію $\text{del}(5q)$ виявляють у $5-10\%$ пацієнтів з ГМЛ. Делеція $\text{del}(5q)$ – інтерстиціальна, точки розриву розташовані в $q12-14$ і $q31-35$. Часто, крім $\text{del}(5q)$, спостерігають додаткові аномалії. Прогноз перебігу ГМЛ з $\text{del}(5q)$ – вкрай несприятливий, тоді як МДС з $\text{del}(5q)$ характеризуються відносно м'яким доброякісним перебігом [22, 23, 65].

Однак, крім характерних (повторних; recurrent) генетичних аномалій, що передбачені класифікаціями ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 4], у хворих на ГМЛ виявляють й інші цитогенетичні зміни, для яких не визначені певний прогноз та особливості терапії. До таких перебудов, наприклад, належать трисомія хромосоми 8 (+8) та моносомія хромосоми 5 (-5). Необхідно продовжувати досліджувати роль таких перебудов у розвитку ГЛ, їх діагностичне та прогностичне значення для оптимізації тактики лікування пацієнтів.

Додаткову копію хромосоми 8 (+8) виявляють найчастіше за будь-які інші зміни каріотипу при ГМЛ. Як єдину перебудову в каріотипі її спостерігають у 5% хворих. Якщо ж враховувати випадки, коли +8 відзначають

разом з іншими абераціями, то частота її виявлення потроюється. Вищевказана перебудова також описана як додаткова вторинна аберація під час клональної еволюції та прогресуванні хвороби. Наявність додаткової 8 хромосоми прогнозує високу вірогідність резистентності до хіміотерапії [22, 23, 68]. Однак існує багато доказів того, що однієї трисомії 8 недостатньо для лейкемогенезу. Зазвичай поряд з +8 виявляють мутації генів метилювання ДНК, сплайсосомного комплексу, міелоїдного транскрипційного фактору. Ці зміни, ймовірно, мають сильніший вплив на патогенез лейкемії, лікування та, отже, прогноз, ніж сама трисомія 8. Зокрема, мутації в генах *RUNX1* і *ASXL1* відбуваються з високою частотою, і пошук таких мутацій має бути обов'язковою частиною діагностичного обстеження хворих на ГМЛ із трисомією 8 [69]. Значно рідше виявляють тетрасомію 8 – дві додаткові копії хромосоми 8 [22, 23]. Моносомію 5 (-5) виявляють у 5 % хворих на ГМЛ, часто поряд з іншими перебудовами каріотипу [23].

Нещодавно було встановлено, що вкрай несприятливим фактором прогнозу перебігу як і МДС, так і ГМЛ, та нечутливості пацієнтів до хіміотерапії є наявність моносомного каріотипу, тобто відсутності двох чи більшої кількості автосом або ж відсутність однієї автосоми у поєднанні хоча б з однією структурною перебудовою. Моносомний каріотип спостерігають у ~ 10 % пацієнтів з ГМЛ віком до 60 років та у ~ 13-15 % хворих віком 60 років і більше. Найчастіше виявляють моносомії хромосом 5 і 7, рідше – інших хромосом. Моносомний каріотип у 70 % випадків виявляють в асоціації з мутацією чи делецією гена *TP53*. Цей ген розташований в 17p13.1. Він кодує білок TP53 – транскрипційний фактор, який активує гени, відповідальні за зупинку клітинного циклу та апоптоз. Делеція або мутація однієї чи двох алелей гена *TP53* зумовлюють зниження експресії генів, які пригнічують ріст клітин [26, 70, 71]. Однак роль моносомного каріотипу в патогенезі ГЛ, його діагностичне та прогностичне значення, вплив на виживання хворих не досліджено остаточно та є актуальним.

Крім згаданих явних хромосомних аберацій, у хворих на ГМЛ часто виявляють субмікроскопічні («приховані») молекулярно-генетичні перебудови, які не викликають змін морфології хромосом, а також різного типу мутації генів. Так, у 15-20 % хворих на ГМЛ з нормальним каріотипом виявляють мутації генів, які кодують фактори транскрипції (*CEBPA*, *RUNX1*), у 25-30 % – мутації генів, які кодують рецептори тирозинкіназ (*FLT3*, *c-KIT*), у 50-60 % – мутацію гена, який кодує ген нуклеофозміна (*NPM1*) [72]. У таких випадках для виявлення «прихованих» перебудов необхідно застосовувати молекулярно-генетичні методи дослідження, а саме: FISH, ПЛР, мікрочипування, секвенування нового покоління. «Приховані» перебудови, які не можна виявити з допомогою методів класичної цитогенетики, також мають важливе діагностичне та прогностичне значення. Зокрема, в окремі нозологічні форми згідно останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) виділені ГМЛ з мутаціями генів *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1* [3, 4]. Виявлення мутацій генів *RUNX1*, *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*, тандемних повторів гена *KMT2A* у хворих на ГМЛ з нормальним каріотипом змінюють прогноз хвороби із проміжного на несприятливий, а наявність мутацій гена *CEBPA*, *NPM1* – визначає чутливість до хіміотерапії та відносно сприятливий прогноз. Часто «приховані» молекулярно-генетичні перебудови можна виявити в асоціації з іншими хромосомними абераціями, а також у складі комплексного каріотипу [22, 23, 27, 72].

1.3. Особливості цитогенетичного та молекулярно-генетичного профілю лейкемічних клітин у хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Згідно відомостей літератури клональні хромосомні перебудови при класичному цитогенетичному дослідженні злоякісних клітин виявляють в 60-85 % пацієнтів з ГЛЛ, як у дорослих, так і у дітей. Однак, несприятливі цитогенетичні маркери виявляють значно частіше у дорослих (30-50 % хворих), ніж у дітей (до 20 % хворих). Нормальний каріотип спостерігають зазвичай у пацієнтів з Т-клітинною ГЛЛ (30-40 % хворих), тоді як у хворих на В-клітинну

ГЛЛ нормальний каріотип спостерігають значно рідше (7 % пацієнтів) [22]. Особлива увага приділяється перебудовам, які передбачені останніми класифікаціями ВООЗ (2016 р., 2022 р.) – $t(9;22)(q34;q11)$ (*BCR/ABL1*); $t(v;11q23)$ та іншим перебудовам *KMT2A* (*MLL*); $t(12;21)(p13;q22)$ (*ETV6/RUNX1*); $t(1;19)(q23;p13)$ (*TCF3/PBX1*); $t(17;19)(q22;p13)$ (*TCF3/HLF*), високій гіпердиплоїдії; гіподиплоїдії; інтрахромосомальній ампліфікації хромосоми 21 (*iAMP21*) [3, 5]. У частині випадків (10-20 %) при ГЛЛ мітотичні клітини задовільної якості отримати досить важко. Особливо важко інтерпретувати результати цитогенетичного дослідження при масивній гіпердиплоїдії у зв'язку з поганим розкладом і взаємним накладанням хромосом [22].

Філадельфійську хромосому та відповідний химерний ген *BCR/ABL1* виявляють у 15-30 % хворих на ГЛЛ. Ph-хромосома може бути виявлена у складі комплексного або гіпердиплоїдного каріотипу. Як і при ХМЛ, описані варіантні транслокації $t(9;22;v)$. Молекулярна маса білка *BCR/ABL*, який є результатом експресії фузійного гена *BCR/ABL*, становить 210-kD (P210) у 1/3 хворих на ГЛЛ, як і у більшості хворих на ХМЛ, тоді як у 2/3 хворих на ГЛЛ молекулярна маса білка рівна 190-kD (P190), що не характерно для пацієнтів з ХМЛ, хоча трапляється в поодиноких випадках [22, 23, 73]. У 50-60 % хворих, крім $t(9;22)(q34;q11)$, виявляють додаткові перебудови каріотипу, а саме – -7 , $del(7q)$, $+8$, $del(22q)$, $+der(22)t(9;22)$ та інші [22, 23, 74, 75]. Згідно повідомлень літератури прогноз перебігу ГЛЛ з $t(9;22)(q34;q11)$ є вкрай несприятливим [22, 23]. Хоча проблемі діагностики та лікування Ph-позитивних ГЛЛ присвячено величезну кількість літературних джерел інформації, однак вона і надалі є актуальною та потребує подальшого вивчення, зокрема в епоху застосування таргетних терапевтичних препаратів.

Перебудови 11q23 виявляють у 3-7 % дорослих хворих на ГЛЛ [54]. Частота виявлення вказаних аномалій знижується з віком: найчастіше їх спостерігають у дітей та молоді, значно рідше – у дорослих. Серед перебудов 11q23 при ГЛЛ найпоширенішими є наступні аберації – $del(11)(q23)$,

$t(4;11)(q21;q23)$ та $t(11;19)(q23;p13)$. Окрім вищезгаданих перебудов, описано близько 100 різних сайтів взаємодії з $11q23$ [22, 23, 54, 55, 76]. При ГЛЛ найчастіше виявляють прогностично несприятливу транслокацію $t(4;11)(q21;q23)$ та відповідний химерний ген *KMT2A/AFF1 (MLL/AF41)* (2-10 % хворих) [22, 23, 77, 78]. Інколи виявляють варіантні транслокації $t(4;11;v)$, в частині випадків – мікроінсерції. В 30 % пацієнтів, крім $t(4;11)(q21;q23)$, спостерігають додаткові аномалії – додаткову копію X-хромосоми (+X), $i(17)(q10)$, +8 та інші [22, 23]. Інколи перебудови $11q22-23$, виявлені методом класичної цитогенетики, не зачіпають гена *KMT2A*, що можна підтвердити з допомогою методів FISH та/або ПЛР [22]. Напевно, ці випадки належать до іншого типу ГЛЛ. Проблема перебудов $11q23/KMT2A$ при ГЛЛ потребує подальшого дослідження.

Транслокацію $t(12;21)(p13;q22)$ при ГЛЛ найчастіше виявляють у дітей старше 2 років (25 % хворих), значно рідше – у дорослих і дітей до 2 років (1-4 % хворих). У результаті цієї транслокації утворюється химерний ген *ETV6/RUNX1 (TEL/AML1)*, білковий продукт якого є регулятором транскрипції. Прогноз перебігу ГЛЛ з $t(12;21)(p13;q22)$ – сприятливий: досягнути повної ремісії вдається приблизно у 100 % дітей, однак у 10-15 % хворих розвиваються пізні рецидиви [22, 23, 79, 80].

Виділяють два варіанти транслокації $t(1;19)(q23;p13)$ – збалансовану (25 % випадків ГЛЛ) та незбалансовану (75 % випадків ГЛЛ). Вказані перебудови виявляють переважно у дітей, зрідка – в дорослих. На молекулярному рівні відбувається утворення химерного гена *TCF3/PBX1 (PBX1/E2A)*, що зумовлює активацію гена *PBX* та злоякісну трансформацію В-лімфоцитів [22, 23, 81]. Історично ГЛЛ з $t(1;19)(q23;p13)$ пов'язані з поганим прогнозом перебігу хвороби. Сучасні методи лікування подолали цей похмурий результат. Сьогодні ГЛЛ з транслокацією $t(1;19)(q23;p13)$ належать до середньої або ж сприятливої групи ризику [82, 83].

Важливою, але маловивченою є також проблема виявлення у хворих на ГЛЛ гіперплоїдії та гіпоплоїдії, тобто зміни плоїдності хромосомного набору.

Гіперплоїдні клони клітин класифікують на підгрупи за модальним числом хромосом: помірна гіпердиплоїдія (47-50 хромосом), висока гіпердиплоїдія (51-67 хромосом), близько триплоїдний набір (68-79 хромосом), близько тетраплоїдний набір (84-100 хромосом). Помірну гіпердиплоїдію (47-50 хромосом) виявляють у 15 % хворих, як у дітей, так і в дорослих. Зазвичай виявляють трисомії хромосом 8 (10 % випадків), 10 (8 %), 21 (39 %) та X (21 %). Близько триплоїдні (68-79 хромосом) та близько тетраплоїдні (84-100 хромосом) набори хромосом спостерігають дуже рідко [22, 23].

Високу гіпердиплоїдію, яка характеризується кількістю хромосом від 51 до 67, спостерігають у 25-30 % хворих на ГЛЛ дітей та у 2-10 % дорослих пацієнтів з ГЛЛ [84, 85]. Найчастіше додатковими хромосомами є: 4 (78 % випадків), 6 (85 %), 10 (63 %), 14 (84 %), 17 (68 %), 18 (76 %), 21 (99 %) та X (89 %). Зазвичай виявляють трисомії вказаних хромосом (або дві копії X-хромосоми у мужчин). Винятком є лише хромосома 21, тетрасомію (дві додаткові копії) якої спостерігають у 70 % хворих, а також хромосоми 14 і 18, тетрасомії яких виявляють у 5 % пацієнтів. У складі гіпердиплоїдного каріотипу близько в 50 % випадків виявляють структурні хромосомні аберації, а саме – перебудови 1q (15 % випадків), делецію 6q- (7 %), ізохромосому i(17)(q10) (2 %) та інші [22, 23, 84, 85]. Прогноз перебігу ГЛЛ з високою гіпердиплоїдією зазвичай сприятливий. Виявлення ізохромосоми i(17)(q10) у складі такого каріотипу дещо погіршує прогноз, тоді як ефект інших вищезгаданих аномалій (перебудови 1q, делеція 6q-) – нейтральний. Однак наявність прогностично несприятливих структурних перебудов – транслокацій t(4;11)(q21;q23) і, особливо, t(9;22)(q34;q11), у складі гіпердиплоїдного каріотипу нівелює сприятливий ефект високої гіпердиплоїдії та змінює його на протилежний [22, 23, 84, 86].

Гіподиплоїдний набір – кількість хромосом від 24 до 44 – виявляють у 2-8 % хворих на ГЛЛ. Гіподиплоїдні клони клітин класифікують на підгрупи за модальним числом хромосом: висока гіподиплоїдія (40-44 хромосом), помірна гіподиплоїдія (30-39 хромосом), близько гаплоїдний набір (24-29 хромосом). У

даних випадках, окрім кількісних аномалій, часто спостерігають структурні перебудови. За близько гаплоїдного набору хромосом, який виявляють у 2-3 % хворих на ГЛЛ, зазвичай наявні лише кількісні перебудови. Більшість хромосом втрачається та замість хромосомних пар залишається по одному гомологу, по два гомологи зберігається найчастіше в 10, 14, 18, 21-ій парах [22, 23, 87-89]. Гіподиплоїдний набір хромосом є несприятливим маркером перебігу захворювання, а близько гаплоїдний набір – вкрай несприятливий фактор [22, 23, 84, 87, 88].

Однак, слід зазначити, що біологічний механізм розвитку ГЛЛ з порушенням плідності хромосомного набору з'ясований не до кінця та потребує подальшого вивчення. Вимагає детальної уваги дослідження клініко-біологічного значення зміни плідності набору хромосом у патогенезі ГЛЛ.

Інтрахромосомальна ампліфікація хромосоми 21 (iAMP21), як маркерна перебудова при ГЛЛ, виділена в окрему цитогенетичну групу у 2003 році. Ця аномалія була виявлена випадково під час первинного скринінгу пацієнтів з В-ГЛЛ за допомогою того ж зонда для FISH-аналізу, який використовувався для виявлення химерного гена *ETV6/RUNX1*, що утворюється в результаті транслокації *t(12;21)(p13;q22)*. Найчастіше iAMP21 спостерігається у педіатричній практиці (2 % дитячих В-ГЛЛ) та характеризується поганим прогнозом перебігу хвороби: в 3 рази підвищується ризик розвитку рецидиву та в 2 рази – ризик летального результату [90].

Величезне значення в патогенезі ГЛЛ мають субмікроскопічні дефекти генів: мікроделеції та мікроісерції, а також точкові мутації генів. Багато з ушкоджених цими мутаціями генів грають ключову роль в диференціації лімфоїдних попередників (*PAX5*, *IKZF1*, *EBF1* і *LMO2*), регулюють клітинний цикл (*CDKN2A*, *CDKN2B*, *PTEN* і *RBI*), відповідають за внутрішньоклітинні сигнальні шляхи (*BTLA*, *CD200*, *TOX* і глюкокортикоїдний рецептор *NR3C1*), є регуляторами транскрипції та коактиваторами (*TBL1XR1*, *ETV6*, *ERG*). Часто такі «приховані» молекулярно-генетичні перебудови можна виявити в асоціації з іншими хромосомними абераціями, а також у складі комплексного каріотипу.

«Приховані» перебудови, які не можна виявити з допомогою методів класичної цитогенетики, також мають важливе прогностичне значення та можуть бути виявлені з допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження (FISH, ПЛР, мікрочипування, секвенування нового покоління) [91, 92].

1.4. Клональна еволюція при гострій лейкемії та її зв'язок з перебігом хвороби

Сучасне розуміння клональної еволюції та пухлинної прогресії дуже складне. Багато аспектів цієї проблеми недостатньо вивчені, включаючи різноманіття субклонів клітин у межах окремого випадку онкологічного захворювання та їх природу. Ці питання важливі не тільки для розуміння природи онкологічного процесу, але також є клінічно важливими з огляду на необхідність виділення популяцій клітин, відповідальних за рефрактерну та рецидивуючу хворобу, яка спричиняє значну смертність у пацієнтів. Нещодавно опубліковані дослідження показують, що еволюція лейкемії починається за багато років до того, як пацієнту фактично поставлять діагноз. Це багатоступеневий процес, що характеризується дарвінівською еволюцією з клональним відбором. Досі багато залишається невідомим щодо різних факторів, які впливають на цей шлях, яким рухаються клони клітин в системі кровотворення. Важливе значення також мають фактори навколишнього середовища, а також генетичні особливості кожного окремого пацієнта. Важливо пам'ятати, що траєкторія руху цих клонів не закінчується, коли пацієнти досягають повної (навіть молекулярної) ремісії. Залишкові, а також нові клони продовжують розвиватися таким же шляхом. Для вивчення популяційного різноманіття клітин і поступового розвитку онкологічного процесу застосовуються передові генетичні технології. Дослідження показали, що у окремих випадках лейкемії існує безліч популяцій клітин зі складною клональною архітектурою. Накопичення знань про мутації окремих генів дозволило дослідити клональне походження рецидиву [93-95]. Вперше для

опису еволюційних взаємозв'язків між популяціями клітин при встановленні діагнозу та під час рецидиву проведено загальногеномний мікроматричний аналіз числа копій ДНК у 61 дитини з ГЛЛ. Встановлено, що у 6 % хворих популяції клітин при встановленні діагнозу та під час рецидиву були генетично різними, у 8 % пацієнтів – ідентичними, а у 34 % хворих відбулась клональна еволюція. Важливо відмітити, що у 52 % пацієнтів популяції клітин під час рецидиву мали деякі, але не всі, копії ДНК, характерні для популяції клітин, виявлених при встановленні діагнозу [96].

Клональну архітектуру при лейкеміях можна дослідити за допомогою різних методів. Стандартний цитогенетичний метод (каріотипування) дозволяє дослідити клональну еволюцію лейкемічних клітин шляхом аналізу їх каріотипу на різних стадіях ГЛ: при встановленні діагнозу, під час ремісії та у випадку рецидиву, тоді як молекулярно-генетичні методи (FISH, ПЛР, секвенування) – шляхом аналізу геному лейкемічних клітин і його мутацій [97].

З допомогою класичного цитогенетичного методу встановлено, що транслокація $t(15;17)(q22;q21)$ та перебудови СВФ – транслокації $t(8;21)(q22;q22)$, $t(16;16)(p13;q22)$, інверсія $inv(16)(p13q22)$ є подіями ініціації лейкемії та можуть бути виявлені у пацієнтів ще задовго до встановлення діагнозу ГМЛ. Транслокація $t(15;17)(q22;q21)$ є основною аномалією при ГПЛ, тоді як +8 і -7 частіше виявляють в субклонах. Аналогічним чином, транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ і $t(16;16)(p13;q22)$ та інверсія $inv(16)(p13q22)$ є основними аномаліями при ГМЛ із змінами СВФ, тоді як +8, +13, +22, -X, -Y зазвичай спостерігають в субклонах. ГМЛ з перебудовами СВФ демонструють чіткі закономірності: +8 виявляють в асоціації, як і з $t(8;21)(q22;q22)$, так і з $t(16;16)(p13;q22)/inv(16)(p13q22)$, тоді як +13 і +22 виявляють переважно з $inv(16)(p13q22)$, а -X і -Y – в основному з $t(8;21)(q22;q22)$. У випадку рецидиву ГПЛ найчастіше виявляють трисомію 8 що свідчить про те, що +8, швидше за все, є вторинною зміною. Аналогічним чином, додаткові перебудови при ГМЛ з аномаліями СВФ (+8, +13, +22, -X, -Y) найчастіше спостерігають при рецидивах, тому їх також вважають вторинними перебудовами. Поява таких

додаткових аномалій при ГМЛ є вторинною подією, яка може свідчити про клональну еволюцію та прогресування хвороби [95, 97].

При ГЛЛ клональну еволюцію на цитогенетичному рівні найкраще прослідковувати у пацієнтів з Rh-позитивною лейкемією. Транслокацію $t(9;22)(q34;q11)$, як єдину перебудову, виявляють переважно при встановленні діагнозу, тоді як різного типу додаткові аномалії (-7, del(7q), +8, del(22q), +der(22)t(9;22) та інші) частіше спостерігають у субклонах або ж під час рецидиву ГЛЛ [98].

Щодо молекулярно-генетичних перебудов відомо, що перебудови генів *DNMT3A*, *TET2* є первинними змінами при ГМЛ, і це події ініціації лейкемії, тоді як мутації генів *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*, часто з'являються у субклонах і, отже, є вторинними аномаліями та свідчать про прогресування хвороби [94, 95, 97, 99]. Доведено, що у дітей подією ініціації ГЛЛ може бути утворення химерного гена *ETV6/RUNX1*, який часто виявляють ще пренатально [100]. Під час рецидиву ГЛЛ часто виявляють мутації генів *CREBBP* (20 % хворих з рецидивом ГЛЛ), *NT5C2*, *MSH6*, *NR3C1*, *SETD2*, *KDM6*, *MLL2*, *KRAS*, *NRAS*, *FLT3*, *PTPN11* та інших [101].

Таким чином, онкологічні процеси значною мірою є результатом поступового накопичення генетичних мутацій в одній популяції клітин. Рецидив лейкемії часто пов'язують з додаванням нових мутацій та еволюцією клітинних популяцій, що частково є наслідком хіміотерапії. Такі клітинні популяції характеризуються високим проліферативним індексом і геномною нестабільністю. Як наслідок відбувається прогресування хвороби з появою додаткових генетичних аномалій чи множинних змін каріотипу. Дослідження геномних змін і локалізації точок розриву, які приймають участь в їх утворенні, можуть вдосконалити наше розуміння процесів, які лежать в основі патогенетичних механізмів прогресії хвороби.

1.5. Висновки

1. Проблема індивідуалізації лікувальної тактики ГЛ в Україні, як і у світі, набуває щораз важливішого значення у зв'язку із ширшим застосуванням цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень для розробки нових діагностичних і прогностичних критеріїв з метою оцінки перебігу та модифікації терапії ГЛ.

2. Популяція клітин при ГЛ – генетично гетерогенна. Окремі варіанти та підтипи ГЛ характеризується наявністю різного типу структурних та/або кількісних хромосомних аномалій та молекулярно-генетичних перебудов. Така неоднорідність може мати вплив на успіх подальшого лікування та тривалість життя хворих. Для окреслення прогностичного значення змін різного типу необхідні подальші дослідження.

3. В процесі лікування як патологічний, так і нормальний клон клітин здатні еволюціонувати з набуттям нових генетичних змін, що може змінювати відповідь на терапію. Вплив деяких таких змін відомий, значення інших є предметом вивчення та обговорення.

4. Цитогенетичні дослідження потребують ширшого впровадження у практику діагностики та лікування хворих на ГЛ в Україні. З метою вдосконалення стандартів діагностики та моніторингу ГЛ необхідна співпраця між гематологами, цитогенетиками та молекулярними біологами.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір напрямку досліджень

Відповідно до мети та завдань даної роботи вибрано наступні напрямки досліджень:

- а) отримання препаратів метафазних хромосом такої якості, яка дозволяє провести аналіз каріотипу;
- б) виявлення хромосомних змін в клітинах кісткового мозку та/або периферичної крові;
- в) виявлення молекулярно-цитогенетичних змін в клітинах кісткового мозку та/або периферичної крові;
- г) вивчення динаміки цитогенетичних і молекулярно-цитогенетичних змін впродовж лікування ГЛ;
- д) виявлення та уточнення діагностичного та прогностичного значення виявлених цитогенетичних перебудов при різних варіантах і підтипах ГЛ.

2.2. Матеріал дослідження та загальна характеристика хворих

За період з 2009 р. до 2025 р. проведено цитогенетичне обстеження 237 хворим із змінами мієлограми та периферичної крові, які давали підставу запідозрити ГЛ. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічних відділеннях ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (зав.: д.м.н. Масляк З. В., Котлярчук К. Б.), КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (зав.: Шиманський В. І.) та відділенні гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги» (зав.: к.м.н. Кароль Ю. С.). Діагностика захворювання, визначення стану та лікування хворих проводилися у відділеннях та підрозділах

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (зав.: д.м.н. Масляк З. В., Котлярчук К. Б., Юрчишак І. М.), відділенні гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги» (зав.: к.м.н. Кароль Ю. С.) та гематологічному відділенні КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (зав.: Шиманський В. І.).

Діагноз ГЛ підтверджено у 215 хворих на основі результатів клінічного обстеження, гематологічного, цитологічного, цитохімічного, імунофенотипового та цитогенетичного дослідження периферичної крові та/або кісткового мозку. Варіанти та підтипи ГЛ виділяли згідно загальноприйнятих критеріїв [7, 8] відповідно до ФАБ-класифікації [1] та за імунофенотиповими ознаками злюкисних клітин, визначених за допомогою моноклональних антитіл (EGIL-класифікація) [2], а також з врахуванням вимог модифікованих класифікацій ВООЗ неоплазій гемопоетичної та лімфоїдної тканин (2016 р., 2022 р.), які передбачають ширше використання цитогенетичних і молекулярно-генетичних методів дослідження [3-5]. Однак в 15 із 215 пацієнтів з ГЛ проведені цитогенетичні дослідження (каріотип і FISH) були неінформативними. Серед них у 6 хворих діагностовано ГМЛ, в 9 – ГЛЛ. Згідно результатів вищезгаданих обстежень діагностовано інші гематоонкологічні захворювання у 22 пацієнтів, а саме: МДС (12 випадків), негоджкінські лімфоми (НГЛ) з лейкомізацією (7 випадків) та ХМЛ (3 випадки). Хворі ГЛ з неінформативним цитогенетичним дослідженням (15 випадків) та іншими гематоонкологічними захворюваннями (22 випадки) були виключені з групи, яка підлягала подальшому аналізу.

Таким чином було сформовано групу хворих, яка включила 200 випадків ГЛ. Серед них: 137 – ГМЛ, 57 – ГЛЛ та 6 – біфенотипової ГЛ. Хворих на ГМЛ розділено на варіанти за класифікацією ФАБ: М0 (9 пацієнтів), М1 (21), М2 (29), М3 (28), М4 (28), М5 (12), М6 (4 хворих). Не встановлено варіант ГМЛ у 6 випадках. У свою чергу, при ГЛЛ виділено В-клітинну (42 хворих) та Т-клітинну (15 пацієнтів) ГЛЛ. У 6 пацієнтів діагностовано біфенотипову ГЛ, яка

характеризувалася значущою коекспресією принципівих мієлоїдних та В-лімфоїдних маркерів в одній популяції бластів.

Обстежена група налічувала 90 жінок і 110 чоловіків (співвідношення 1:1,2) віком від 18 до 85 років. Середній вік хворих на момент обстеження становив $(46,1 \pm 1,2)$ років, причому при ГМЛ цей показник був $(50,8 \pm 1,3)$ років, при ГЛЛ – $(34,7 \pm 1,9)$ років, при біфенотиповій ГЛ – $(45,1 \pm 8,2)$ років. Розподіл хворих за віком і статтю представлено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ГЛ за віком і статтю

| Діагноз | Стать | Вік на час обстеження (років) | | | | | | | Всього |
|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|--------|
| | | <20 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | ≥70 | |
| ГМЛ | жін. | 0 | 7 | 8 | 15 | 9 | 16 | 4 | 59 |
| | чол. | 3 | 6 | 11 | 15 | 16 | 18 | 9 | 78 |
| ГЛЛ | жін. | 1 | 12 | 7 | 5 | 3 | 0 | 1 | 29 |
| | чол. | 5 | 7 | 8 | 2 | 3 | 2 | 1 | 28 |
| Біфенотипова ГЛ | жін. | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | чол. | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| Всього | жін. | 1 | 19 | 15 | 20 | 14 | 16 | 5 | 90 |
| | чол. | 8 | 15 | 19 | 17 | 20 | 21 | 10 | 110 |

На час первинного обстеження вперше діагностовано ГМЛ у 127 хворих, ГЛЛ – у 33 пацієнтів, біфенотипову ГЛ – у 5 випадках. Рецидив захворювання констатовано у 8 хворих на ГМЛ, 18 – пацієнтів з ГЛЛ та 1 хворого – з біфенотиповою ГЛ. Ще 2 та 6 пацієнтів на час первинного обстеження перебували у повній клініко-гематологічній ремісії по ГМЛ та ГЛЛ, відповідно. У 17 випадках цитогенетичні дослідження були проведені у динаміці на різних етапах лікування ГЛ: при встановленні діагнозу, у випадку рецидиву лейкемії

та під час ремісії (5 випадків ГМЛ, 10 випадків ГЛЛ та 2 випадки біфенотипової ГЛ).

Матеріалом служили субстратні клітини кісткового мозку або периферичної крові (останні – за наявності кількості бластів вище за 20 %), які отримували під час діагностичної стернальної пункції або венепункції. Цитогенетичне дослідження проводилось 1 раз у 183 хворих, в динаміці від 2 до 6 разів – у 17 хворих. В загальному було виконано 385 цитогенетичних досліджень субстратних клітин, з яких 214 досліджень виконані класичним цитогенетичним методом каріотипування та 171 – методом FISH.

2.3. Методи дослідження

Хворим проведено повне клінічно-лабораторне дослідження, яке включало об'єктивне та інструментальне обстеження (рентгенологічне, ультразвукове, за необхідності – комп'ютерну томографію), гемограму, цитологічне дослідження (за показами цитологічне дослідження спинномозкової рідини), імунофенотипування та спеціальні цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні дослідження, які повністю зроблені нами та є предметом аналізу даної роботи. Усі дослідження в роботі проведені за інформованою згодою пацієнтів з дотриманням вимог біоетики (висновок засідання Комісії з питань етики при ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» від 30 січня 2025 р., протокол № 01/04).

2.3.1. Загальні клініко-лабораторні дослідження

На цитогенетичне дослідження скеровувались пацієнти, у яких ГЛ було запідозрено або діагностовано на підставі результатів клінічних та гематологічних обстежень.

З результатів клінічного обстеження нами використано анамнестичні дані про час початку захворювання, тривалість та інтенсивність попереднього лікування, розміри печінки та селезінки, наявність збільшених лімфовузлів, позалекемічних уражень органів, родинний онкоанамнез.

Гематологічні дослідження склалися з повного аналізу крові (рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарна формула), підрахунку абсолютної кількості тромбоцитів і відносної кількості ретикулоцитів, стерильної пункції з цитологічним аналізом і підрахунком мієлограми, цитохімічного та імунофенотипового дослідження клітин крові та кісткового мозку.

2.3.2. Стандартне цитогенетичне дослідження (каріотипування)

Стандартне цитогенетичне дослідження (каріотипування) проводили за загальноприйнятими методиками [102-108]. Зразки лейкемічних клітин від хворих отримували шляхом аспіраційної біопсії кісткового мозку. Якщо ж одержати клітини кісткового мозку не вдавалось, то аналізували клітини периферичної крові (за наявності кількості бластів вище за 20 %), отримані під час венепункції. Матеріал забирали у стерильні гепаринізовані пробірки Venofafe (Terumo, Бельгія) із додаванням поживного середовища RPMI 1640 (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США). Частину клітин піддавали безпосередній обробці, решту культивували *in vitro* протягом 24-48 годин у культуральних флаконах Sarstedt (Німеччина) при температурі 37 °C. Культиваційна суміш складалась із середовища RPMI 1640 (5 мл) та телячої ембріональної сироватки (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США) (1 мл). Матеріал додавали в кількості 0,25-1 мл залежно від клітинності та кількості бластів.

Обробка клітин включала три етапи:

1. Затримка клітин на стадії метафази розчином колхіцину (ICN Biomedicals Inc, США) в кількості 50 мкл на культуру клітин. Інкубування в

термостаті при температурі 37 °С протягом 30 хвилин. Центрифугування протягом 10 хвилин.

2. Обробка гіпотонічним розчином (0,55 М КСІ) протягом 40 хвилин при температурі 37 °С. Центрифугування протягом 10 хвилин.

3. Трикратне промивання матеріалу фіксатором (суміш 96 % метанолу з оцтовою кислотою у співвідношенні 3:1). Суспензію зберігали в морозильній камері при температурі -18 °С.

Препарати метафазних хромосом готували за стандартною методикою із наступним диференційним фарбуванням за Wright або Giemsa [109]. Суспензію зафіксованих клітин наносили на знежирене охолоджене вологе предметне скло, яке потім проводили через полум'я пальника. Після випалювання фіксатора препарати висушували при кімнатній температурі, а потім витримували 20 хвилин при температурі 90 °С.

Для фарбування препарати обробляли 0,1 М розчином хлоридної кислоти НСІ протягом 2-5 секунд, прополіскували проточною водою та висушували. Після висихання препарати інкубували 20 хвилин в розчині $2 \times \text{SSC}$ при температурі 65 °С. Після повторного прополіскування проточною водою та висушування препарати зафарбовували сумішшю фарби Wright (Sigma) або Giemsa (Abscam) із фосфатним буфером рН 6,8 у співвідношенні 1:3 протягом 3 хвилин, прополіскували проточною водою та висушували.

Забарвлені препарати аналізували при збільшенні $\times 1000$ під світловим мікроскопом Olympus BX41 (Olympus, Японія) у лабораторії імунології та генетики неоплазій крові ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (зав. лаб. – к.м.н., с.н.с. Шалай О. О., свідоцтво про атестацію лабораторії № РЛ 050/24, чинне до 11 серпня 2029 року) з використанням системи для хромосомного аналізу CytoVision (Applied Imaging, Великобританія). Проводили аналіз не менше 20 метафазних пластинок. Роздільна здатність аналізу становила 200-500 сегментів на гаплоїдний набір. При аналізі та описі каріотипу дотримувались критеріїв цитогенетичної

номенклатури International System for Human Cytogenetic Nomenclature – ISCN, 2024 [110].

2.3.3. Молекулярно-цитогенетичні методи (флуоресцентна *in situ* гібридизація – FISH)

Підготовку препаратів і процедуру гібридизації здійснювали за загальноприйнятими методиками [111] з урахуванням рекомендацій виробника мітки. Зафіксовану суспензію клітин кісткового мозку або периферичної крові наносили на знежирене предметне скло. За допомогою фазово-контрастної мікроскопії оцінювали якість матеріалу та концентрацію клітин. Після цього проводили зневоднення препаратів в серії розчинів етанолу (70 %, 85 % і 100 %) по 2 хвилини в кожному при кімнатній температурі та наносили попередньо нагріту до температури 37 °С мітку. Коденатурацію ДНК субстратних клітин і мітки проводили при температурі 75 °С протягом 2 хвилин. Препарати піддавали гібридизації в термостаті при температурі 37 °С протягом 20 годин. Відмивання препаратів проводили наступного дня в розчині 0,4 SSC (рН 7,0) при температурі 72 °С протягом 2 хвилин, 2 × SSC з додаванням 0,05 % Tween 20 (рН 7,0) при кімнатній температурі протягом 1 хвилини. Далі препарати висушували, додавали 10 мкл DAPI в концентрації 0,05 мкг/мл і накривали покривним склом.

У роботі використано наступні мітки – AML1/ETO Translocation, Dual Fusion Probe (Cytocell aquarius, Великобританія); PML/RARA Translocation, Dual Fusion Probe (Cytocell aquarius, Великобританія); CBFB/MYH11 Translocation, Dual Fusion Probe (Cytocell aquarius, Великобританія); BCR/ABL Translocation, Dual Fusion Probe (Cytocell aquarius, Великобританія); MLL Breakapart Probe (Cytocell aquarius, Великобританія); P53 Deletion Probe (Cytocell aquarius, Великобританія) (табл. 2.2).

Для детекції фузійного гена *RUNX1/RUNX1T1 (AML1/ETO)* використано мітку AML1/ETO Translocation, Dual Fusion (DF) Probe. Ефект гібридизації з

міткою AML1/ETO DF Probe у нормальній клітині проявляється у вигляді двох зелених (ген *RUNX1T1 (ETO)*) на нормальних копіях хромосоми 8 і двох червоних (ген *RUNX1 (AML1)*) на нормальних копіях хромосоми 21 сигналів. В клітині з транслокацією $t(8;21)(q21.3;q22.12)$ візуалізують два колокалізаційні (фузійні) сигнали жовтого кольору, які знаходяться на похідних хромосом 8 (ген *RUNX1T1/RUNX1 (ETO/AML1)*) і 21 (ген *RUNX1/RUNX1T1 (AML1/ETO)*), один зелений сигнал, який знаходиться на нормальній хромосомі 8 (*RUNX1T1 (ETO)*) та один червоний сигнал, який знаходиться на нормальній хромосомі 21 (ген *RUNX1 (AML1)*).

Для детекції химерного гена *PML/RARA* використано мітку PML/RARA Translocation, Dual Fusion (DF) Probe. Ефект гібридизації з міткою PML/RARA DF Probe у нормальній клітині проявляється у вигляді двох червоних (ген *PML* на нормальних копіях хромосоми 15) і двох зелених (ген *RARA* на нормальних копіях хромосоми 17) сигналів. В клітині з транслокацією $t(15;17)(q24.1;q21)$ візуалізують два колокалізаційні (фузійні) сигнали жовтого кольору, які знаходяться на похідних хромосом 15 (ген *PML/RARA*) і 17 (ген *RARA/PML*), один червоний сигнал, який знаходиться на нормальній хромосомі 15 (ген *PML*) та один зелений сигнал, що знаходиться на нормальній хромосомі 17 (ген *RARA*).

Для детекції фузійного гена *CBFB/MYH11* використано мітку CBFB/MYH11 Translocation, Dual Fusion (DF) Probe. Ефект гібридизації з міткою CBFB/MYH11 DF Probe у нормальній клітині проявляється у вигляді двох червоних (ген *CBFB* на довгих плечах нормальних копій хромосоми 16) і двох зелених (ген *MYH11* на коротких плечах нормальних копій хромосоми 16) сигналів. В клітині з інверсією $inv(16)(p13q22)$ візуалізують два колокалізаційні (фузійні) сигнали жовтого кольору, які знаходяться на інвертованій хромосомі 16 (гени *CBFB/MYH11* і *MYH11/CBFB*), один червоний сигнал, який знаходиться на довгому плечі нормальної хромосоми 16 (ген *CBFB*) та один зелений сигнал, який знаходиться на короткому плечі нормальної хромосоми 16 (ген *MYH11*). В клітині з транслокацією $t(16;16)(p13;q22)$ візуалізують

аналогічну колокалізаційну картину: два фузійні (змішані) сигнали жовтого кольору (гени *CBFB/MYH11* і *MYH11/CBFB*), один червоний сигнал (ген *CBFB*) та один зелений сигнал (ген *MYH11*), які знаходяться на перебудованих копіях хромосоми 16.

Для детекції химерного гена *BCR/ABL1* використано мітку BCR/ABL Translocation, Dual Fusion (DF) Probe. Ефект гібридизації з міткою BCR/ABL DF Probe у нормальній клітині проявляється у вигляді двох червоних (ген *ABL1* на нормальних копіях хромосоми 9) і двох зелених (ген *BCR* на нормальних копіях хромосоми 22) сигналів. В клітині з транслокацією $t(9;22)(q34;q11)$ візуалізують два колокалізаційні (фузійні) сигнали жовтого кольору, які знаходяться на похідних хромосом 9 (ген *ABL1/BCR*) і 22 (ген *BCR/ABL1*), один червоний сигнал, який знаходиться на нормальній хромосомі 9 (ген *ABL1*) та один зелений сигнал, який знаходиться на нормальній хромосомі 22 (ген *BCR*).

Для детекції перебудов $11q23/KMT2A$ (*MLL*) використано мітку MLL Breakapart Probe. Ефект гібридизації з міткою MLL Breakapart Probe у нормальній клітині проявляється у вигляді двох жовтих сигналів, які утворюються в результаті накладання двох червоних (більш теломерна ділянка локуса 11q23.3 з геном *KMT2A (MLL)*) і двох зелених (більш центромерна ділянка локуса 11q23.3 з генами *CD3G* і *UBE4A*) сигналів. В клітині з транслокацією, яка зачіпає $11q23/KMT2A$, візуалізують один зелений сигнал, який знаходиться на похідній хромосомі 11 (гени *CD3G*, *UBE4A*), один червоний сигнал (ген *KMT2A (MLL)*), який знаходиться на будь-якій іншій похідній хромосомі, задіяній в транслокації, та один жовтий сигнал, який утворюється внаслідок накладання одного червоного та одного зеленого сигналів на нормальній копії хромосоми 11.

Для детекції делеції гена *P53 (TP53)* використовували мітку P53 Deletion Probe. Ефект гібридизації з міткою P53 Deletion Probe у нормальній клітині проявляється у вигляді двох червоних (ген *P53* на коротких плечах нормальних копій хромосоми 17) і двох зелених (центромерні ділянки (D17Z1) двох копій хромосоми 17) сигналів. В клітині з делецією $del(17p)$ візуалізують два зелених

(центромерні ділянки (D17Z1) двох копій хромосоми 17) та один червоний сигнал (нормальна копія хромосоми 17). Один червоний сигнал втрачається у зв'язку з делецією гена *P53* (*TP53*).

Аналіз препаратів і мікрофотографування проводилися на флуоресцентному мікроскопі Olympus BX41 (Olympus, Японія) з відповідним набором світлофільтрів при збільшенні $\times 1000$ за допомогою системи для аналізу CytoVision (Applied Imaging, Великобританія). Для підрахунку відсотка клітин з досліджуваною перебудовою оцінювали не менше 400 інтерфазних ядер, у випадку повної цитогенетичної ремісії – не менше 600. Всі дослідження методом FISH виконано у лабораторії імунології та генетики неоплазій крові ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (зав. лаб. – к.м.н., с.н.с. Шалай О. О., свідоцтво про атестацію лабораторії № РЛ 050/24, чинне до 11 серпня 2029 року). При аналізі та описі результатів FISH дотримувались критеріїв ISCN, 2024 [110].

Детальну характеристику точкових і центромерних міток, використаних в роботі, подано в таблиці 2.2.

2.3.4. Статистичні методи

Статистичну обробку результатів цитогенетичного аналізу виконали за допомогою пакетів прикладних програм IBM SPSS Statistics Version 28 (IBM, USA). Кількісні результати досліджень аналізували методами описової статистики з визначенням статистичних параметрів вибірок. Функцію загального кумулятивного виживання – overall survival (OS) з першого діагнозу до смерті з будь-якої причини розраховували методом Каплан-Майєра. Порівняння виживання між двома групами здійснювали за допомогою тесту log-rank. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні достовірності не менше 95 % ($p < 0,05$).

Точкові та центромерні мітки, використані для флуоресцентної *in situ* гібридизації

| Мітка | Виробник | Досліджувана зміна | Локуси, з якими гібридизується мітка | Гібридизація | |
|---|---|---|---|--------------|---------------------|
| | | | | в нормі | при наявності зміни |
| RU-LPH 026 AML1/ETO Translocation, Dual Fusion Probe | Cytocell aquarius (Велико- британія) | Транслокація t(8;21)(q21.3;q22.12) | 8q21.3 (ген <i>RUNX1T1 (ETO)</i>) – зелений сигнал, 21q22.12 (ген <i>RUNX1 (AML1)</i>) – червоний сигнал | 2R2G | 2Y1R1G |
| RU-LPH 023 PML/RARA Translocation, Dual Fusion Probe | Cytocell aquarius (Велико- британія) | Транслокація t(15;17)(q24.1;q21) | 15q24.1 (ген <i>PML</i>) – червоний сигнал, 17q21 (ген <i>RARA</i>) – зелений сигнал | 2R2G | 2Y1R1G |
| RU-LPH 022 CBFB/MYH11 Translocation, Dual Fusion Probe | Cytocell aquarius (Велико- британія) | Транслокація t(16;16)(p13;q22), Інверсія inv(16)(p13q22) | 16p13 (ген <i>MYH11</i>) – зелений сигнал, 16q22 (ген <i>CBFB</i>) – червоний сигнал | 2R2G | 2Y1R1G |

Точкові та центромерні мітки, використані для флуоресцентної *in situ* гібридизації

| Мітка | Виробник | Досліджувана зміна | Локуси, з якими гібридизується мітка | Гібридизація | |
|--|---|----------------------------------|---|--------------|---------------------|
| | | | | в нормі | при наявності зміни |
| RU-LPH 007 BCR/ABL Translocation, Dual Fusion Probe | Cytocell aquarius (Велико- британія) | Транслокація t(9;22)(q34;q11) | 9q34 (ген <i>ABL1</i>) – червоний сигнал, 22q11 (ген <i>BCR</i>) – зелений сигнал | 2R2G | 2Y1R1G |
| LPH 013 MLL Breakapart Probe | Cytocell aquarius (Велико- британія) | Транслокація t(11;v)(q23.3;v) | 11q23.3 (ген <i>MLL (KMT2A)</i>) – червоний сигнал, 11q23.3 (гени <i>CD3G, UBE4A</i>) – зелений сигнал | 2Y | 1R1G1Y |
| LPH 017 P53 Deletion Probe | Cytocell aquarius (Велико- британія) | Делеція del(17p) | 17p13.1 (ген <i>P53 (TP53)</i>) – червоний сигнал, 17p11.1-q11.1 (<i>D17Z1</i>) – зелений сигнал | 2R2G | 1R2G |

РОЗДІЛ 3

ХРОМОСОМНІ ПЕРЕБУДОВИ ЛЕЙКЕМІЧНИХ КЛІТИН ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

3.1. Результати первинних цитогенетичних досліджень при ГМЛ

Первинні (початкові) цитогенетичні дослідження (аналіз каріотипу та FISH) лейкемічних клітин виконано у 137 пацієнтів з ГМЛ. Загалом первинно було проведено 131 цитогенетичне (аналіз каріотипу) та 93 молекулярно-цитогенетичних дослідження (FISH) бластних клітин на різних етапах перебігу ГЛЛ: при встановленні діагнозу (127 хворих), у випадку рецидиву (8 хворих) та під час ремісії хвороби (2 хворих). Результати проведених цитогенетичних досліджень представлено у таблиці 3.1.

Дослідна група включила 137 хворих на ГМЛ (табл. 3.1). Однак усі пацієнти, які на момент первинного цитогенетичного дослідження перебували у ремісії, були виключені із загальної когорти хворих і відокремлені в окрему підгрупу. Таким чином, сформовано 2 підгрупи пацієнтів: 1) хворі, які перебували у гострій стадії захворювання (135 випадків, № № 1-135); 2) хворі, які перебували у ремісії (2 випадки, № № 136, 137).

У першій підгрупі, яка включила 135 пацієнтів з ГМЛ, що перебували у гострій стадії захворювання, стандартним цитогенетичним методом каріотипування встановлено наявність комплексного каріотипу з множинних кількісними та/або структурними змінами (≥ 3) у 22 хворих (№ № 1-22), двох перебудов у каріотипі – в 12 пацієнтів (№ № 23-34) та однієї перебудови – у 37 хворих (№ № 35-71). Серед 22 пацієнтів з множинними аномаліями каріотипу: у 10 хворих (№ № 1-10) виявлено моносомний каріотип, тобто відсутності двох чи більшої кількості автосом або ж відсутність однієї автосоми у поєднанні хоча б з однією структурною перебудовою. Таким чином, у 71 (53 %) (№ № 1-71) із 135 обстежених хворих спостерігали цитогенетично видимі хромосомні перебудови різного характеру.

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГМЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГМЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|----------------|-----|--|-------------------------------------|
| 1 | Ч | M4 | 48 | 36~43,Y,-X,-13,-14,-15,-16,-17,-18,-19,-20,-21,-22[cp10]/46,XY[12] | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 2 | Ч | M1 | 76 | 40~45,X,-Y,-3,der(3),-4,-5,-7,der(15)t(15;17)(p11;q12), add(16)(q12),-16,-17,-20,+mar,+r[cp22]/46,XY[3] | Не проводили |
| 3 | Ч | Не встановлено | 67 | 43~45,XY,-5,-7,-13,-22,+mar[17]/46,XY[3] | Не проводили |
| 4 | Ж | M5 | 46 | 43~46,XX,-5,-8,-10,+11,-16,-17,-17,+1~4mar[cp20] | Не проводили |
| 5 | Ч | M6 | 52 | 44~45,XY,-4,-5,-5,-6,-7,-9,-9,-10,-15,-22,+1~8mar[cp27] | Не проводили |
| 6 | Ч | M2 | 56 | 45,XY,add(2)(q36),der(10)t(10;18)(p12;q12),-18[13]/ 45,XY,-7,der(12)t(12;18)(p12;q12),der(14)t(7;14)(q11;q21)[7] | <i>RUNX1/</i> <i>RUNX1T1</i> (-) |
| 7 | Ч | M2 | 85 | 45,XY,-5,del(6)(q13),add(12)(p13),del(13)(q12q22),-16,+mar[13]/ 46,XY[12] | <i>RUNX1/</i> <i>RUNX1T1</i> (-) |
| 8 | Ж | M1 | 55 | 45,XX,del(3)(p12),del(6)(q21),-10,-12,+mar[6]/ 46,XX,del(3)(p12),del(6)(q21),-12,+mar[9]/ 47,XX,del(3)(p12),del(6)(q21),-12,+20,+mar[3]/46,XX[2] | Не проводили |
| 9 | Ч | M3 | 72 | 45,XY,-5,-19,+mar[4]/46,XY[16] | <i>PML/RARA</i> (-) |
| 10 | Ч | Не встановлено | 54 | 43~59,XY,+Y,+1,+2,-3,-5,+6,+7,+8,-11,-12,+13,+16,+18,+18,+19,+20, +22,+marx1~4,+1~2dmin[cp20] | Не проводили |
| 11 | Ж | M3 | 83 | 46~49,XX,+5,del(5)(q11q22),del(6)(q15q23),+8,+1~3mar[cp14]/ 47,XX,+5,del(5)(q11q22)[5]/46,XX[1] | <i>PML/RARA</i> (-) |
| 12 | Ж | M6 | 33 | 50~57,XX,+X,+1,+2,+3,+6,+13,+14,+18,+19,+21,+1~3mar[18]/46,XX[2] | Не проводили |
| 13 | Ч | M5 | 70 | 46~57,XY,+Y,+1,+5,+6,+8,+9,+11,+12,+mar1x1~2,+mar2,+mar3, +mar4[cp20] | Не проводили |

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГМЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГМЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|----------------|-----|--|---|
| 14 | Ж | M2 | 41 | 48~51,XX,del(9)(q22),der(21)t(8;21)(q22;q22)×1~2,+1~5mar[cp20] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (78 %) |
| 15 | Ж | M5 | 28 | 50,XX,+4,+8,+20,+mar[30] | Не проводили |
| 16 | Ч | M1 | 36 | 48~50,XY,+2,+8,+16,+mar[cp20]/46,XY[3] | Не проводили |
| 17 | Ж | Не встановлено | 48 | 46~50,X,-X,-5,+8,-20,-21,-22,+marx1~5,+r[cp20] | Не проводили |
| 18 | Ч | M1 | 34 | 49,XY,+7,+13,+16[3]/46,XY[19] | Не проводили |
| 19 | Ж | M5 | 77 | 49,XX,t(1;4)(p32;q35),add(7)(q32),+mar1,+mar2,+mar3[20] | Не проводили |
| 20 | Ж | M3 | 43 | 48,XX,+8,+8,t(15;17)(q22;q21)[19]/46,XX[1] | <i>PML/RARA</i> (77 %) |
| 21 | Ч | M0 | 71 | 47,XY,+6,-8,+mar[12]/46,XY[8] | Не проводили |
| 22 | Ч | M4 | 64 | 46,XY,r(3)(p26q29),-5,t(11;?)(q23;?),+mar[17]/46,XY[7] | <i>CBFB/MYH11</i> (-); перебудова гена <i>KMT2A</i> (50 %) |
| 23 | Ч | M0 | 59 | 48,XY,+13,+13[14]/46,XY[15] | Не проводили |
| 24 | Ч | Не встановлено | 50 | 48,XY,+8,+15[13]/46,XY[7] | Не проводили |
| 25 | Ж | M4 | 31 | 47,XX,+10,inv(16)(p13q22)[20] | <i>CBFB/MYH11</i> (35 %) |
| 26 | Ж | M4 | 69 | 47,XX,+5,del(5)(q31q35)[5]/46,XX,del(5)(q31q35)[15] | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 27 | Ч | M1 | 54 | 46,XY,t(3;4)(q27;q35),t(9;21)(p12;p11)[6]/46,XY[14] | Не проводили |
| 28 | Ж | M2 | 62 | 46,XX,del(3)(q21q26),t(9;11)(p21;q23)[21]/46,XX[1] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-); перебудова гена <i>KMT2A</i> (91 %) |
| 29 | Ж | M6 | 52 | 46,XX,del(5)(p13),add(14)(p13)[5]/46,XX[15] | Не проводили |

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГМЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГМЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|-----|---|---|
| 30 | Ч | M2 | 69 | 45,XY,t(8;21)(q22;q22),-20[14]/46,XY[6] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (53 %) |
| 31 | Ч | M1 | 57 | 45,X,-Y,t(3;8)(q13;q24)[20] | Не проводили |
| 32 | Ч | M2 | 28 | 45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[21] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (92 %) |
| 33 | Ч | M2 | 39 | 45,X,-Y, t(8;21)(q22;q22)[14]/46,XY[6] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (48 %) |
| 34 | Ч | M2 | 60 | 45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[13]/46,XY[14] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (58 %) |
| 35 | Ж | M4 | 28 | 47,XX,+8[2]/46,XX[31] | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 36 | Ч | M5 | 54 | 47,XY,+8[2]/46,XY[19] | Не проводили |
| 37 | Ж | M1 | 58 | 47,XX,+8[7]/46,XX[13] | Не проводили |
| 38 | Ч | M0 | 37 | 47,XY,+8[20] | Не проводили |
| 39 | Ж | M2 | 49 | 47,XX,+21[14]/46,XX[6] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| 40 | Ч | M4 | 29 | 47,XY,+mar[4]/46,XY[25] | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 41 | Ч | M4 | 37 | 46,XY,t(9;11)(p21;q23)[21] | <i>CBFB/MYH11</i> (-); перебудова гена <i>KMT2A</i> (88 %) |
| 42 | Ч | M1 | 74 | 46,XY,dup(1)(q21q32)[15]/46,XY[6] | Не проводили |
| 43 | Ж | M2 | 69 | 46,XX,inv(3)(q21q26)[10]/46,XX[12] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| 44 | Ч | M2 | 40 | 46,XY,inv(3)(q21q26)[20] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| 45 | Ж | M1 | 22 | 46,XX,add(7)(q31)[20] | Не проводили |
| 46 | Ч | M2 | 34 | 46,XY,t(8;21)(q22;q22)[16]/46,XY[7] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (50 %) |
| 47 | Ч | M2 | 39 | 46,XY,t(8;21)(q22;q22)[18]/46,XY[2] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (50 %) |
| 48 | Ч | M2 | 29 | 46,XY,t(8;21)(q22;q22)[11]/46,XY[10] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (84 %) |
| 49 | Ч | M2 | 27 | 46,XY,del(9)(q22)[18]/46,XY[2] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| 50 | Ч | M1 | 43 | 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[14]/46,XY[6] | <i>BCR/ABL1</i> (50 %) |
| 51 | Ж | M1 | 66 | 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[18]/XX[2] | <i>BCR/ABL1</i> (78 %) |

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГМЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГМЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|-----|---------------------------------------|---|
| 52 | Ж | M1 | 39 | 46,XX,t(10;11)(p12;q23)[14]/46,XX[8] | Перебудова гена <i>KMT2A</i> (50 %) |
| 53 | Ж | M5 | 51 | 46,XX,del(11)(q23)[10]/46,XX[10] | Не проводили |
| 54 | Ч | M3 | 23 | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[10]/46,XY[10] | <i>PML/RARA</i> (93 %) |
| 55 | Ж | M3 | 32 | 46,XX,t(15;17)(q22;q21)[10]/46,XX[10] | <i>PML/RARA</i> (86 %) |
| 56 | Ч | M3 | 34 | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[19]/46,XY[1] | <i>PML/RARA</i> (90 %) |
| 57 | Ж | M3 | 24 | 46,XX,t(15;17)(q22;q21)[14]/46,XX[7] | <i>PML/RARA</i> (89 %) |
| 58 | Ч | M3 | 51 | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[8]/46,XY[14] | <i>PML/RARA</i> (72 %) |
| 59 | Ч | M3 | 43 | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[12]/46,XY[8] | <i>PML/RARA</i> (83 %) |
| 60 | Ч | M3 | 69 | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[4]/46,XY[16] | <i>PML/RARA</i> (79 %) |
| 61 | Ч | M3 | 18 | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[20] | <i>PML/RARA</i> (87 %) |
| 62 | Ч | M3 | 48 | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[20] | <i>PML/RARA</i> (88 %) |
| 63 | Ч | M4 | 41 | 46,XY,inv(16)(p13q22)[5]/46,XY[15] | <i>CBFB/MYH11</i> (71 %) |
| 64 | Ч | M4 | 68 | 46,XY,add(16)(q24)[20] | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 65 | Ч | M0 | 57 | 46,XY,del(16)(q22)[15]/46,XY[6] | Не проводили |
| 66 | Ж | M1 | 55 | 46,XX,del(17)(p11)[8]/46,XX[12] | Делеція гена <i>TP53</i> (66 %) |
| 67 | Ж | M4 | 41 | 46,XX,del(17)(p11)[5]/46,XX[15] | <i>CBFB/MYH11</i> (-); делеція гена <i>TP53</i> (40 %) |
| 68 | Ж | M0 | 46 | 45,XX,-3[13]/46,XX[7] | Не проводили |
| 69 | Ж | M4 | 47 | 45,XX,-7[18]/46,XX[13] | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 70 | Ч | M5 | 65 | 45,XY,-7[15]/46,XY[6] | Не проводили |
| 71 | Ж | M4 | 74 | 45,XX,-7[20] | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 72 | Ч | M3 | 18 | 46,XY[20] | <i>PML/RARA</i> (97 %) |
| 73 | Ж | M3 | 60 | 46,XX[22] | <i>PML/RARA</i> (34 %) |

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГМЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГМЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|---------|-------|--------------------------------|-------|-------------------|-----------------------------|
| 74 | Ж | М4 | 48 | 46,XX[20] | <i>CBFB/MYH11</i> (76 %) |
| 75 | Ч | М2 | 44 | Відсутні метафази | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (84 %) |
| 76 | Ж | М3 | 67 | Відсутні метафази | <i>PML/RARA</i> (51 %) |
| 77 | Ж | М3 | 63 | Відсутні метафази | <i>PML/RARA</i> (88 %) |
| 78 | Ж | М3 | 40 | Відсутні метафази | <i>PML/RARA</i> (82 %) |
| 79 | Ч | М3 | 25 | Відсутні метафази | <i>PML/RARA</i> (100 %) |
| 80 | Ч | М4 | 40 | Відсутні метафази | <i>CBFB/MYH11</i> (58 %) |
| 81-93 | Ч/Ж | М2 | 23-69 | 46,XY або 46,XX | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| 94-102 | Ч/Ж | М3 | 19-72 | 46,XY або 46,XX | <i>PML/RARA</i> (-) |
| 103-116 | Ч/Ж | М4 | 26-80 | 46,XY або 46,XX | <i>CBFB/MYH11</i> (-) |
| 117-135 | Ч/Ж | М0, М1, М5, М6, не встановлено | 34-70 | 46,XY або 46,XX | Не проводили |
| 136 | Ч | М5 | 42 | 46,XY[20] | Не проводили |
| 137 | Ж | М3 | 33 | 46,XX[20] | <i>PML/RARA</i> (-) |

Зазвичай при каріотипування клітин кісткового мозку хворих на ГМЛ, крім аномального клону клітин, переважно також було виявлено і клон клітин з нормальним каріотипом, причому відмічено взємозв'язок відсотка аномальних клітин з відсотком бластів у кістковому мозку. При дослідженні клітин периферичної крові такого взаємозв'язку виявлено не було.

Молекулярно-цитогенетичний метод FISH-дослідження для виявлення фузійного гена *RUNX1/RUNX1T1* проведено на інтерфазних ядрах 29 пацієнтів (№ № 6, 7, 14, 28, 30, 32-34, 39, 43, 44, 46-49, 75, 81-93), серед яких не було таких, що перебували у ремісії. Наявність химерного гена *RUNX1/RUNX1T1* підтверджено у 9 хворих (№ № 14, 30, 32-34, 46-48, 75), тоді як у 20 пацієнтів (№ № 6, 7, 28, 39, 43, 44, 49, 81-93) – спростовано. У хворого № 75 наявність химерного гена *RUNX1/RUNX1T1* підтверджено лише дослідженням FISH, оскільки проаналізувати весь каріотип не вдалось через відсутність у дослідженому матеріалі придатних для аналізу метафазних пластинок.

FISH-дослідження для виявлення фузійного гена *PML/RARA* проведено на інтерфазних ядрах 28 пацієнтів (№ № 9, 11, 20, 54-62, 72, 73, 76-79, 94-102, 137), серед яких у ремісії перебувала одна хвора (№ 137). Наявність химерного гена *PML/RARA* підтверджено у 16 хворих (№ № 20, 54-62, 72, 73, 76-79), тоді як у 12 пацієнтів (№ № 9, 11, 94-102, 137) – спростовано. У 4 хворих (№ № 76-79) наявність химерного гена *PML/RARA* підтверджено лише дослідженням FISH, оскільки отримати придатні для аналізу метафази та проаналізувати весь каріотип не вдалось.

Виявлення фузійного гена *CBFB/MYH11* методом FISH проведено на інтерфазних ядрах 28 пацієнтів (№ № 1, 22, 25, 26, 35, 40, 41, 63, 64, 67, 69, 71, 74, 80, 103-116), серед яких не було таких, що перебували у ремісії. Наявність химерного гена *CBFB/MYH11* підтверджено у 4 пацієнтів (№ № 25, 63, 74, 80), тоді як у 24 хворих (№ № 1, 22, 26, 35, 40, 41, 64, 67, 69, 71, 103-116) – спростовано. У хворого № 80 наявність фузійного гена *CBFB/MYH11* було підтверджено лише дослідженням FISH, оскільки проаналізувати весь каріотип не вдалось через відсутність придатних для аналізу метафазних пластинок.

Також методом FISH було підтверджено наявність перебудов 11q23/*KMT2A* у 4 пацієнтів (№ № 22, 28, 41, 52), химерного гена *BCR/ABL1*, утвореного в результаті транслокації t(9;22)(q34;q11), – у 2 хворих (№ № 50, 51) і делеції del(17p)/*TP53* – у 2 пацієнтів (№ № 66, 67), в яких при каріотипуванні були виявлені відповідні цитогенетичні аномалії.

Таким чином, загалом у 80 (59 %) (№ № 1-80) із 135 хворих на ГМЛ, які перебували у гострій стадії захворювання, спостерігали різного характеру цитогенетичні аберації. У зразках, отриманих від 55 (41 %) пацієнтів цієї ж підгрупи (№ № 81-135), виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін. Також жодних хромосомних аномалій не виявлено і у 2 пацієнтів другої підгрупи (№ № 136, 137), яким первинні цитогенетичні дослідження проведено під час ремісії хвороби. У хворої № 137 додатково проведено FISH-аналіз з метою виявлення гена *PML/RARA* та підтверджено його відсутність.

В обстеженій підгрупі пацієнтів з ГМЛ, що перебували у гострій стадії захворювання (№ № 1-135) (табл. 3.1), найчастіше спостерігали наступні цитогенетичні аномалії: транслокацію t(15;17)(q22;q21) та/або ген *PML/RARA* (16 випадків, № № 20, 54-62, 72, 73, 76-79); трисомію 8 (+8) (11 випадків, № № 10, 11, 13, 15-17, 24, 35-38); моносомний каріотип (10 випадків, № № 1-10); моносомію 5 (-5) (9 випадків, № № 2-5, 7, 9, 10, 17, 22); транслокацію t(8;21)(q22;q22) та/або ген *RUNX1/RUNX1T1* (9 випадків, № № 14, 30, 32-34, 46-48, 75); моносомію 7 (-7) (7 випадків, № № 2, 3, 5, 6, 69-71); відсутність Y-хромосоми (-Y) (5 випадків, № № 2, 31-34); аномалії 11q23/*KMT2A* (5 випадків, № № 22, 28, 41, 52, 53) – транслокації t(9;11)(p21;q23) (2 випадки, № № 28, 41), t(10;11)(p12;q23) (1 випадок, № 52) і t(11;?)(q23;?) (1 випадок, № 22) та делецію del(11)(q23) (1 випадок, № 53); інверсію inv(16)(p13q22) і/або ген *CBFB/MYH11* (4 випадки, № № 25, 63, 74, 80); перебудови 3q21q26 (3 випадки, № № 28, 43, 44) – інверсію inv(3)(q21q26) (2 випадки, № № 43, 44) та делецію del(3)(q21q26) (1 випадок, № 28); транслокацію t(9;22)(q34;q11) та ген *BCR/ABL1* (2 випадки, № № 50, 51); делецію del(9)(q22) (2 випадки, № № 14, 49); делецію del(17)(p11) (2 випадки, № № 66, 67) та інші.

Найчастішою перебудовою при ГМЛ була транслокація $t(15;17)(q22;q21)$, яка виявлена у 10 хворих (№ № 20, 54-62) (рис. 3.1). У 9 (90 %) пацієнтів (№ № 54-62) це була єдина перебудова у каріотипі, у одного (10 %) хворого (№ 20), крім $t(15;17)(q22;q21)$, виявлено додаткову аберрацію – тетрасомію хромосоми 8. У всіх вищезгаданих хворих (№ № 20, 54-62) наявність транслокації $t(15;17)(q22;q21)$ підтверджено молекулярно-цитогенетичним дослідженням FISH, яке показало наявність химерного гена *PML/RARA* (рис. 3.2). Крім цього у 2 пацієнтів (№ № 72, 73), у яких спостерігали нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін, з допомогою методу FISH виявлено фузійний ген *PML/RARA*. Ще в 4 хворих (№ № 76-79) у зв'язку з відсутністю у дослідженому матеріалі придатних для аналізу метафазних пластинок виконано лише дослідження FISH, яке підтвердило наявність химерного гена *PML/RARA*. Як відомо фузійний ген *PML/RARA* утворюється в результаті транслокації $t(15;17)(q22;q21)$, тому вищезгаданих пацієнтів (№ № 72, 73, 76-79) віднесено до когорти хворих з $t(15;17)(q22;q21)$ та/або геном *PML/RARA*.

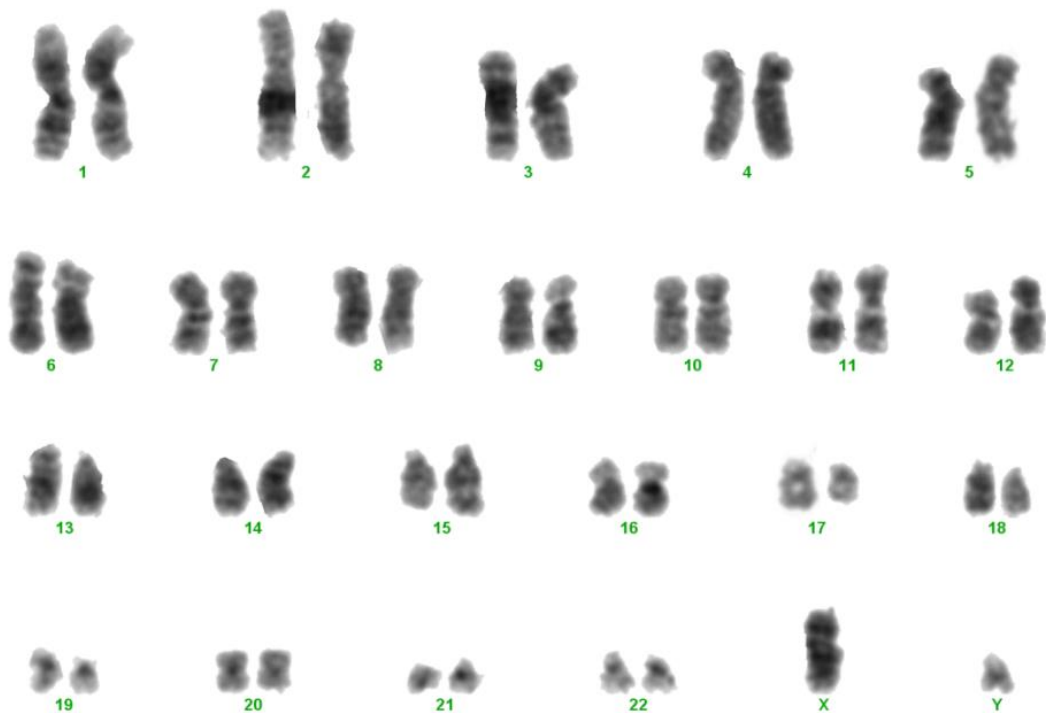


Рис. 3.1 Каріотип хворого № 54 – 46,XY,t(15;17)(q22;q21)

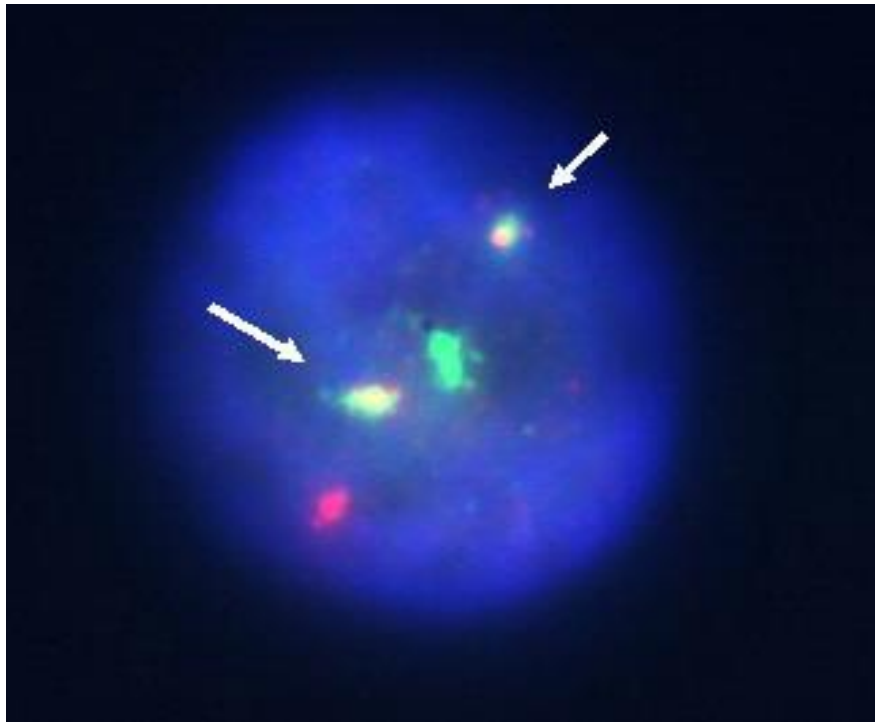


Рис. 3.2 Результат FISH-аналізу на інтерфазному ядрі (2Y1R1G) при виявленні гена *PML/RARA* із застосуванням флуоресцентної мітки *PML/RARA Translocation, DF Probe* у хворого № 54. Стрілками вказані два колокалізаційні сигнали жовтого кольору, які знаходяться на похідних хромосом 15 (ген *PML/RARA*) та 17 (ген *RARA/PML*)

Таким чином, загалом у 16 із 135 обстежених пацієнтів з ГМЛ було виявлено транслокацію $t(15;17)(q22;q21)$ та/або відповідний химерний ген *PML/RARA*, що становить 12 % від усіх випадків ГМЛ та 57 % від випадків ГМЛ МЗ.

Трисомію хромосоми 8 (+8) виявлено у 11 хворих на ГМЛ (№ № 10, 11, 13, 15-17, 24, 35-38), що становить 8 %. В 4 (36 %) пацієнтів (№ № 35-38) це була єдина перебудова у каріотипі (рис. 3.3), тоді як у 7 (64 %) хворих (№ № 10, 11, 13, 15-17, 24), крім +8, виявлено додаткові аберації. Серед них в одного пацієнта (№ 24) поряд з +8 спостерігали трисомію хромосоми 15 (+15). У 6 випадках (№ № 10, 11, 13, 15-17) трисомія 8 входила до складу комплексного каріотипу разом з іншими структурними та кількісними перебудовами.

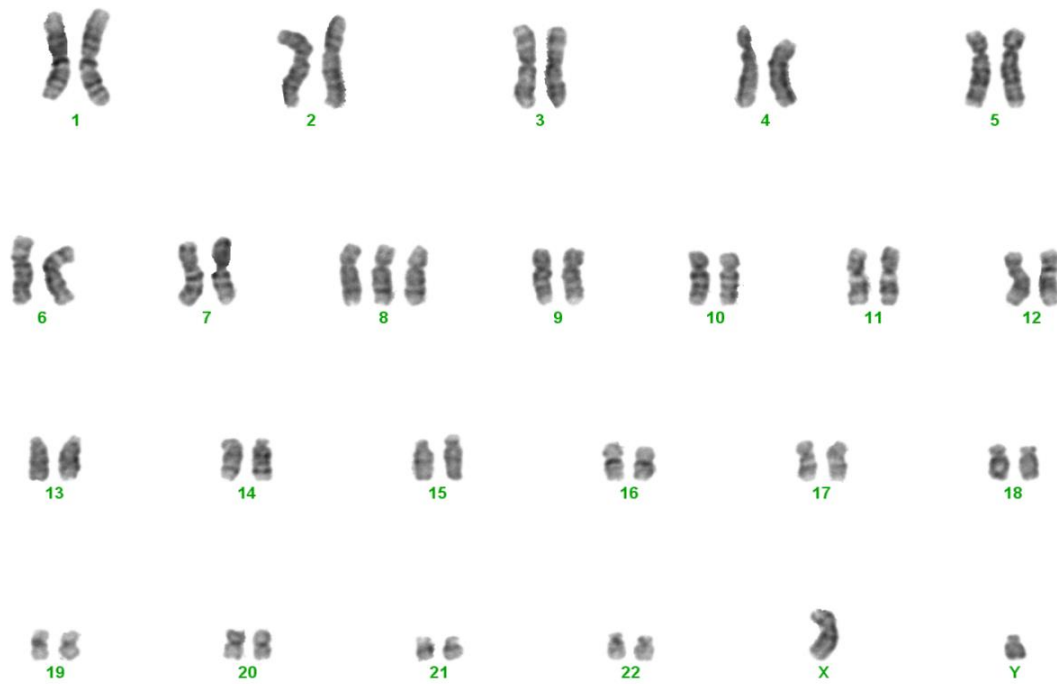


Рис. 3.3 Каріотип хворого № 38 – 47,XY,+8

Моносомний каріотип, тобто відсутність двох чи більшої кількості автосом або ж відсутність однієї автосоми у поєднанні хоча б з однією структурною перебудовою, спостерігали у 10 пацієнтів з ГМЛ (№ № 1-10) (рис. 3.4), що становить 7 %. Найпоширенішими моносоміями були: -5 (70 %) і -7 (40 %). Стосовно розподілу за моносоміями, то у 4 (40 %) випадках (№ № 6-9) спостерігали лише одну аутосомну моносомію, а у 6 (60%) (№ № 1-5, 10) – 2 та більше аутосомних моносомій. Серед хворих на ГМЛ з моносомним каріотипом: в одного (10 %) пацієнта (№ 1) виявлено тільки моносомії, а у 9 (90 %) хворих (№ № 2-10) поряд з моносоміями спостерігали також структурні перебудови.

Наявність моносомії хромосоми 5 (-5) підтверджено у 9 хворих (№ № 2-5, 7, 9, 10, 17, 22), що становить 7 %. У всіх пацієнтів (100 %) ця аномалія входила до складу комплексного каріотипу поряд з іншими структурними та кількісними перебудовами (рис. 3.4).

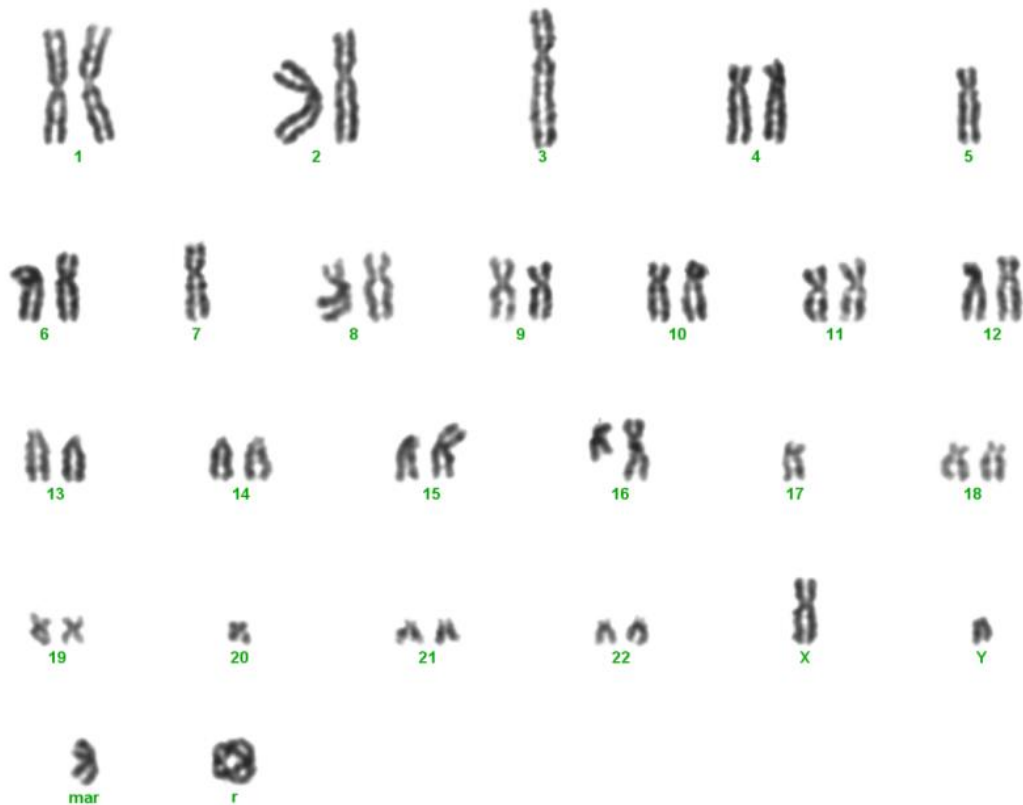


Рис. 3.4 Комплексний моносомний каріотип хворого № 2 –
43,XY,-3,der(3),-5,-7,der(15)t(15;17)(p11;q12),add(16)(q12-13),-17,-20,+mar,+r

Транслокацію $t(8;21)(q22;q22)$ виявлено у 8 хворих з ГМЛ (№ № 14, 30, 32-34, 46-48). У 3 (37 %) з них (№ № 46-48) це була єдина перебудова в каріотипі. В 5 (63 %) пацієнтів (№ № 14, 30, 32-34), крім $t(8;21)(q22;q22)$, спостерігали додаткові зміни – відсутність хромосоми Y (-Y) (3 випадки, № № 32-34) (рис. 3.5), моносомію хромосоми 20 (-20) (1 випадок, № 30), делецію хромосоми 9 ($del(9)(q22)$) у складі комплексного каріотипу (1 випадок, № 14). У всіх вищезгаданих хворих (№ № 14, 30, 32-34, 46-48) наявність $t(8;21)(q22;q22)$ було підтверджено дослідженням FISH, яке показало наявність фузійного гена *RUNX1/RUNX1T1* (рис. 3.6). В хворого № 75 у зв'язку з відсутністю придатних для аналізу метафаз виконано лише FISH-аналіз, який підтвердив наявність химерного гена *RUNX1/RUNX1T1*. Як відомо цей ген утворюється в результаті транслокації $t(8;21)(q22;q22)$, тому вищезгаданого пацієнта (№ 75) було віднесено до когорти хворих з $t(8;21)(q22;q22)$ та/або геном *RUNX1/RUNX1T1*.

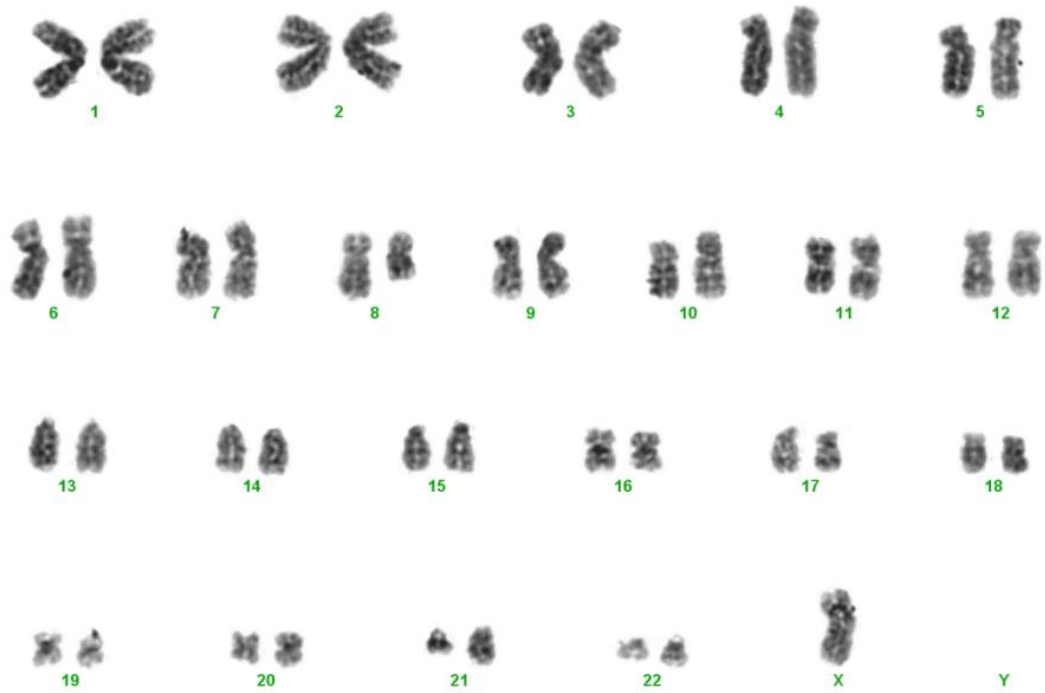


Рис. 3.5 Каріотип хворого № 32 – 45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)

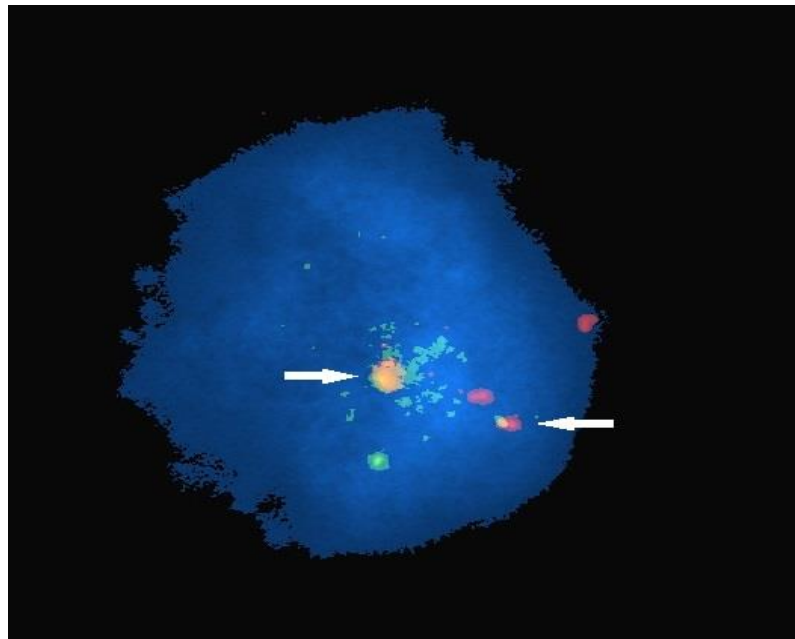


Рис. 3.6 Результат FISH-аналізу на інтерфазному ядрі (2Y1R1G) при виявленні гена *RUNX1/RUNX1T1* із застосуванням флуоресцентної мітки AML1/ETO Translocation, DF Probe у хворого № 32. Стрілками вказані два колокалізаційні сигнали жовтого кольору, які знаходяться на похідних хромосом 8 (ген *RUNX1T1/RUNX1*) і 21 (ген *RUNX1/RUNX1T1*)

Таким чином, загалом у 9 із 135 обстежених хворих з ГМЛ було виявлено транслокацію $t(8;21)(q22;q22)$ та/або відповідний ген *RUNX1/RUNX1T1*, що становить 7 % від усіх випадків ГМЛ та 31 % від випадків ГМЛ М2.

Наявність моносомії хромосоми 7 (-7) підтверджено у 7 хворих на ГМЛ (№ № 2, 3, 5, 6, 69-71), що становить 5 %. У 3 (43 %) пацієнтів (№ № 69-71) це була єдина перебудова у каріотипі (рис. 3.7). У 4 (57 %) випадках (№ № 2, 3, 5, 6) моносомія 7 входила до складу комплексного каріотипу поряд з іншими структурними та кількісними перебудовами.

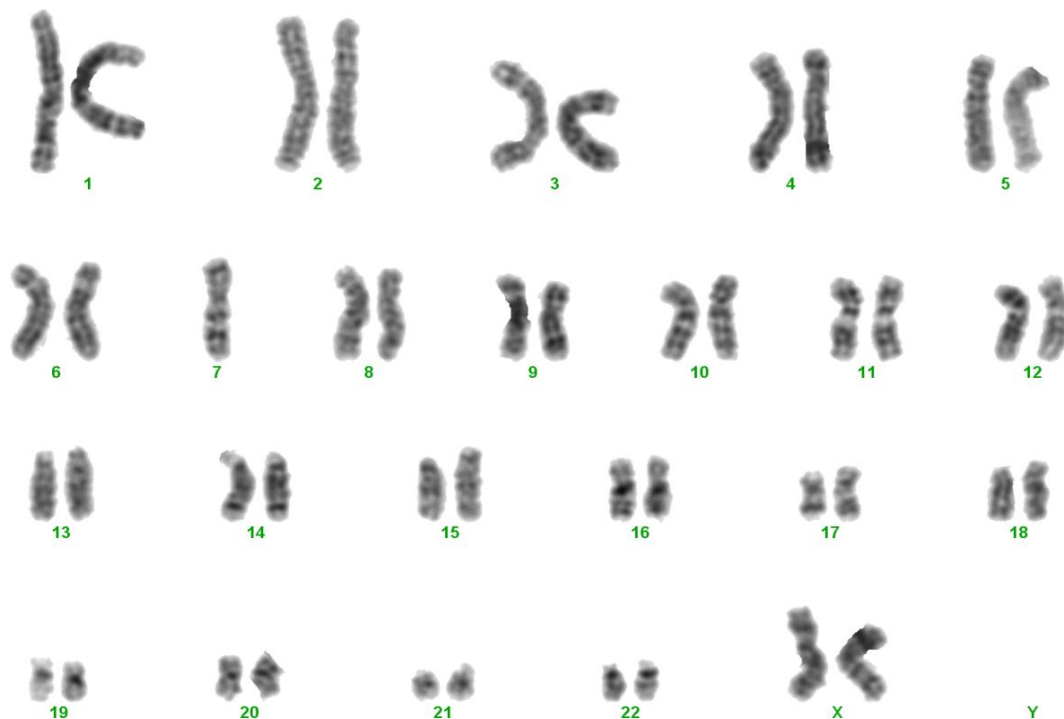


Рис. 3.7 Каріотип хворої № 71 – 45,XX,-7

Відсутність хромосоми Y (-Y) спостерігали у 5 чоловіків (№ № 2, 31-34), що становить 4 % серед усіх випадків ГМЛ. У всіх пацієнтів, крім -Y, виявлено додаткові перебудови – транслокацію $t(8;21)(q22;q22)$ (3 випадки, № № 32-34) (рис. 3.5), транслокацію $t(3;8)(q13;q24)$ (1 випадок, № 31) та комплексний моносомний каріотип (1 випадок, № 2). В останньому випадку, крім -Y, було виявлено низку інших структурних та кількісних перебудов каріотипу.

Аномалії 11q23/*KMT2A* (*MLL*) виявлено у 5 пацієнтів з ГМЛ (4 %) (№ № 22, 28, 41, 52, 53), а саме: 2 випадки транслокації t(9;11)(p21;q23) (№ № 28, 41) (рис. 3.8), по 1 випадку транслокацій t(10;11)(p12;q23) (№ 52) і t(11;?)(q23;?) (№ 22) та 1 випадок делеції del(11)(q23) (№ 53) (рис. 3.9). Таким чином, у 4 (80 %) пацієнтів (№ № 22, 28, 41, 52) спостерігали наявність транслокацій, а у 1 (20 %) (№ 53) – делеції. Стосовно розподілу партнерських хромосом, задіяних у транслокаціях за участю локусу 11q23, хромосому 9 виявлено у 2 (50 %) хворих, а хромосоми 10 та неідентифіковану – по 1 (25 %) випадку кожно. Серед 5 пацієнтів з аномаліями 11q23/*KMT2A* (*MLL*): у 3 (60 %) хворих (№ № 41, 52, 53) виявлено лише перебудови 11q23, тоді як у 2 (40 %) (№ № 22, 28), поряд з аномаліями 11q23, також спостерігали додаткові цитогенетичні відхилення. Наявність перебудов 11q23/*KMT2A* було підтверджено молекулярно-цитогенетичним дослідженням FISH у 4 пацієнтів (№ № 23, 28, 41, 52).

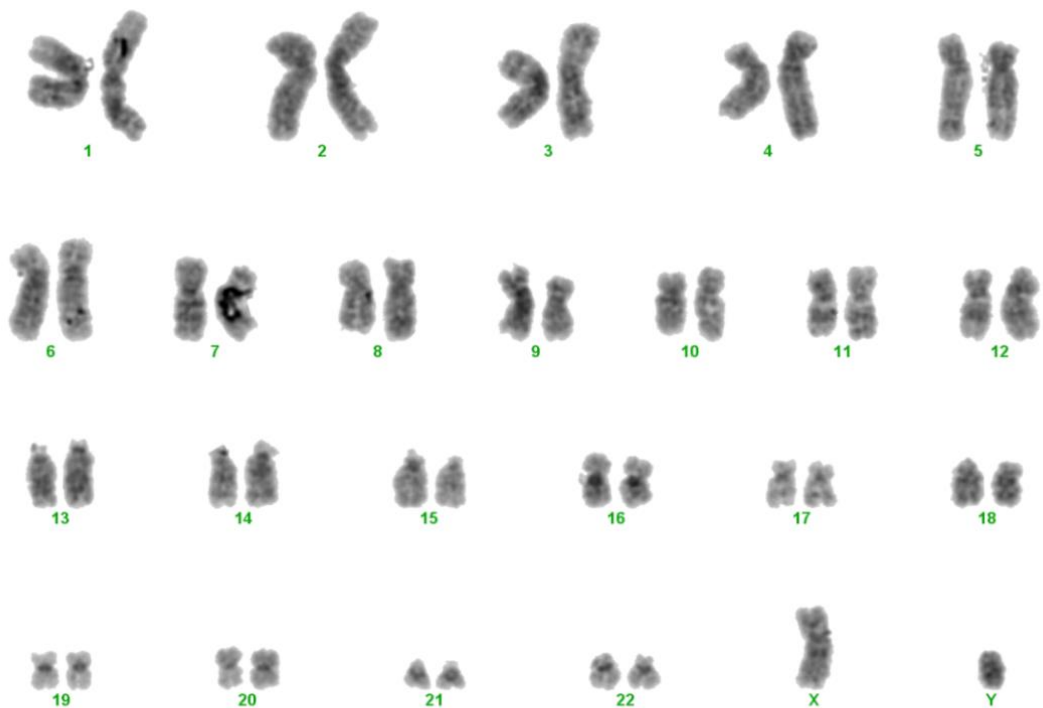


Рис. 3.8 Каріотип хворого № 41 – 46,XY,t(9;11)(p21;q23)

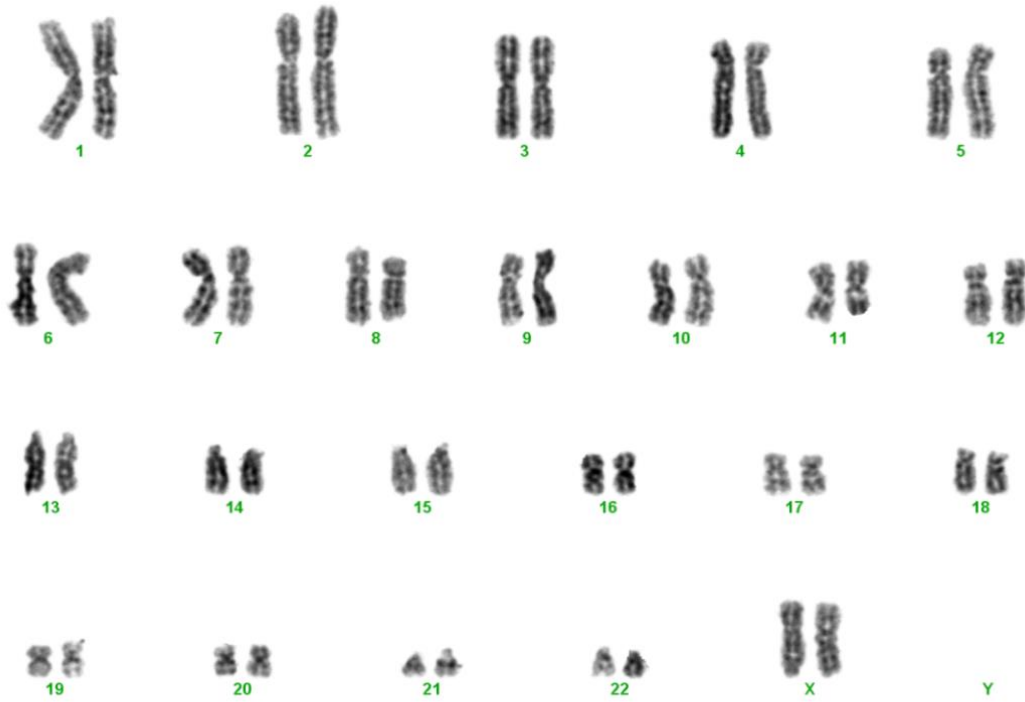


Рис. 3.9 Каріотип хворої № 53 – 46,XX,del(11)(q23)

Інверсію $inv(16)(p13q22)$ виявлено у 2 пацієнтів з ГМЛ (№ № 25, 63). У одного (50 %) хворого (№ 63) це була єдина аномалія каріотипу, тоді як в іншій (50 %) пацієнтки (№ 25), крім $inv(16)(p13q22)$, спостерігали додаткову перебудову – трисомію хромосоми 10 (+10) (рис. 3.10). Наявність відповідного химерного гена *CBFB/MYH11* було підтверджено дослідженням FISH в обох випадках (рис. 3.11). Крім цього у хворої № 74, в якій спостерігали нормальний жіночий каріотип без цитогенетично видимих відхилень, з допомогою методу FISH виявлено фузійний ген *CBFB/MYH11*. Ще в одного хворого (№ 80) у зв'язку з відсутністю у дослідженому матеріалі придатних для аналізу метафазних пластинок виконано лише дослідження FISH, яке показало наявність химерного гена *CBFB/MYH11*. Як відомо фузійний ген *CBFB/MYH11* утворюється в результаті інверсії $inv(16)(p13q22)$ або транслокації $t(16;16)(p13;q22)$, тому вищезгаданих пацієнтів (№ № 74, 80) віднесено до когорти хворих з $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$ та/або геном *CBFB/MYH11*.

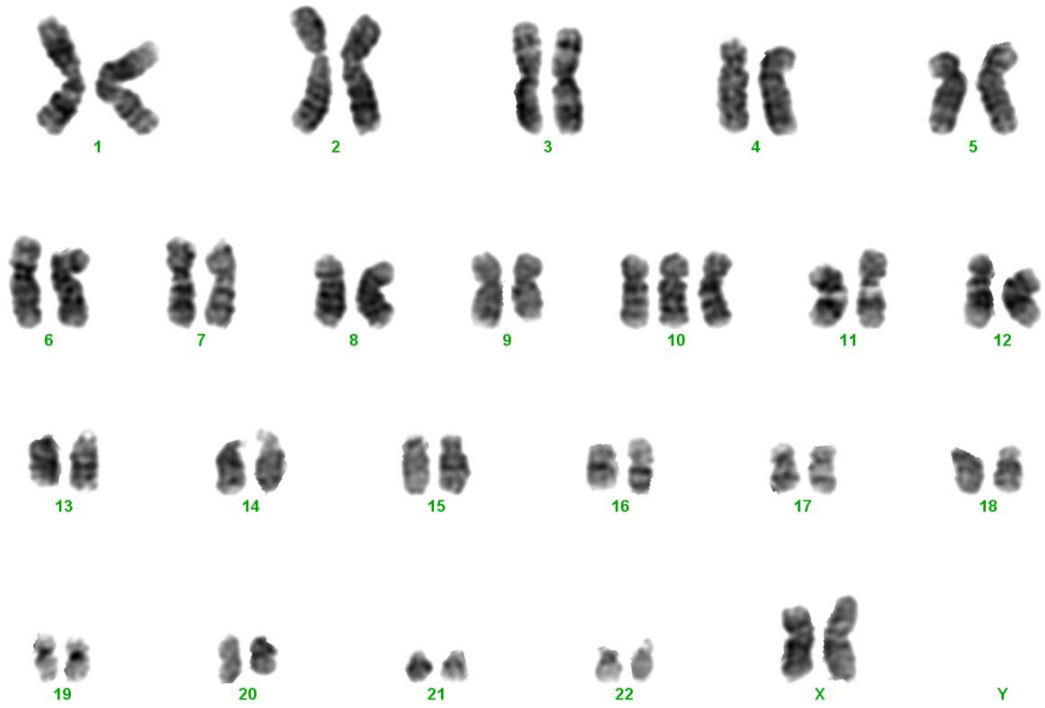


Рис. 3.10 Каріотип хворої № 25 – 47,XX,+10,inv(16)(p13q22)

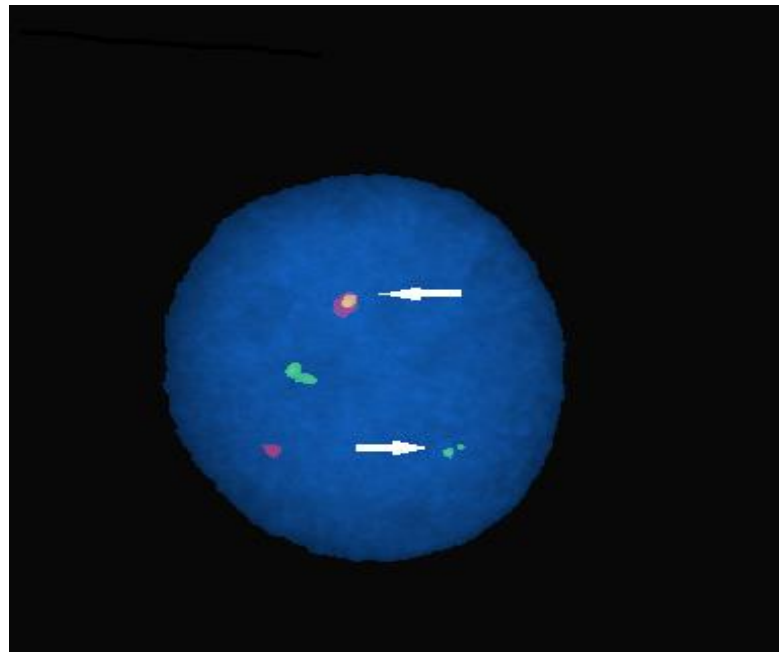


Рис. 3.11 Результат FISH-аналізу на інтерфазному ядрі (2Y1R1G) при виявленні гена *CBFB/MYH11* із застосуванням флуоресцентної мітки *CBFB/MYH11* Translocation, DF Probe у хворої № 25. Стрілками вказані два колокалізаційні сигнали жовтого кольору

Таким чином, загалом у 4 із 135 обстежених пацієнтів з ГМЛ було виявлено інверсію $inv(16)(p13q22)$ та/або відповідний химерний ген *CBFB/MYH11*, що становить 3 % від усіх випадків ГМЛ та 14 % від випадків ГМЛ М4.

Перебудови $3q21q26$ виявлено у 3 хворих на ГМЛ (2 %) (№ № 28, 43, 44), а саме: 2 випадки інверсії $inv(3)(q21q26)$ (№ № 43, 44) (рис. 3.12) та 1 випадок делеції $del(3)(q21q26)$ (№ 28). У 2 (67 %) пацієнтів (№ № 43, 44) аномалії $3q21q26$ були єдиними змінами каріотипу, тоді як в однієї (33 %) хворої (№ 28), крім аберацій $3q21q26$, спостерігали також додаткову перебудову – транслокацію $t(9;11)(p21;q23)$.

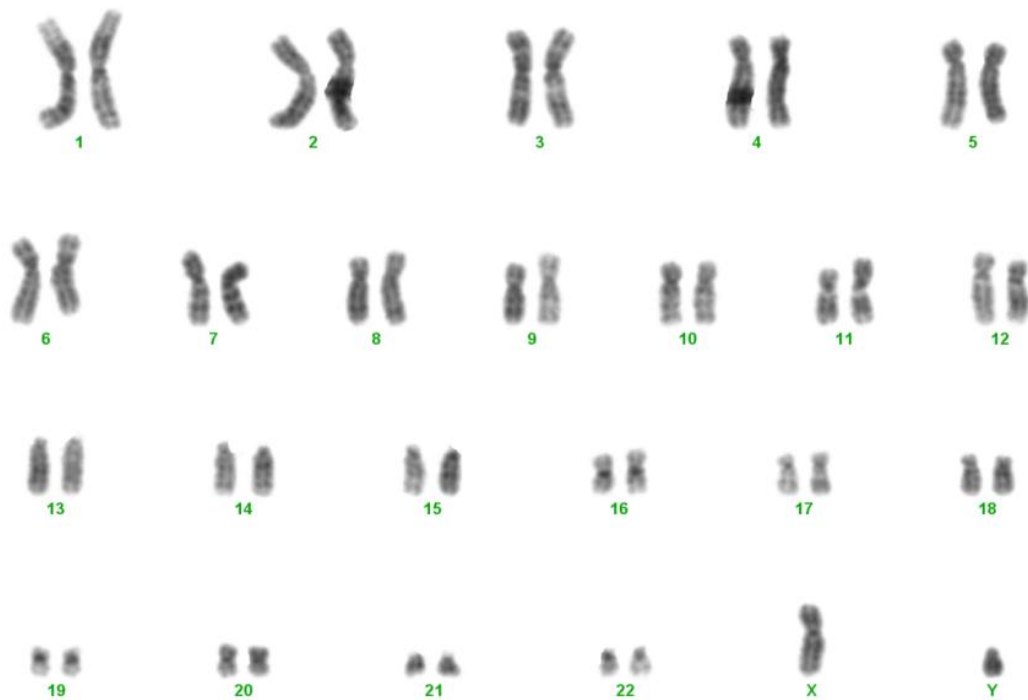


Рис. 3.12 Каріотип хворого № 44 – 46,XY, $inv(3)(q21q26)$

Філадельфійську хромосому (Ph), утворену внаслідок $t(9;22)(q34;q11)$, виявлено у 2 хворих з ГМЛ (№ № 50, 51), що становить 1 %. Вона була єдиною перебудовою в каріотипі обох (100 %) пацієнтів (№ № 50, 51) (рис. 3.13). Наявність відповідного химерного гена *BCR/ABL1* підтверджено методом FISH.

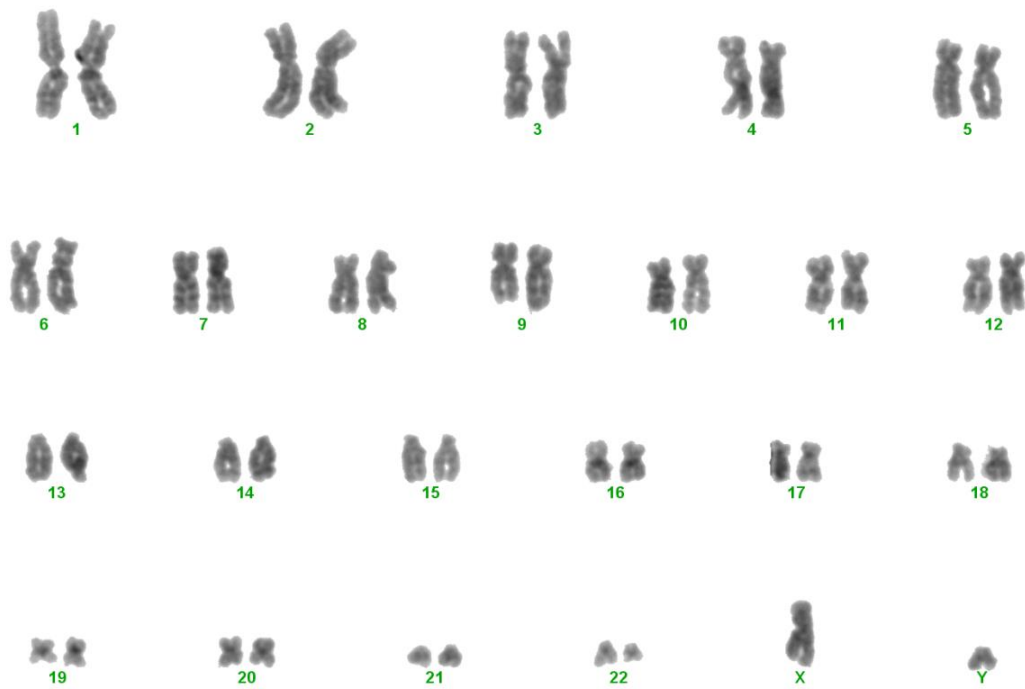


Рис. 3.13 Каріотип хворого № 50 – 46,XY,t(9;22)(q34;q11)

Делецію довгого плеча хромосоми 9 ($\text{del}(9)(q22)$) виявлено у 2 хворих з ГМЛ (№ № 14, 49), що становить 1 %. В одного (50 %) пацієнта (№ 49) $\text{del}(9)(q22)$ була єдиною аномалією (рис. 3.14), тоді як в іншої (50 %) хворої (№ 14) вона входила у склад комплексного каріотипу поряд з іншими змінами.

Делецію короткого плеча хромосоми 17 ($\text{del}(17)(p11)$) спостерігали у 2 пацієнтів з ГМЛ (№ № 66, 67), що становить 1 %. Це була єдина перебудова у каріотипі в обох (100 %) хворих (№ № 66, 67) (рис. 3.15).

Однак, крім усіх вищезгаданих аберацій, в обстежених хворих на ГМЛ спостерігали й інші цитогенетичні відхилення, проте їх частота була низькою (< 1 %). Зокрема, серед них виявлено: дуплікацію $\text{dup}(1)(q21q32)$, транслокації $\text{t}(1;4)(p32;q35)$, $\text{t}(3;4)(q27;q35)$, $\text{t}(3;8)(q13;q24)$, $\text{t}(9;21)(p12;p11)$, делеції $\text{del}(3)(p12)$, $\text{del}(5)(p13)$, $\text{del}(5)(q11q22)$, $\text{del}(5)(q31q35)$, $\text{del}(6)(q15q23)$, $\text{del}(6)(q13)$, $\text{del}(6)(q21)$, $\text{del}(13)(q12q22)$, $\text{del}(16)(q22)$, кількісні зміни (моносомії, трисомії, тетрасомії), ацентричні, маркерні, дериватні, похідні, кільцеві хромосоми (часто невстановленого походження).

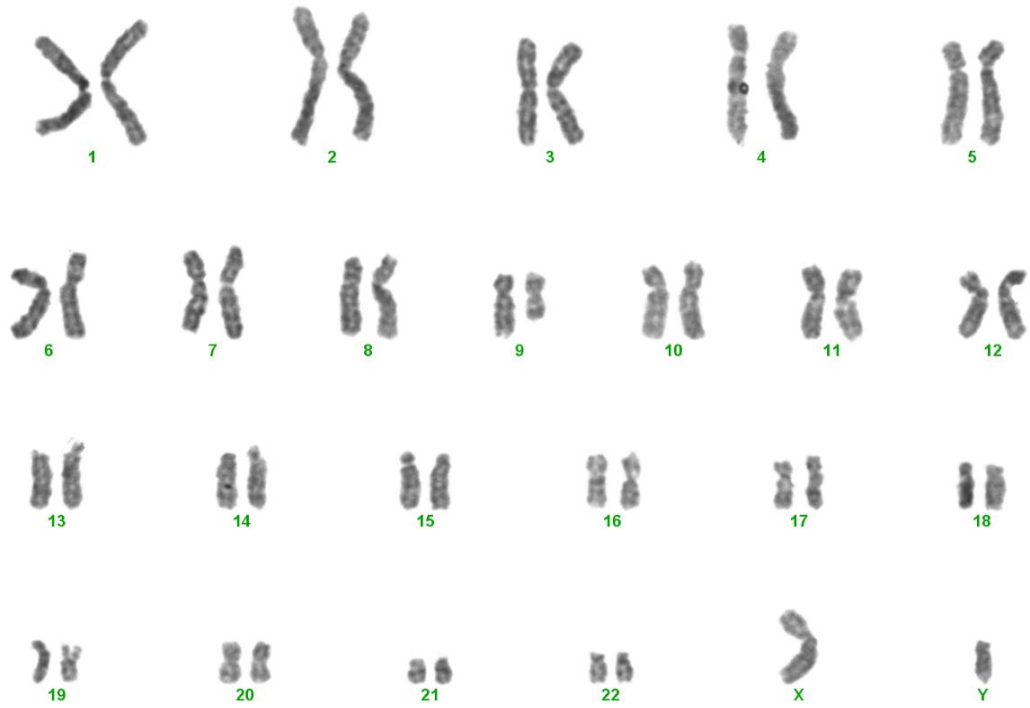


Рис. 3.14 Каріотип хворого № 49 – 46,XY,del(9)(q22)

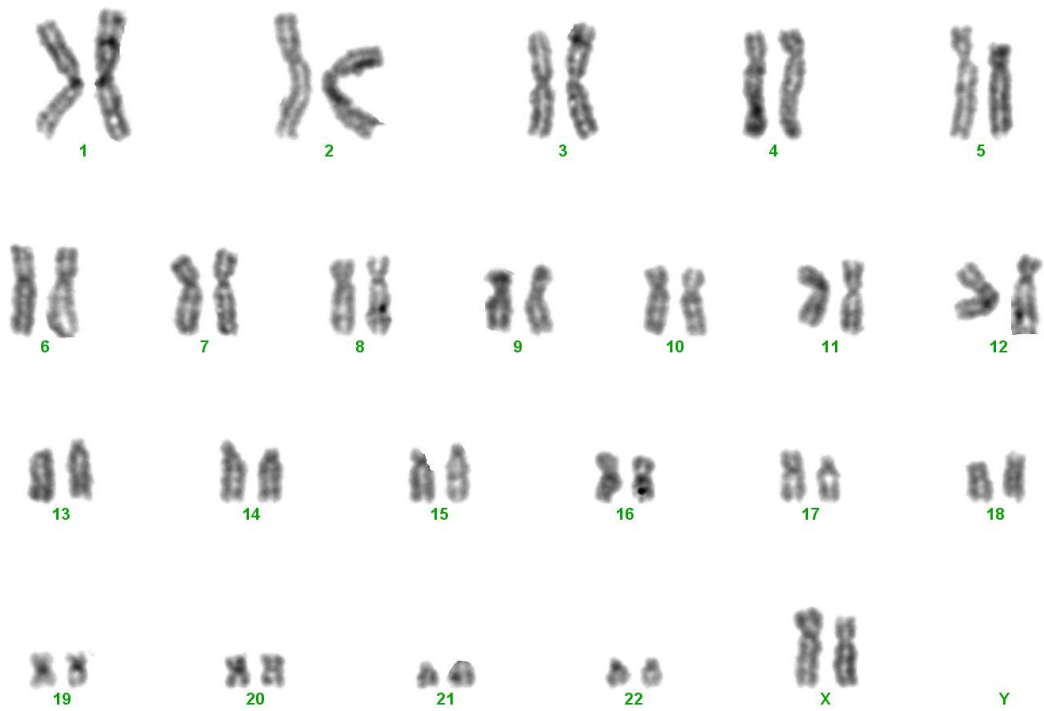


Рис. 3.15 – Каріотип хворої № 66 – 46,XX,del(17)(p11)

3.2. Результати цитогенетичних досліджень під час перебігу ГМЛ

У 5 із 137 обстежених хворих було виконано кілька цитогенетичних досліджень (аналіз каріотипу та FISH) під час перебігу ГМЛ. Загалом було проведено 10 цитогенетичних (аналіз каріотипу) і 9 молекулярно-цитогенетичних (FISH) досліджень лейкемічних клітин на різних етапах перебігу ГМЛ: при встановленні діагнозу (10 досліджень), у випадку рецидиву (5 досліджень) та під час ремісії хвороби (4 дослідження). Дослідження каріотипу проведено двічі у всіх випадках (№ № 1-5); FISH-аналіз проведено у 4 випадках (№ № 2-5) – двічі, у 1 випадку (№ 1) – одноразово.

При первинному (початковому) цитогенетичному аналізі під час встановлення діагнозу у цій групі хворих виявлено: транслокацію $t(8;21)(q22;q22)$ та відсутність Y-хромосоми (-Y) (1 випадок, № 3), транслокацію $t(15;17)(q22;q21)$ (1 випадок, № 5) та нормальний каріотип (3 випадки, № № 1, 2, 4). Наявність фузійного гена *RUNX1/RUNX1T1* було підтверджено дослідженням FISH у 1 хворого (№ 3), тоді як у 2 пацієнтів (№ 1 та № 2) – спростовано. Наявність химерного гена *PML/RARA* підтверджено методом FISH у 2 випадках (хворі № 4 та № 5).

Наступні (повторні) цитогенетичні дослідження, які було проведено під час рецидиву ГМЛ, не виявили клональною еволюції у 3 хворих (№ № 1, 2, 4). В 2 пацієнтів (№ № 3, 5) повторні цитогенетичні дослідження було виконано лише під час ремісії та виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін. FISH-аналіз для виявлення фузійного гена *RUNX1/RUNX1T1* повторно було проведено двічі (хворі № 2 та № 3). Стверджено його відсутність, як і при рецидиві у хворої № 2, так і під час ремісії у пацієнта № 3. Наявність химерного гена *PML/RARA* повторно підтверджено під час рецидиву у хворого № 4 та спростовано у період ремісії в пацієнта № 5.

Результати проведених цитогенетичних досліджень субстратних клітин під час перебігу ГМЛ представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Результати цитогенетичних досліджень субстратних клітин
під час перебігу ГМЛ**

| № п/п | Стать | Варіант ГМЛ | № дослідження | Етап ГМЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|---------------|-----------------------|-----|---|--------------------------------|
| 1 | Ч | M2 | 1 | Встановлення діагнозу | 45 | 46,XY[20] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| | | | 2 | Рецидив I | 47 | 46,XY[20] | Не проводили |
| 2 | Ж | M2 | 1 | Встановлення діагнозу | 23 | 46,XX[20] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| | | | 2 | Рецидив I | 25 | 46,XX[20] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| 3 | Ч | M2 | 1 | Встановлення діагнозу | 39 | 45,X,-Y, t(8;21)(q22;q22)[14]/ 46,XY[6] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (48 %) |
| | | | 2 | Ремісія I | 40 | 46,XY[20] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (-) |
| 4 | Ч | M3 | 1 | Встановлення діагнозу | 18 | 46,XY[20] | <i>PML/RARA</i> (97 %) |
| | | | 2 | Рецидив I | 19 | 46,XY[20] | <i>PML/RARA</i> (93 %) |
| 5 | Ч | M3 | 1 | Встановлення діагнозу | 69 | 46,XY, t(15;17)(q22;q21)[4]/ 46,XY[16] | <i>PML/RARA</i> (79 %) |
| | | | 2 | Ремісія I | 69 | 46,XY[20] | <i>PML/RARA</i> (-) |

3.3. Діагностичне та прогностичне значення виявлених цитогенетичних перебудов при ГМЛ

Загалом в обстеженій групі хворих з ГМЛ виявлено наступні діагностичні (маркерні) аномалії – транслокації t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22), t(9;22)(q34;q11) та/або відповідні химерні гени *PML/RARA*, *RUNX1/RUNX1T1*,

BCR/ABL1, інверсію *inv(16)(p13q22)* та/або відповідний фузійний ген *CBFB/MYH11*, аномалії *11q23/KMT2A* і *3q21q26*, МДС-асоційовані перебудови (комплексний каріотип (≥ 3 змін), *del(5q)*, *-7*, *del(7q)*, *del(11q)*, *-13*, *del(13q)*, *del(17p)*) та підтверджено генетичний підтип ГМЛ відповідно до класифікації ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 4] у 63 із 135 пацієнтів, які перебували у гострій стадії захворювання, що становило 47 %. Цим характерним (повторним; *recurrent*) генетичним аномаліям властиві певний прогноз і тактика лікування.

Отримані результати цитогенетичного аналізу дозволили розподілити пацієнтів з ГМЛ, які перебували у гострій стадії захворювання (135 випадків), згідно рекомендацій European LeukemiaNet [24, 25] на три групи ризику перебігу хвороби: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами, група проміжного ризику без прогностично значущих маркерів і група зі сприятливими факторами прогнозу (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів з ГМЛ на групи ризику відповідно до виявлених цитогенетичних маркерів

| Група ризику | Цитогенетичні маркери |
|--------------|--|
| Несприятлива | Перебудови <i>3q21q26</i> , <i>-5</i> , <i>del(5q)</i> , <i>-7</i> , <i>del(7q)</i> , <i>t(6;9)(p23;q34)</i> , <i>t(9;22)(q34;q11)/BCR/ABL1</i> , моносомний каріотип, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій) |
| Проміжна | Рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип |
| Сприятлива | <i>t(8;21)(q22;q22)/RUNX1/RUNX1T1</i> , <i>t(15;17)(q22;q21)/PML/RARA</i> , <i>inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB/MYH11</i> |

До першої групи хворих включено 29 хворих на ГМЛ з несприятливими цитогенетичними маркерами (21 %), а саме: перебудовами *3q21q26* (3 випадки); філадельфійською хромосомою, утвореною в результаті транслокації *t(9;22)(q34;q11)* (2 випадки); моносомією хромосоми 7 (3 випадки); делецією

del(5q) (1 випадок) та комплексним каріотипом з множинними кількісними та/або структурними перебудовами (≥ 3 аномалій) (20 випадків). Ще двоє пацієнтів з комплексним каріотипом не ввійшли в цю групу, оскільки в них виявлено сприятливі маркери прогнозу (транслокації t(8;21)(q22;q22) та t(15;17)(q22;q21)) у складі комплексного каріотипу, і вони були включені до третьої групи ризику. Середній вік хворих на момент цитогенетичного обстеження становив $(58,3 \pm 2,9)$ років. У вищезгаданій групі 14 із 29 пацієнтів з ГМЛ, незважаючи на проведену інтенсивну цитостатичну терапію, не досягли повної ремісії та прожили не більше 2 місяців. Десятеро хворих померли в результаті рецидиву лейкемії після недовготривалої ремісії. Ще 5 пацієнтів відмовились від лікування. Медіана виживання хворих першої групи становила $(1,0 \pm 0,3)$ місяців.

До другої групи включено 77 хворих на ГМЛ з маркерами проміжного прогнозу (58 %), а саме: рідкісними або нетиповими хромосомними перебудовами (22 випадки) та нормальним чоловічим або жіночим каріотипом (55 випадків). Середній вік пацієнтів на момент цитогенетичного обстеження становив $(51,9 \pm 1,7)$ років. Хворі другої групи характеризувались різними клініко-гематологічними показниками, перебігом хвороби та по-різному відповідали на цитостатичну терапію. Результати лікування цих хворих значно відрізнялись один від одного. У вищезгаданій групі 26 із 77 пацієнтів з ГМЛ, незважаючи на проведену інтенсивну цитостатичну терапію, не досягли повної ремісії та прожили не більше 2 місяців. Ще 28 хворих померли в результаті рецидиву лейкемії після недовготривалої ремісії. Досягли довготривалої ремісії 16 пацієнтів. Семеро хворих від лікування відмовились. Медіана виживання пацієнтів другої групи становила $(5,0 \pm 1,7)$ місяців.

До останньої групи включено 29 хворих на ГМЛ з прогностично сприятливими цитогенетичними маркерами (21 %), а саме: транслокацією t(15;17)(q22;q21) та/або геном *PML/RARA* (16 випадків); транслокацією t(8;21)(q22;q22) та/або геном *RUNX1/RUNX1T1* (9 випадків) та інверсією inv(16)(p13q22) та/або геном *CBFB/MYH11* (4 випадки). Середній вік пацієнтів

на момент цитогенетичного обстеження становив $(41,4 \pm 2,7)$ років. У вищезгаданій групі 11 із 29 хворих на ГМЛ, незважаючи на проведену інтенсивну цитостатичну терапію, не досягли повної ремісії та прожили не більше 2 місяців. Одна хвора померла в результаті рецидиву лейкемії після недовготривалої ремісії. Ще 16 пацієнтів досягли довготривалої ремісії, однак 14 з них померли внаслідок рецидиву, а 2 – перебувають у ремісії. Один хворий відмовився від лікування. Медіана виживання пацієнтів третьої групи становила $(15,0 \pm 3,7)$ місяців.

Середній вік хворих 1, 2 та 3 груп був $(58,3 \pm 2,9)$, $(51,9 \pm 1,7)$ і $(41,4 \pm 2,7)$ років, відповідно. Встановлено, що сприятливі цитогенетичні маркери при ГМЛ достовірно частіше спостерігають у молодших осіб, тоді як несприятливі – у осіб старшого віку (критерій Пірсона; χ^2 -квадрат = 8,910; $p < 0,01$).

На основі проведеного цитогенетичного аналізу було побудовано кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГМЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3) (рис. 3.16). Медіана виживання хворих на ГМЛ становила: $(1,0 \pm 0,3)$ місяць для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(5,0 \pm 1,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами проміжного прогнозу та $(15,0 \pm 3,7)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами. Встановлено вірогідну різницю у виживанні пацієнтів різних груп (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 27,080; $p = 0,0001$).

Цитогенетичні методи дослідження дозволили визначити доцільність застосування інгібіторів тирозинкінази при ГМЛ з $t(9;22)(q34;q11)$ та/або геном *BCR/ABL1* або транс-ретиноївої кислоти (АТРА) при ГМЛ з $t(15;17)(q22;q21)$ та/або геном *PML/RARA*. Використання АТРА у лікуванні хворих на ГМЛ з *PML/RARA* значно покращило його результат, тоді як призначення інгібіторів тирозинкінази при Ph-позитивних ГМЛ не забезпечило очікуваного клінічного ефекту.

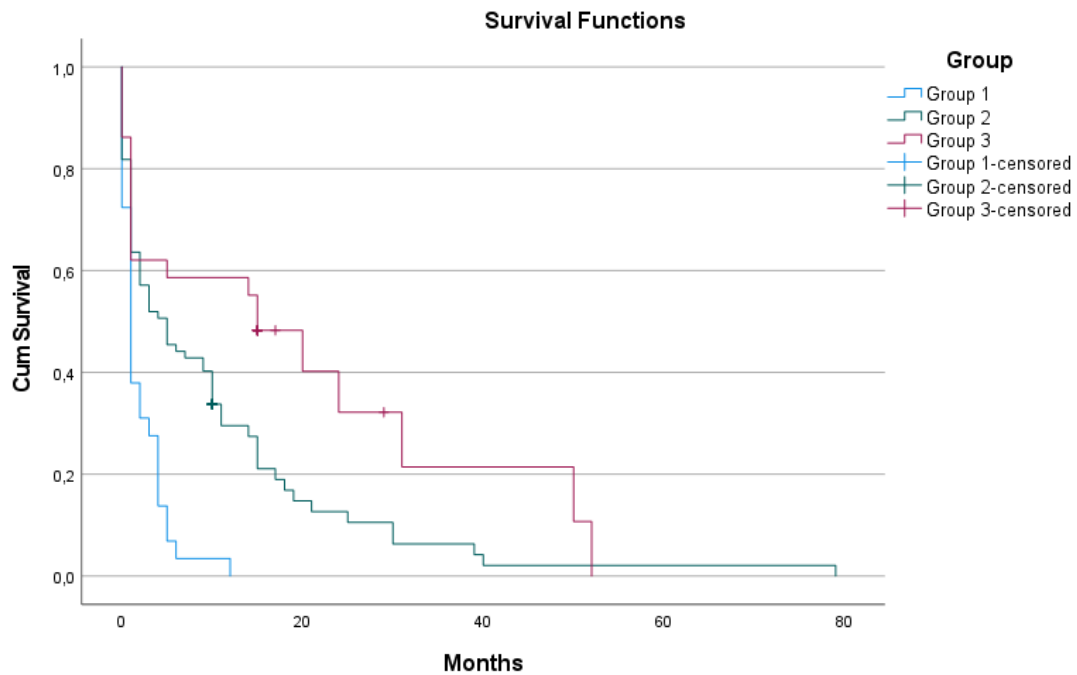


Рис. 3.16 Кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГМЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3) – log-rank тест; χ^2 -квадрат = 27,080; $p = 0,0001$

3.4. Висновки

1. Встановлено в 59 % хворих асоційовані з ГМЛ хромосомні аномалії різного характеру, які включали $t(15;17)(q22;q21)$, ген *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1*, $inv(16)(p13q22)$, ген *CBFB/MYH11*, перебудови $11q23/KMT2A$, аномалії $3q21q26$, $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $del(9)(q22)$, $del(17)(p11)$, +8, -5, -7, -Y, моносомний каріотип та інші.
2. Найчастішими цитогенетичними перебудовами при ГМЛ були транслокація $t(15;17)(q22;q21)$ та/або химерний ген *PML/RARA*, які спостерігали у 12 % хворих.
3. Клональної еволюції лейкемічних клітин у разі рецидиву ГМЛ в обстежених хворих не виявлено.

4. Встановлено в 47 % пацієнтів генетичний підтип ГМЛ згідно класифікації ВООЗ відповідно до виявлених діагностичних (маркерних) аномалій – $t(15;17)(q22;q21)$ та/або гена *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$ та/або гена *RUNX1/RUNX1T1*, $inv(16)(p13q22)$ та/або гена *CBFB/MYH11*, $t(9;22)(q34;q11)$ та гена *BCR/ABL1*, аномалій 11q23/*KMT2A* та 3q21q26, МДС-асоційованих перебудов (комплексний каріотип (≥ 3 змін), $del(5q)$, -7, $del(7q)$, $del(11q)$, -13, $del(13q)$, $del(17p)$)).

5. Класифіковано хворих на ГМЛ на основі цитогенетичного аналізу на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (21 %) (перебудови 3q21q26, $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $del(5q)$, -7, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій)), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (58 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) і група із сприятливими факторами прогнозу (21 %) ($t(15;17)(q22;q21)$, ген *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1*, $inv(16)(p13q22)$, ген *CBFB/MYH11*).

6. Встановлено, що прогностично сприятливі зміни при ГМЛ достовірно частіше спостерігають у молодших осіб, тоді як несприятливі маркери прогнозу – у осіб старшого віку (критерій Пірсона; χ^2 -квадрат = 8,910; $p < 0,01$).

7. Медіана виживання пацієнтів з ГМЛ становила: $(1,0 \pm 0,3)$ місяців для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(5,0 \pm 1,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами проміжного прогнозу та $(15,0 \pm 3,7)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами.

8. Встановлено вірогідну різницю у виживанні хворих на ГМЛ різних груп: з несприятливими цитогенетичними маркерами, з маркерами проміжного прогнозу та із сприятливими цитогенетичними факторами (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 27,080; $p = 0,0001$).

9. Підтверджено високу інформативність цитогенетичних методів дослідження під час діагностики та прогнозування перебігу ГМЛ, що свідчить про необхідність їх включення до переліку обов'язкових методів обстеження

хворих на усіх етапах перебігу захворювання: при встановленні діагнозу, під час ремісії хвороби та у випадку рецидиву.

Публікації, в яких висвітлено результати досліджень розділу:

1. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Басова О. О., Мішаріна Ж. А., Пеньковська-Греля Б., Логінський В. Є. Діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних аберацій при гострих лейкеміях у дорослих. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2011. Т. 5, № 11. С. 17–23.

2. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Ванько І. С., Осідач С. В., Римар М. М., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Діагностичне та прогностичне значення сприятливих цитогенетичних маркерів у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2017. Вип. 39. С. 70–78.

3. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. *Онкологія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 117–120. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-2-2019-g.7374.

4. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Шалай О. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2019. Вип. 81. С. 65–75. DOI: 10.30970/vbi.2019.81.08.

5. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Шалай О. О., Новак В. Л., Логінський В. Є. Цитогенетичні фактори прогнозу при мієлодиспластичних синдромах. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2019. Вип. 40. С. 105–115. DOI: 10.33741/0435-1991.40.09.

6. Zotova O. V., Lukianova A. S., Valchuk M. O., Karol Y. S., Shalay O. O., Novak V. L., Loginsky V. E. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute

leukemia. *Experimental Oncology*. 2021. Vol. 43, No 3. P. 229–233. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.1649.

7. Зотова О. В., Шалай О. О., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Діагностичне та прогностичне значення транслокації t(8;21)(q22;q22) та гена *RUNX1/RUNX1T1* при гострій мієлоїдній лейкемії з ознаками дозрівання. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2023. Вип. 42. С. 73–89. DOI: 10.33741/0435-1991.42.06.

8. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні аномалії у хворих на гострі лейкемії. *Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини: матеріали ювілейної науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (Львів, Україна, 27-28 травня 2010 р.)*. Львів, 2010. С. 78–80.

9. Бойко О. І., Виговська Я. І., Даниш О. Й., Томашевська Н. Я., Зотова О. В., Горон Н. Ю., Масляк З. В. Прогностичні маркери мієлодиспластичного синдрому. *Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.)*. Львів, 2011. С. 30–31.

10. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Кароль Ю. С., Мазурок А. А., Логінський В. Є. Виявлення цитогенетичних аномалій у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. *Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.)*. Львів, 2011. С. 87–88.

11. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О. Цитогенетичні аномалії при гострих лейкеміях у дітей. *Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених із міжнародною участю,*

присвяченої 150-річчю заснування Харківського медичного товариства (Харків, Україна, 30 листопада 2011 р.). Харків, 2011. С. 37.

12. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С., Римар М. М., Кароль Ю. С., Мішаріна Ж. А., Логінський В. Є. Філадельфійська хромосома у хворих на гостру лейкемію. *Архів клінічної та експериментальної медицини: матеріали V з'їзду медичних генетиків України з міжнародною участю* (Київ, Україна, 3-4 квітня 2012 р.). Редакційно-видавничий відділ Донецького національного медичного університету імені М. Горького, 2012. Т. 21, № 2. С. 233.

13. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С., Римар М. М., Савенко В. С., Туркевич О. М., Горон Н. Ю., Басова О. О., Логінський В. Є. Хромосомні аномалії при гострих мієлоїдних лейкеміях. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми мультифакторної патології та порушень метаболізму» (Київ, Україна, 16-17 квітня 2013 р.). Київ, 2013. С. 57–60.

14. Boyko O., Danysh O., Lukjanova A., Zotova O., Horodyska T., Vyhovska Y., Maslyak Z., Kotlyarchuk K. Prognostic markers for myelodysplastic syndrome. *Haematologica: 18th Congress of the European Hematology Association* (Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013). 2013. Abstract PB 1450. Vol. 98. Suppl. 1. P. 582.

15. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Перебудови 11q23 у хворих на гострі лейкемії. *Журнал НАМН України: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України* (Київ, Україна, 23 березня 2018 р.). Київ, 2018. С. 47.

16. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В., Римар М. М., Шалай О. О. Прогностичне значення транслокації t(8;21)(q22;q22) при гострих мієлоїдних лейкеміях. Матеріали VII Міжнародного Медичного Конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 25-27 квітня 2018 р.). Київ, 2018. С. 110.

17. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Додаткові копії 8 хромосоми у хворих на гострі лейкемії. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців* (Харків, Україна, 28-29 березня 2019 р.). Харків, 2019. С. 105–106.
18. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Моносомія 7 хромосоми при гострих лейкеміях. Матеріали VIII Міжнародного медичного форуму «Впровадження сучасних досягнень медичної галузі у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 17-19 квітня 2019 р.). Київ, 2019. С. 138.
19. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 24th Congress of the European Hematology Association* (Amsterdam, The Netherlands, June 13-16, 2019). 2019. Abstract PB 1693. Vol. 3. Suppl. 1. P. 780.
20. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *HemaSphere: 25th Congress of the European Hematology Association* (11-22 June, 2020). 2020. Abstract PB 1782. Vol. 4: Suppl. 1. P. 818.
21. Зотова О. В., Вальчук М. О., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Спосіб удосконалення діагностики гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) шляхом визначення хромосомних аберацій (ХА). *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ. 2020. Вип. 49. С. 117–118.
22. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 27th Congress of the European Hematology Association* (Vienna, Austria, June 9-17, 2022). 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149. DOI: 10.1097/01.HS9.0000850056.78521.20.
23. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Шалай О. О., Логінський В. Є. Додаткові цитогенетичні аномалії у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію з транслокацією t(8;21)(q22;q22). *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: збірник матеріалів до 80-*

річчя Войціцького Юрія Володимировича, кандидата медичних наук, завідувача консультативною поліклінікою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Львів: ЗУКЦ, 2022. С. 85–86.

24. Шалай О. О., Зотова О. В., Вальчук М. О., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих лейкемій (ГЛ) шляхом визначення хромосомних аномалій на різних етапах перебігу захворювання. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2022. Вип. 53. С. 100–101.

25. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Additional cytogenetic abnormalities in adult acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *HemaSphere: 28th Congress of the European Hematology Association* (Frankfurt, Germany, June 8-15, 2023). 2023. Abstract PB 1815. Vol. 7. Suppl. 3. P. 3510–3511. DOI: 10.1097/01.HS9.0000974108.88490.09.

26. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих лейкемій шляхом визначення у хворих химерних генів *AML1/ETO* і *CBFB/MYH11*. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2023. Вип. 55. С. 84–85.

27. Шмигельська С., Зотова О., Матійців Н., Шалай О. Цитогенетичні перебудови при різних формах лейкемій. *Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів* (Львів, Україна, 18-20 квітня 2024 р.). Львів: Сполом, 2024. С. 174–175.

28. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetic abnormalities in adult acute myelomonocytic leukemia. *HemaSphere: 29th Congress of the European Hematology Association* (Madrid, Spain, June 13-16, 2024). 2024. Abstract PB 2371. Vol. 8. Suppl. S1. P. 4483–4484. <https://doi.org/10.1002/hem3.104>.

29. Зотова О. В., Шалай О. О., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Римар М. М., Логінський В. Є. Роль цитогенетичних методів дослідження у діагностиці *BCR/ABL1*-позитивної гострої мієлоїдної лейкемії. *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: збірник, присвячений*

пам'яті заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору Виговській Ярославі Іллівні. Львів, 2024. С. 87–88.

30. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Клініко-лабораторні особливості перебігу гострої промієлоцитарної лейкемії. *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: збірник, присвячений пам'яті заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору Виговській Ярославі Іллівні*. Львів, 2024. С. 253–257.

31. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих мієлоїдних лейкемій (ГМЛ) шляхом комплексного застосування класичного та молекулярно-цитогенетичного визначення у хворих химерного гена *PML/RARa*. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2024. Вип. 57. С. 97–98.

32. Шмигельська С. М., Зотова О. В., Шалай О. О. Цитогенетичні перебудови у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії. Матеріали науково-практичної конференції «VII національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова» (Харків, Україна, 15 травня 2025 р.). Харків: Видавництво Юстон, 2025. С. 80–81.

33. Shmyhelska S., Zotova O., Shalay O. Cytogenetic features as diagnostic and prognostic markers in acute leukemias. *International Scientific Conference on Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology (Lviv, Ukraine, June 12-13, 2025)*. P. 65.

РОЗДІЛ 4

ХРОМОСОМНІ ПЕРЕБУДОВИ ЛЕЙКЕМІЧНИХ КЛІТИН ПРИ ГОСТРІЙ ЛІМФОБЛАСТНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

4.1. Результати первинних цитогенетичних досліджень при ГЛЛ

Первинні (початкові) цитогенетичні дослідження (аналіз каріотипу та FISH) лейкемічних клітин виконано у 57 пацієнтів з ГЛЛ. Загалом первинно було проведено 56 цитогенетичних (аналіз каріотипу) і 63 молекулярно-цитогенетичних досліджень (FISH) бластних клітин на різних етапах перебігу ГЛЛ: при встановленні діагнозу (33 хворих), у випадку рецидиву (18 хворих) та під час ремісії хвороби (6 хворих). Результати проведених цитогенетичних досліджень представлено у таблиці 4.1.

Дослідна група включила 57 хворих на ГЛЛ (табл. 4.1). Однак усі пацієнти, які на момент первинного цитогенетичного дослідження перебували у ремісії, були виключені із загальної когорти хворих і відокремлені в окрему підгрупу. Таким чином, сформовано 2 підгрупи пацієнтів: 1) хворі, які перебували у гострій стадії захворювання (51 випадок, № № 1-51); 2) хворі, які перебували у ремісії (6 випадків, № № 52-57).

У першій підгрупі, яка включила 51 пацієнта з ГЛЛ, що перебували у гострій стадії захворювання, методом каріотипування встановлено наявність комплексного каріотипу з множинних кількісними і/або структурними змінами (≥ 3) у 15 хворих (№ № 1-15), двох перебудов у каріотипі – в 8 пацієнтів (№ № 16-23) та однієї перебудови – у 11 хворих (№ № 24-34). Серед 15 пацієнтів з множинними аномаліями каріотипу: у 5 хворих (№ № 2-6) виявлено масивну гіпердиплоїдію (51-67 хромосом), у 2 пацієнтів (№ № 7, 8) – гіподиплоїдію (24-44 хромосом) та в 1 хворого (№ 1) – близько триплоїдний набір (68-79 хромосом). Таким чином, у 34 (67 %) (№ № 1-34) із 51 обстеженого хворого спостерігали цитогенетично видимі хромосомні перебудови різного характеру.

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГЛЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГЛЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|-----|---|--|
| 1 | Ч | В-ГЛЛ | 82 | 77,XXY,t(4;11)(q21;q23)x2,+13,+16,+17,+18,+19,+20,+21,+22[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-); перебудова гена <i>KMT2A</i> (95 %) |
| 2 | Ж | В-ГЛЛ | 28 | 57,XX,+X,+2,+4,+6,+8,t(9;22)(q34;q11),+11,+14,+17,+21,+21, +der(22)t(9;22)(q34;q11)[20] | <i>BCR/ABL1</i> (73 %) |
| 3 | Ч | В-ГЛЛ | 24 | 56,XY,der(1),+3,+4,+6,+8,+10,+14,+18,+19,+21,+mar[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 4 | Ч | В-ГЛЛ | 62 | 62~66,XY,+X,+1,+2,+3,+4,+5,+6,+8,+8,+10,+11,+11,+12,+13, +14,+15,+16,+17,+18,+19,+20,+21,+22[cp20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 5 | Ж | В-ГЛЛ | 20 | 60~61,XX,+X,+1,+3,+4,+6,+8,+9,+10,+11,+14,+15,+17,+18,+21, +mar[cp3]/46,XX[18] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 6 | Ж | В-ГЛЛ | 52 | 62~67,XX,+2,+3,+3,+4,+5,+6,+7,+10,+11,+12,+12,+13,+14,+15,+16, +17,+18,+19,+19,+20,+20,+21,+22[cp2]/46,XX[18] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 7 | Ж | Т-ГЛЛ | 21 | 43~44,XX,-18,-20,-21,-22[cp20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 8 | Ч | Т-ГЛЛ | 60 | 41~43,XY,t(1;6)(q32;q27),-7,-10,add(12)(q24),del(17)(p11), r(17)(p13q25),-13,-14,-15,-16,-17,+mar[cp19]/46,XY[4] | <i>BCR/ABL1</i> (-); делеція гена <i>TP53</i> (75 %) |
| 9 | Ч | В-ГЛЛ | 18 | 45,X,-Y,del(6)(q21),add(8p),add(9p)[17]/46,XY[3] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 10 | Ж | Т-ГЛЛ | 40 | 48,XX,inv(1)(p32q21),-16,+mar1,+mar2,+mar3[19]/46,XX[1] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 11 | Ч | Т-ГЛЛ | 28 | 46,XY,der(1),-4,-5,+mar1,+mar2[9]/45,XY,der(1),-2,-4,-5, +mar1,+mar3[4]/46,XY[9] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 12 | Ж | Т-ГЛЛ | 36 | 48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[9]/46,XX[11] | <i>BCR/ABL1</i> (70 %) |
| 13 | Ж | В-ГЛЛ | 50 | 48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[10]/ 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[4] | <i>BCR/ABL1</i> (87 %) |

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГЛЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГЛЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|-----|---|--|
| 14 | Ж | В-ГЛЛ | 73 | 48,XX,t(9;22)(q34;q11),+12,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[8]/47,XX,+12[12] | <i>BCR/ABL1</i> (71 %) |
| 15 | Ч | В-ГЛЛ | 34 | 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[14]/46,XY,del(7)(q31),t(9;22)(q34;q11)[3]/47,XY,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[3] | <i>BCR/ABL1</i> (96 %) |
| 16 | Ч | В-ГЛЛ | 18 | 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+17[3]/46,XY[17] | <i>BCR/ABL1</i> (81 %) |
| 17 | Ч | В-ГЛЛ | 50 | 46,XY,ins(1;10)(q22;q23q26),t(8;14)(q24;q32)[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 18 | Ч | В-ГЛЛ | 30 | 46,XY,der(6)t(6;7)(q13;q11),del(7)(q11)[10]/46,XY[10] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 19 | Ж | В-ГЛЛ | 19 | 45,XX,-7,del(17)(p11)[15]/46,XX[5] | <i>BCR/ABL1</i> (-); делеція гена <i>TP53</i> (50 %) |
| 20 | Ч | В-ГЛЛ | 50 | 47,XY,dup(1)(q21q32),+del(6)(q13q21)[16]/46,XY[4] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 21 | Ч | В-ГЛЛ | 33 | 46,XY,t(2;9)(q11.2;q34),t(11;14)(q23;q32)[17]/46,XY[3] | <i>BCR/ABL1</i> (-); перебудова гена <i>KMT2A</i> (63 %) |
| 22 | Ч | В-ГЛЛ | 19 | 46,XY,add(14)(q32)[17]/47,XY,+C,add(14)(q32)[2]/46,XY[1] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 23 | Ч | В-ГЛЛ | 35 | 46,XY,del(11)(q23),add(14)(q32)[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 24 | Ж | В-ГЛЛ | 22 | 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[1]/46,XX[32] | <i>BCR/ABL1</i> (12 %) |
| 25 | Ж | В-ГЛЛ | 27 | 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[14] | <i>BCR/ABL1</i> (93 %) |
| 26 | Ж | В-ГЛЛ | 33 | 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20] | <i>BCR/ABL1</i> (91 %) |
| 27 | Ж | В-ГЛЛ | 23 | 46,XX,t(4;11)(q21;q23)[7]/46,XX[13] | <i>BCR/ABL1</i> (-); перебудова гена <i>KMT2A</i> (26 %) |

Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин у хворих на ГЛЛ

| № п/п | Стать | Варіант ГЛЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|-------|--------------------------------|--|
| 28 | Ж | В-ГЛЛ | 32 | 46,XX,t(4;11)(q21;q23)[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-); перебудова гена <i>KMT2A</i> (85 %) |
| 29 | Ж | В-ГЛЛ | 26 | 46,XX,i(7)(q10)[14]/46,XX[10] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 30 | Ч | В-ГЛЛ | 19 | 45,X,-Y[16]/46,XY[4] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 31 | Ж | В-ГЛЛ | 21 | 47,XX,+5[2]46,XX[18] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 32 | Ч | Т-ГЛЛ | 28 | 46,XY,del(9)(p21)[18]/46,XY[2] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 33 | Ж | В-ГЛЛ | 48 | 47,XX,+8[17]46,XX[3] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 34 | Ч | Т-ГЛЛ | 29 | 47,XY _Y [20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 35 | Ч | В-ГЛЛ | 45 | Відсутні метафазні пластинки | <i>BCR/ABL1</i> (79 %) |
| 36-51 | Ч/Ж | В-/Т-ГЛЛ | 21-58 | 46,XY або 46,XX | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 52-57 | Ч/Ж | В-/Т-ГЛЛ | 23-47 | 46,XY або 46,XX | <i>BCR/ABL1</i> (-) |

Зазвичай при каріотипування клітин кісткового мозку хворих на ГЛЛ, крім аномального клону клітин, переважно також було виявлено і клон клітин з нормальним каріотипом, причому відмічено взємозв'язок відсотка аномальних клітин з відсотком бластів у кістковому мозку. При дослідженні клітин периферичної крові такого взаємозв'язку виявлено не було.

Молекулярно-цитогенетичний метод FISH-дослідження для виявлення фузійного гена *BCR/ABL1* проведено на інтерфазних ядрах та/або метафазах усіх обстежених пацієнтів з ГЛЛ (№ № 1-57). Наявність химерного гена *BCR/ABL1* підтверджено у 10 хворих (№ № 2, 12-16, 24-26, 35), тоді як у 47 пацієнтів (№ № 1, 3-11, 17-23, 27-34, 36-57) – спростовано. У хворого № 35 наявність химерного гена *BCR/ABL1* було підтверджено лише дослідження FISH, оскільки отримати придатних для аналізу метафазних пластинок і проаналізувати весь каріотип не вдалось.

Також методом FISH було підтверджено наявність перебудов 11q23/*KMT2A (MLL)* у 4 пацієнтів (№ № 1, 21, 27, 28) і делеції *del(17p)/TP53* – у 2 пацієнтів (№ № 8, 19), в яких при каріотипуванні були виявлені відповідні цитогенетичні аномалії.

Таким чином, загалом у 35 (69 %) (№ № 1-35) із 51 хворого на ГЛЛ, які перебували у гострій стадії захворювання, спостерігали різного характеру цитогенетичні перебудови. У зразках, отриманих від 16 (31 %) пацієнтів цієї ж підгрупи (№ № 36-51), виявлено нормальний чоловічий або жіночий каріотип без цитогенетично видимих перебудов. Також жодних хромосомних аномалій не було виявлено і у всіх хворих другої підгрупи (№ № 52-57), яким первинні цитогенетичні обстеження проведено під час ремісії хвороби. Також пацієнтам другої підгрупи (№ № 52-57) додатково було проведено дослідження методом FISH з метою виявлення химерного гена *BCR/ABL1* та підтверджено його відсутність.

В обстеженій підгрупі хворих на ГЛЛ, що перебували у гострій стадії захворювання (№ № 1-51) (табл. 4.1), найчастіше спостерігали наступні цитогенетичні перебудови: філадельфійську (Ph) хромосому, утворену в

результаті транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, та/або химерний ген *BCR/ABL1* (10 випадків (№ № 2, 12-16, 24-26, 35); трисомію 8 (+8) (8 випадків, № № 1-5, 12, 13, 33); трисомію 17 (+17) (5 випадків, № № 2, 4-6, 16); високу гіпердиплоїдію (51-67 хромосом в наборі) (5 випадків, № № 2-6); аномалії 11q23/*KMT2A* (5 випадків, № № 1, 21, 23, 27, 28), а саме – транслокації $t(4;11)(q21;q23)$ (3 випадки, № № 1, 27, 28) і $t(11;14)(q23;q32)$ (1 випадок, № 21) та делецію $del(11)(q23)$ (1 випадок, № 23); гіподиплоїдію (24-44 хромосом у наборі) (2 випадки, № № 7, 8); делецію $del(17)(p11)$ (2 випадки, № № 8, 19) та інші.

Найчастішою хромосомною перебудовою при ГЛЛ була філадельфійська хромосома (Ph), утворена в результаті транслокації між хромосомами 9 і 22 – $t(9;22)(q34;q11)$. Ph-хромосому виявлено у 9 хворих (№ № 2, 12-16, 24-26). У 3 (33 %) пацієнтів (№ № 24-26) це була єдина перебудова у каріотипі (рис. 4.1), тоді як у 6 (67 %) хворих, крім Ph, виявлено додаткові аберації (рис. 4.2). Серед них в одного пацієнта (№ 16) поряд з Ph спостерігали трисомію хромосоми 17 (+17). У 5 випадках (№ № 2, 12-15) виявлено 1-2 копії філадельфійської хромосоми, які входили до складу комплексного каріотипу поряд з іншими множинними кількісними та/або структурними змінами. У всіх вищезгаданих хворих (№ № 2, 12-16, 24-26) наявність транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ було підтверджено молекулярно-цитогенетичним дослідженням FISH, яке показало наявність химерного гена *BCR/ABL1* (рис. 4.3). Крім цього в одного хворого (№ 35) провести каріотипування було неможливо через відсутність придатних для аналізу метафазних пластинок у дослідженому матеріалі, однак підтверджено наявність фузійного гена *BCR/ABL1* з допомогою дослідження FISH. Як відомо химерний ген *BCR/ABL1* утворюється в результаті транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, тому вищезгаданого пацієнта (№ 35) віднесено до когорти хворих з $t(9;22)(q34;q11)$ та/або геном *BCR/ABL1*.

Таким чином, загалом, у 10 із 51 обстеженого пацієнта з ГЛЛ було виявлено філадельфійську хромосому та/або химерний ген *BCR/ABL1*, що становить 20 % від усіх виявлених випадків ГЛЛ.

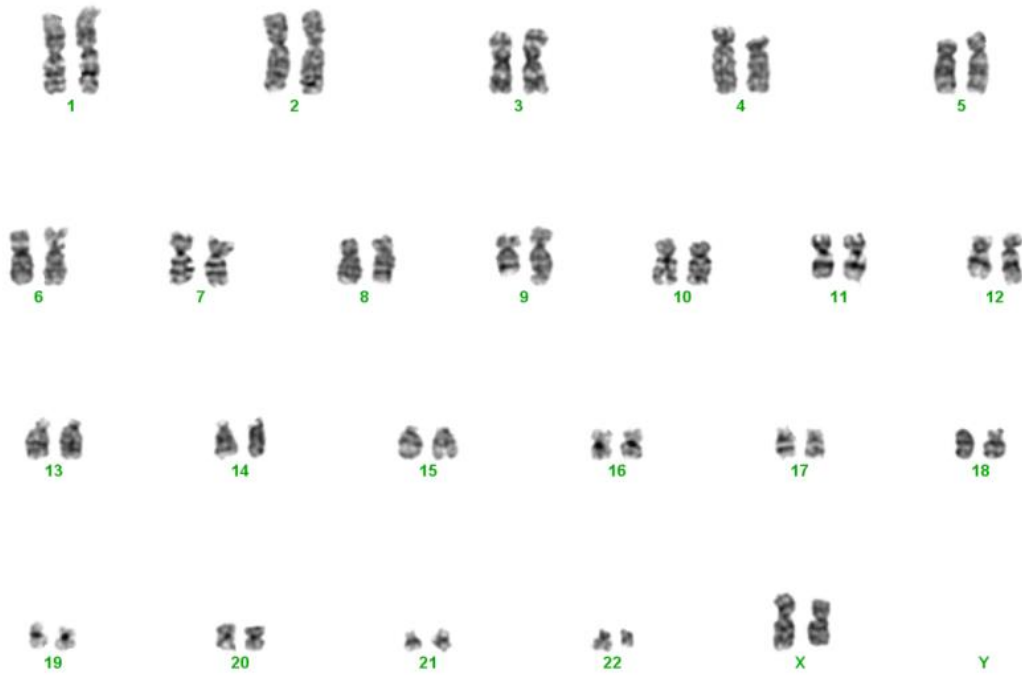


Рис. 4.1 Каріотип хворої № 26 – 46,XX,t(9;22)(q34;q11)

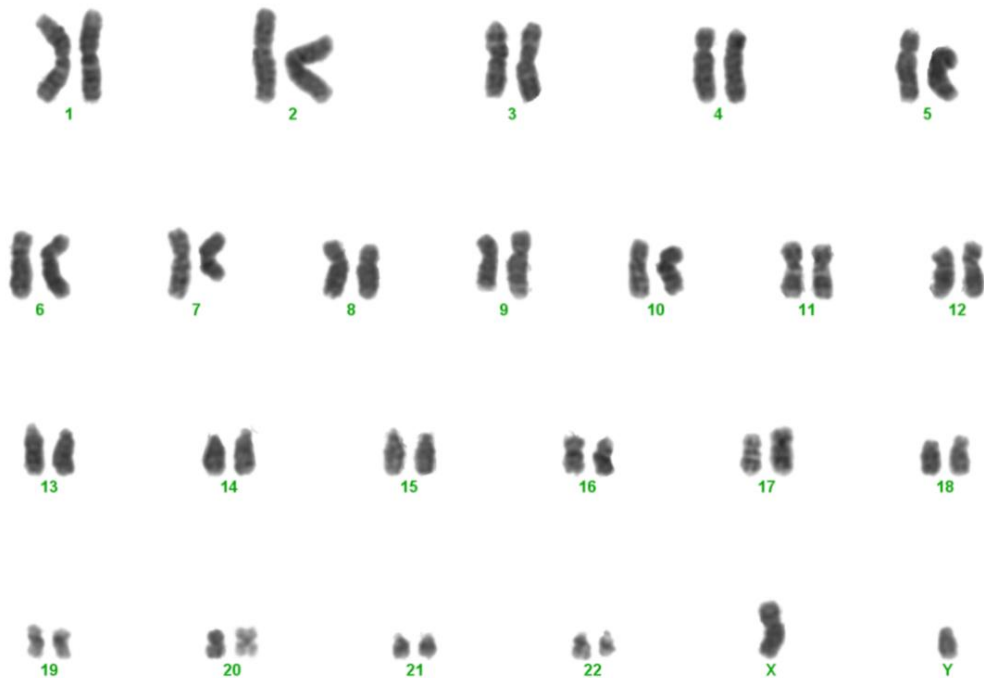


Рис. 4.2 Каріотип хворого № 15 – 46,XY,del(7)(q31),t(9;22)(q34;q11)

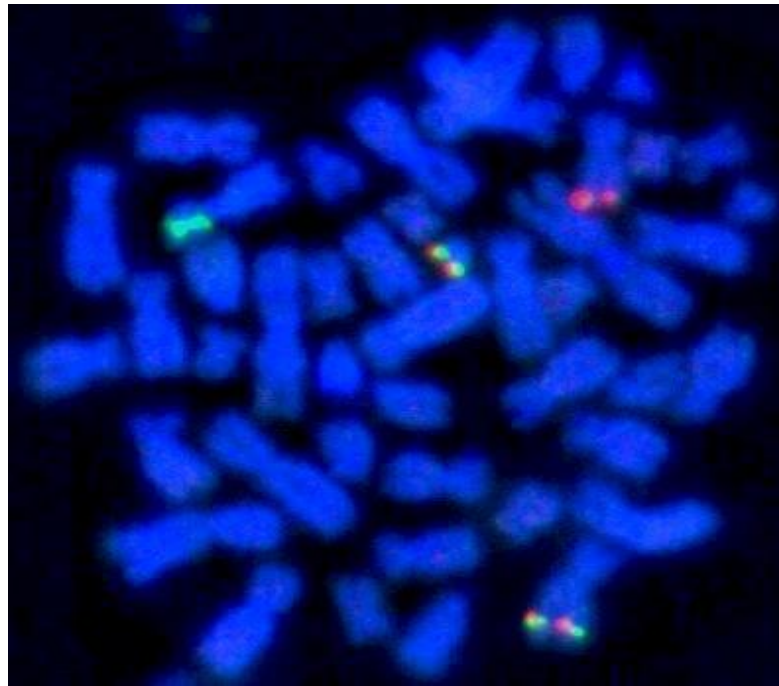


Рис. 4.3 Результат FISH-аналізу на метафазній пластинці (2Y1R1G) при виявленні гена *BCR/ABL1* із застосуванням флуоресцентної мітки BCR/ABL Translocation, DF Probe у хворої № 26. Виявлено два колокалізаційні сигнали жовтого кольору, які знаходяться на похідних хромосом 9 (ген *ABL1/BCR*) і 22 (ген *BCR/ABL1*)

Трисомію хромосоми 8 (+8) виявлено у 8 пацієнтів з ГЛЛ (№ № 1-5, 12, 13, 33), що становить 16 %. В однієї (12 %) хворої (№ 33) це була єдина перебудова в каріотипі (рис. 4.4). У 7 (88 %) пацієнтів (№ 1-5, 12, 13) трисомія 8 входила до складу комплексного каріотипу разом з іншими множинними кількісними та/або структурними цитогенетичними відхиленнями.

Трисомію хромосоми 17 (+17) спостерігали у 5 хворих (№ № 2, 4-6, 16), що становить 10 % серед усіх випадків ГЛЛ. В одного (20 %) пацієнта (№ 16), крім +17, виявлено ще й філадельфійську хромосому (Ph), утворену в результаті транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ (рис. 4.5). У 4 (80 %) хворих (№ № 2, 4-6) трисомія 17 входила до складу гіпердиплоїдного каріотипу поряд з іншими множинними кількісними та/або структурними цитогенетичними відхиленнями.

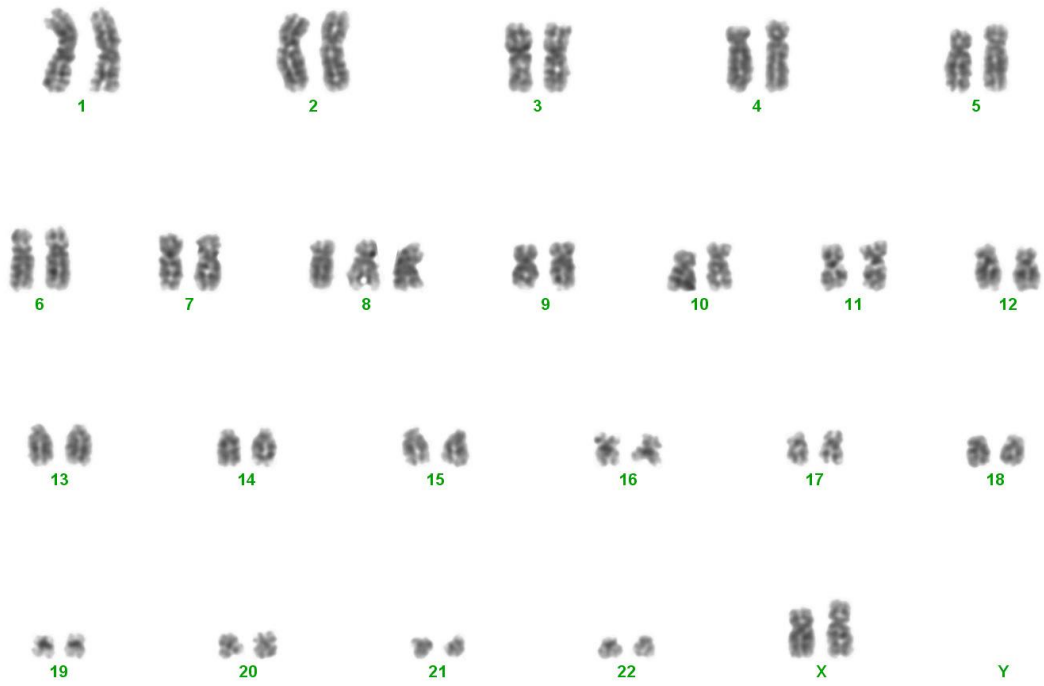


Рис. 4.4 Каріотип хворої № 33 – 47,XX,+8

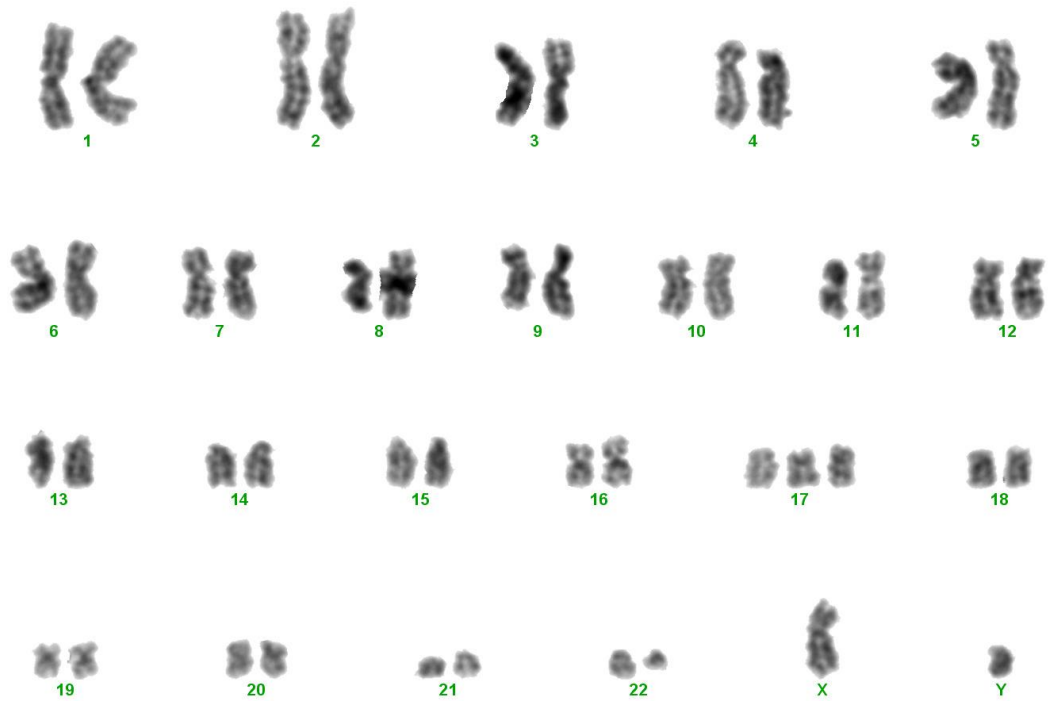


Рис. 4.5 Каріотип хворого № 16 – 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+17

Високу гіпердиплоїдію (51-67 хромосом) було виявлено у 5 пацієнтів (№ № 2-6), що становить 10 % серед усіх випадків ГЛЛ. Кількість хромосом у наборі становила від 57 до 67. Найпоширенішими додатковими хромосомами були: 4 (100 %), 6 (100 %), 14 (100 %), 21 (100 %), 3 (80 %), 8 (80 %), 10 (80 %), 11 (80 %), 17 (80 %) та 18 (80 %). Серед пацієнтів з високою гіпердиплоїдією: у 3 (60 %) хворих (№ № 4-6) встановлено наявність лише кількісних перебудов каріотипу (рис. 4.6), тоді як у 2 (40 %) пацієнтів (№ № 2, 3), крім кількісних відхилень, також спостерігали структурні перебудови каріотипу, серед яких виявлено маркерну для ГЛЛ аберацію – транслокацію $t(9;22)(q34;q11)$ (хвора № 2). Крім того в пацієнта № 1 ми спостерігали близько триплоїдний каріотип (77 хромосом). Вищезгаданого хворого (№ 1) не включено до когорти пацієнтів з високою гіпердиплоїдією, оскільки вона характеризується кількістю хромосом від 51 до 67.

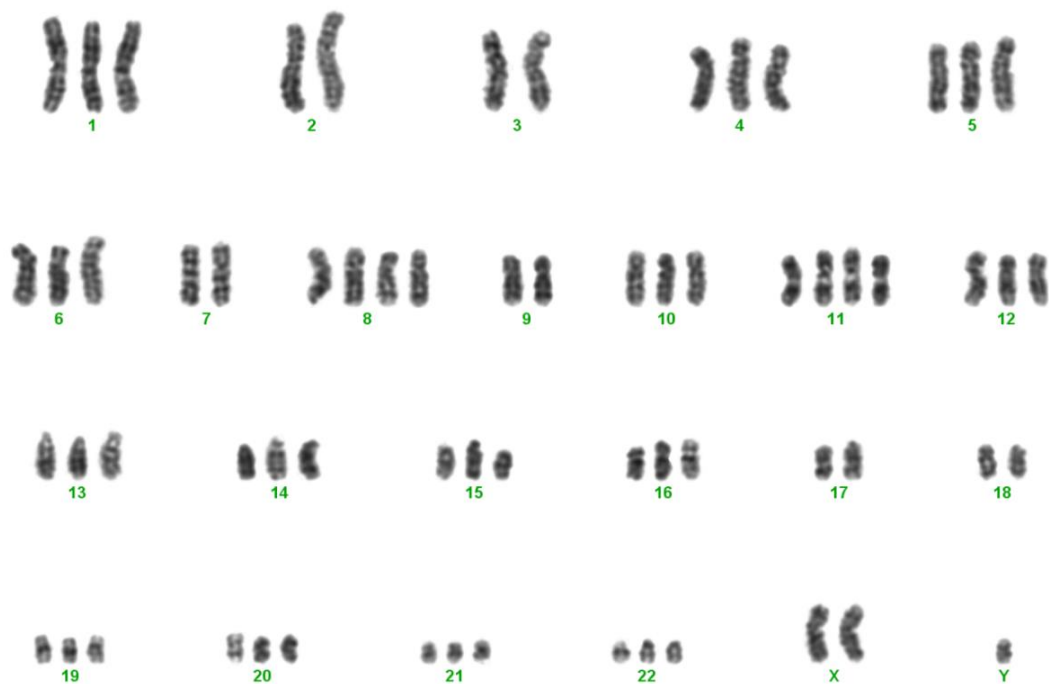


Рис. 4.6 Каріотип хворого № 4 –

65,XY,+X,+1,+4,+5,+6,+8,+8,+10,+11,+11,+12,+13,+14,+15,+16,+19,+20,+21,+22

Наявність аномалій 11q23/*KMT2A* (*MLL*) підтверджено у 5 хворих на ГЛЛ (№ № 1, 21, 23, 27, 28), що становить 10 %. Серед перебудов 11q23 виявлено: транслокацію t(4;11)(q21;q23) (3 випадки, № № 1, 27, 28), транслокацію t(11;14)(q23;q32) (1 випадок, № 21) та делецію del(11)(q23) (1 випадок, № 23). Таким чином, у 4 пацієнтів (80 %) спостерігали наявність транслокацій, а у 1 (20 %) – делеції. Стосовно розподілу партнерських хромосом, задіяних у 11q23 транслокаціях: хромосому 4 виявлено у 3 (75 %) випадках (№ № 1, 27, 28), а хромосому 14 – в 1 (25 %) випадку (№ 21). Серед 5 пацієнтів з перебудовами 11q23/*KMT2A* (*MLL*): у 2 (40 %) хворих (№ № 27, 28) виявлено лише перебудови 11q23, а у 3 (60 %) (№ № 1, 21, 23) поряд з аномаліями 11q23 спостерігали додаткові цитогенетичні відхилення. Наявність перебудов 11q23/*KMT2A* було підтверджено методом FISH у 4 пацієнтів (№ № 1, 21, 27, 28) (рис. 4.7).

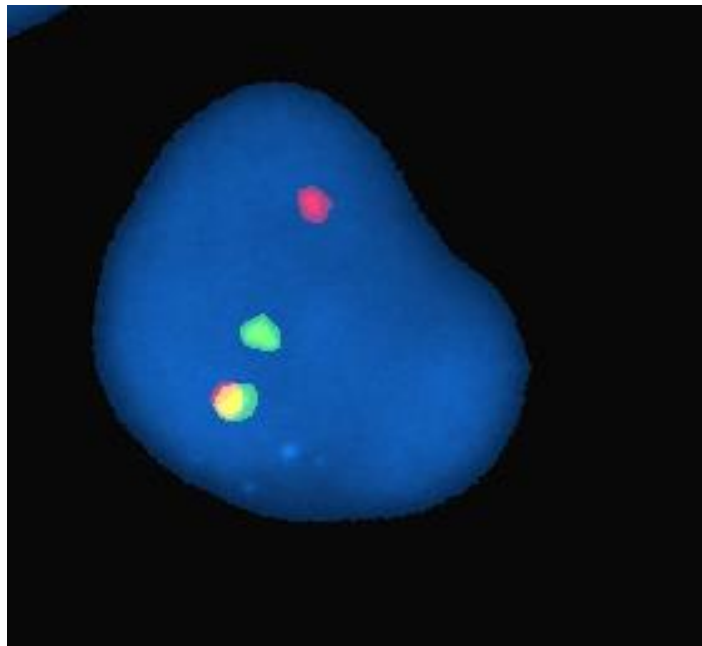


Рис. 4.7 Результат FISH-аналізу на інтерфазному ядрі (1Y1R1G) при виявленні перебудови гена *KMT2A* із застосуванням флуоресцентної мітки *MLL*

Breakapart Probe у хворої № 28

Маркерна для ГЛЛ транслокація t(4;11)(q21;q23) виявлена у 3 пацієнтів (№ № 1, 27, 28), що становить 6 %. Її наявність підтверджена дослідженням

FISH. У 2 (67 %) пацієнтів (№ № 27, 28) це була єдина перебудова (рис. 4.8). У одного (33 %) хворого (№ 1) транслокація $t(4;11)(q21;q23)$ входила у склад близько триплоїдного каріотипу (77 хромосом) поряд з іншими аномаліями.

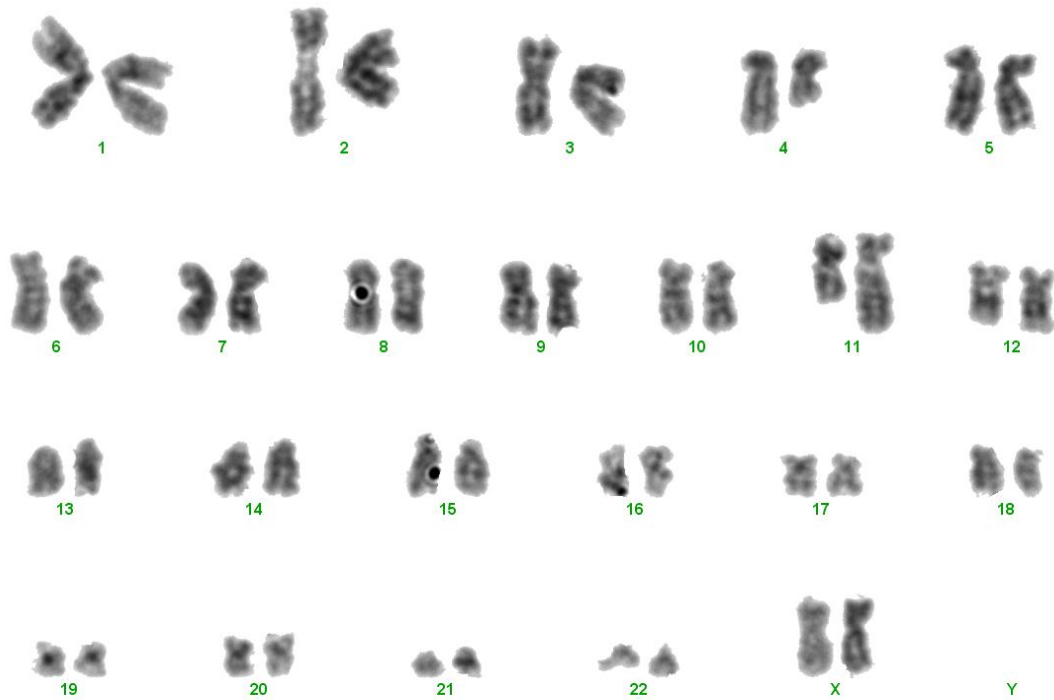


Рис. 4.8 Каріотип хворої № 28 – $46,XX,t(4;11)(q21;q23)$

Гіподиплоїдію (24-44 хромосом) було виявлено у 2 хворих з ГЛЛ (№ № 7, 8), що становить 4 %. Кількість хромосом у наборі становила від 41 до 44. Серед пацієнтів з гіподиплоїдією: у однієї (50 %) хворої (№ 7) (рис. 4.9) встановлено наявність лише кількісних перебудов каріотипу, тоді як у іншого (50%) пацієнта (№ 8), крім кількісних змін, додатково спостерігали також структурні аномалії.

Делецію короткого плеча хромосоми 17 ($del(17)(p11)$) виявлено у 2 хворих з ГЛЛ (№ № 8, 19), що становить 4 %. Її наявність підтверджено дослідженням FISH. У обох хворих, крім $del(17)(p11)$, спостерігали наявність й інших змін каріотипу (рис. 4.10).

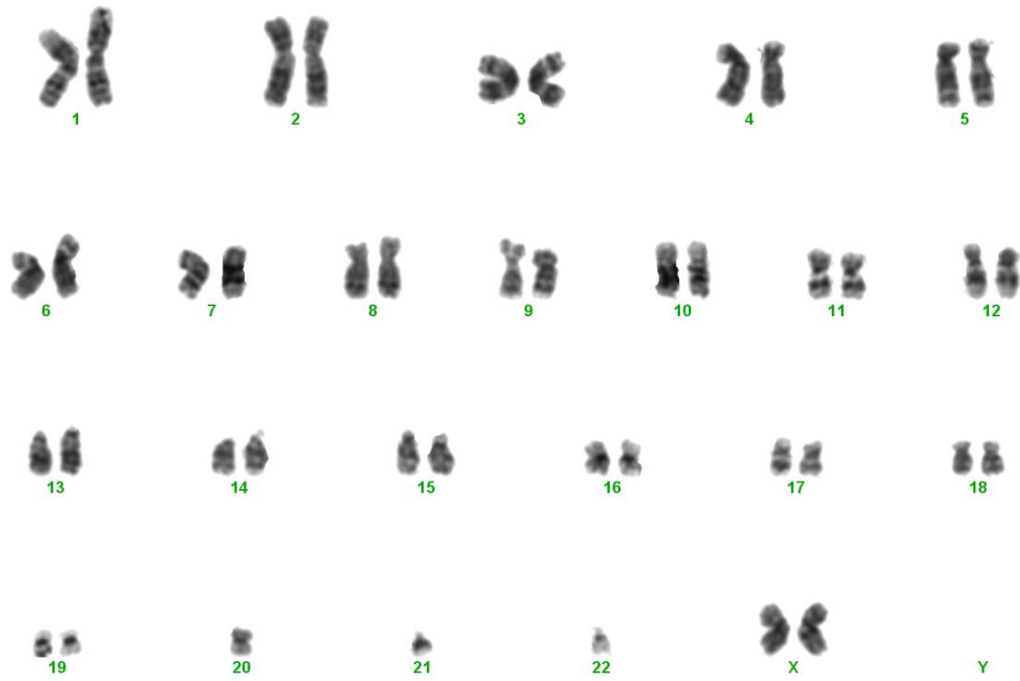


Рис. 4.9 Каріотип хворої № 7 – 43,XX,-20,-21,-22

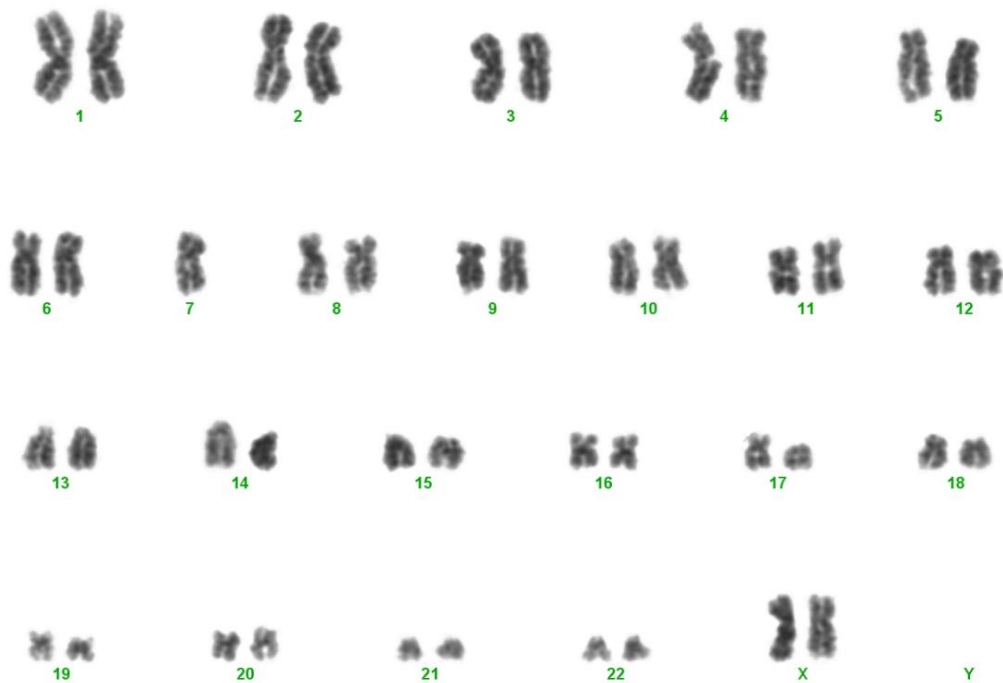


Рис. 4.10 Каріотип хворої № 19 – 45,XX,-7,del(17)(p11)

Однак, крім усіх вищезгаданих перебудов, в обстежених хворих на ГЛЛ спостерігали й інші цитогенетичні відхилення, проте їх частота була низькою (< 2 %). Зокрема, серед них виявлено: дуплікацію $\text{dup}(1)(\text{q}21\text{q}32)$, інверсію $\text{inv}(1)(\text{p}32\text{q}21)$, інсерцію $\text{ins}(1;10)(\text{q}22;\text{q}23\text{q}26)$, транслокації $\text{t}(1;6)(\text{q}32;\text{q}27)$, $\text{t}(2;9)(\text{q}11.2;\text{q}34)$, $\text{t}(8;14)(\text{q}24;\text{q}32)$, ізохромосому $\text{i}(7)(\text{q}10)$, делеції $\text{del}(6)(\text{q}21)$, $\text{del}(6)(\text{q}13\text{q}21)$, $\text{del}(7)(\text{q}11)$, $\text{del}(7)(\text{q}31)$, $\text{del}(9)(\text{p}21)$, кількісні аномалії (моносомії, трисомії, тетрасомії), дериватні, похідні, маркерні, кільцеві хромосоми (часто невстановленого походження).

4.2. Результати цитогенетичних досліджень під час перебігу ГЛЛ

У 10 із 57 обстежених хворих було виконано кілька цитогенетичних досліджень (аналіз каріотипу та FISH) під час перебігу ГЛЛ. Загалом було проведено 24 цитогенетичних (аналіз каріотипу) і 18 молекулярно-цитогенетичних (FISH) досліджень лейкемічних клітин на різних етапах перебігу ГЛЛ: при встановленні діагнозу (15 досліджень), у випадку рецидиву (23 досліджень) та під час ремісії хвороби (4 дослідження). Серед них: дослідження каріотипу проведено у 7 випадках (№ № 1-3, 5-8) – двічі, у 2 випадках (№ № 9, 10) – тричі та в 1 випадку (№ 4) – чотириразово; FISH-аналіз проведено у 5 випадках (№ № 1-3, 9, 10) – одноразово, у 4 випадках – двічі (№ № 5-8) та у 1 випадку (№ 4) – п'ятиразово.

При первинному (початковому) цитогенетичному аналізі у цій групі хворих виявлено: Ph-хромосому (4 випадки, № № 4-7), ізохромосому 7 – $\text{i}(7)(\text{q}10)$ (1 випадок, № 3), транслокацію $\text{t}(4;11)(\text{q}21;\text{q}23)$ (1 випадок, № 8) та нормальний каріотип (4 випадки, № № 1, 2, 9, 10), причому ніхто з хворих на час первинного аналізу у ремісії не перебував. У 2 хворих (№ № 4, 5), крім Ph-хромосоми, додатково спостерігали й інші структурні та/або кількісні зміни (+8, +17, + $\text{der}(22)\text{t}(9;22)(\text{q}34;\text{q}11)$). У 4 пацієнтів (№ № 3, 6-8) вищевказані аномалії були єдиними змінами каріотипу. Наявність фузійного гена *BCR/ABL1* первинно підтверджено дослідженням FISH у 4 хворих (№ № 4-7), тоді як у 6

пацієнтів (№ № 1-3, 8-10) – спростовано. У пацієнтки № 8 наявність перебудови гена *KMT2A* також підтверджено FISH-аналізом.

Наступні (повторні) цитогенетичні дослідження показали наявність клональної еволюції у вигляді появи додаткових аномалій (хворі № № 4, 5) (рис. 4.11) або нових субклонів клітин з множинними структурними та кількісними змінами каріотипу (хворі № № 1-3) (рис. 4.12) у 5 (56 %) (№ № 1-5) із 9 пацієнтів, яким дослідження були проведено під час рецидиву ГЛЛ. У 4 (44 %) (№ № 6, 8-10) із них клональної еволюції не виявлено. В однієї пацієнтки (№ 7) повторне цитогенетичне дослідження було проведено лише під час ремісії ГЛЛ. У всіх хворих, яким наступні (повторні) цитогенетичні дослідження проведено під час ремісії хвороби (№ № 4, 7), виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін. FISH-аналіз для виявлення фузійного гена *BCR/ABL1* повторно було проведено чотириразово у однієї хворої (№ 4) та одноразово – у 3 пацієнтів (№ № 5-7). Наявність химерного гена *BCR/ABL1* підтверджено під час рецидиву ГЛЛ у хворих № 4, № 5 і № 6 та спростовано у період ремісії у пацієнтів № 4 та № 7.

Результати проведених первинних та повторних (наступних) цитогенетичних досліджень субстратних клітин під час перебігу ГЛЛ представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Результати цитогенетичних досліджень субстратних клітин
під час перебігу ГЛЛ**

| № п/п | Стать | Варіант ГЛЛ | № дослідження | Етап ГЛЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|---------------|-----------------------|-----|--|---------------------|
| 1 | Ч | В-ГЛЛ | 1 | Встановлення діагнозу | 36 | 46,XY[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| | | | 2 | Рецидив I | 37 | 46~48,XY,-4,+8,-14,-17,+22,+mar1,+mar2[cp20] | Не проводили |

**Результати цитогенетичних досліджень субстратних клітин
під час перебігу ГЛЛ**

| № п/п | Стать | Варіант ГЛЛ | № дослідження | Етап ГЛЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|---------------|-----------------------|-----|---|------------------------|
| 2 | Ч | Т-ГЛЛ | 1 | Встановлення діагнозу | 22 | 46,XY[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| | | | 2 | Рецидив I | 25 | 46~47,XY,der(17)t(17;?)(p11;?)-18,+1~2mar[cp14]/46,XY[6] | Не проводили |
| 3 | Ж | В-ГЛЛ | 1 | Встановлення діагнозу | 26 | 46,XX,i(7)(q10)[14]/46,XX[10] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| | | | 2 | Рецидив I | 28 | 54~55,XX,+2,+6,+8,+10,+11,+12,+17,+18,+21[8]/46,XX[20] | Не проводили |
| 4 | Ж | Т-ГЛЛ | 1 | Рецидив I | 36 | 48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)[9]/46,XX[11] | <i>BCR/ABL1</i> (70 %) |
| | | | 2 | Ремісія I | 37 | 46,XX[20] | Не проводили |
| | | | 3 | Рецидив II | 37 | 46~52,XX,del(1)(q24),+1,+3,+6,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)x1~2,+mar[cp15]/46,XX[5] | <i>BCR/ABL1</i> (79 %) |
| | | | 4 | Ремісія II | 37 | Відсутні метафазні пластинки | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| | | | 5 | Рецидив III | 38 | Відсутні метафазні пластинки | <i>BCR/ABL1</i> (15 %) |
| | | | 6 | Рецидив IV | 38 | 46~48,XX,del(1)(q24),+1,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22),+mar[cp7]/46,XX[23] | <i>BCR/ABL1</i> (76 %) |

**Результати цитогенетичних досліджень субстратних клітин
під час перебігу ГЛЛ**

| № п/п | Стать | Варіант ГЛЛ | № дослідження | Етап ГЛЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-------------|---------------|-----------------------|-----|---|--|
| 5 | Ч | В-ГЛЛ | 1 | Встановлення діагнозу | 18 | 47,XY, t(9;22)(q34;q11), +17[3]/46,XY[17] | <i>BCR/ABL1</i> (81 %) |
| | | | 2 | Рецидив I | 19 | 47,XY,add(1)(p36.3), t(9;22)(q34;q11), +17[9]/47,XY, t(9;22)(q34;q11), +17[11]/46,XY[4] | <i>BCR/ABL1</i> (82 %) |
| 6 | Ж | В-ГЛЛ | 1 | Встановлення діагнозу | 33 | 46,XX, t(9;22)(q34;q11)[20] | <i>BCR/ABL1</i> (91 %) |
| | | | 2 | Рецидив I | 34 | 46,XX, t(9;22)(q34;q11)[7]/ 46,XX[14] | <i>BCR/ABL1</i> (50 %) |
| 7 | Ж | В-ГЛЛ | 1 | Встановлення діагнозу | 22 | 46,XX, t(9;22)(q34;q11)[1]/ 46,XX[32] | <i>BCR/ABL1</i> (12 %) |
| | | | 2 | Ремісія I | 23 | 46,XX[30] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 8 | Ж | В-ГЛЛ | 1 | Встановлення діагнозу | 32 | 46,XX, t(4;11)(q21;q23)[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-); перебудова <i>MLL</i> (85 %) |
| | | | 2 | Рецидив I | 33 | 46,XX[20] | Не проводили |
| 9 | Ж | В-ГЛЛ | 1 | Рецидив I | 40 | 46,XX[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| | | | 2 | Рецидив II | 40 | 46,XX[20] | Не проводили |
| | | | 3 | Рецидив III | 41 | 46,XX[20] | Не проводили |
| 10 | Ч | В-ГЛЛ | 1 | Рецидив I | 20 | 46,XY[20] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| | | | 2 | Рецидив II | 22 | 46,XY[20] | Не проводили |
| | | | 3 | Рецидив III | 23 | 46,XY[20] | Не проводили |

На рисунку 4.11 представлено клональну еволюцію у пацієнта № 5 (табл. 4.2) під час рецидиву ГЛЛ у вигляді появи, крім транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ та трисомії хромосоми 17 (+17), виявлених під час встановлення діагнозу, додаткової хромосомної аномалії, а саме: додаткового матеріалу невстановленого походження на короткому плечі хромосоми 1 – $add(1)(p36.3)$.

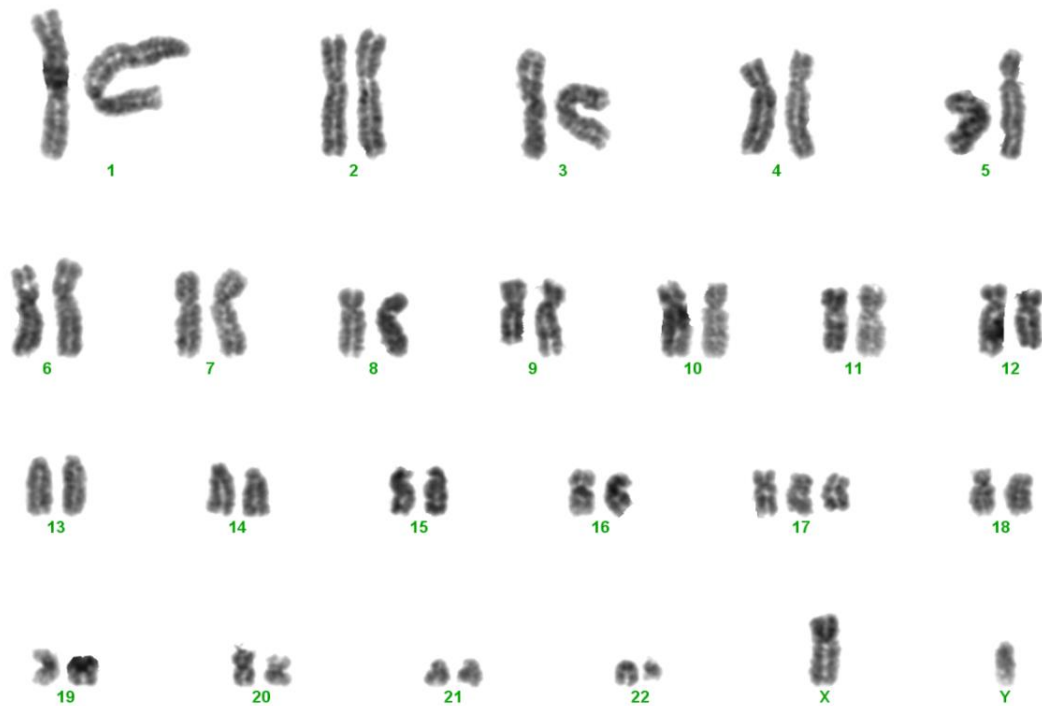


Рис. 4.11 Каріотип хворого № 5 (табл. 4.2) –
47,XY, $add(1)(p36.3),t(9;22)(q34;q11),+17$

На рисунку 4.12 представлено клональну еволюцію у пацієнта № 1 (табл. 4.2) під час рецидиву ГЛЛ у вигляді появи нового субклона лейкемічних клітин з множинними структурними та кількісними цитогенетичними відхиленнями, тоді як під час встановлення діагнозу було виявлено нормальний чоловічий каріотип без візуально видимих хромосомних аномалій.

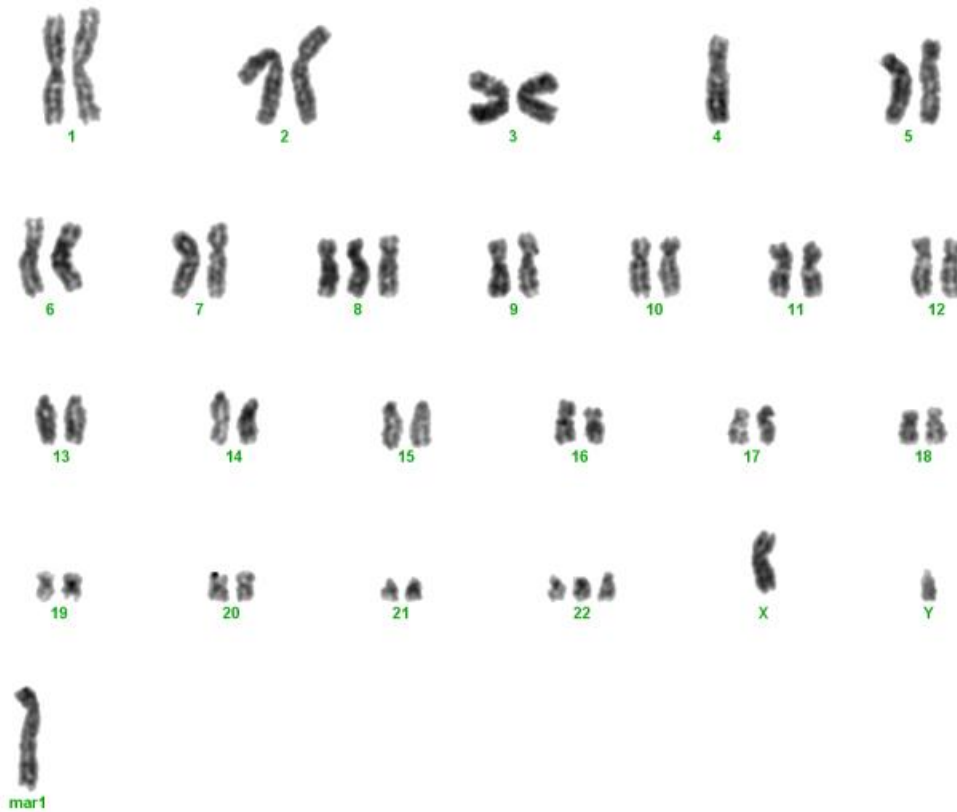


Рис. 4.12 Каріотип хворого № 1 (табл. 4.2) – 48,XY,-4,+8,+22,+mar1

4.3. Діагностичне та прогностичне значення виявлених цитогенетичних перебудов при ГЛЛ

Загалом в обстеженій групі хворих на ГЛЛ було виявлено наступні діагностичні (маркерні) аномалії – транслокацію $t(9;22)(q34;q11)$ та/або відповідний фузійний ген *BCR/ABL1*, аномалії $11q23/KMT2A$, високу гіпердиплоїдію (51-67 хромосом) та підтверджено генетичний підтип ГЛЛ відповідно до класифікації ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 5] у 18 із 51 пацієнта, які перебували у гострій стадії захворювання, що становило 35 %. Цим характерним (повторним; recurrent) генетичним відхиленням властиві певний прогноз та особливості терапії.

Отримані результати цитогенетичного аналізу дозволили розподілити пацієнтів з ГЛЛ, які перебували у гострій стадії захворювання (51 випадок), згідно рекомендацій провідних міжнародних спеціалістів [28] на три групи

ризикі перебігу хвороби: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами, група проміжного ризику без прогностично значущих маркерів і група зі сприятливими факторами прогнозу (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Розподіл пацієнтів з ГЛЛ на групи ризику відповідно до виявлених цитогенетичних маркерів

| Група ризику | Цитогенетичні маркери |
|--------------|--|
| Несприятлива | t(4;11)(q21;q23), t(9;22)(q34;q11)/ <i>BCR/ABL1</i> , гіподиплоїдний набір хромосом (24-44 хромосом), комплексний каріотип (≥ 3 аномалій)) |
| Проміжна | Рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип |
| Сприятлива | t(12;21)(p13;q22), висока гіпердиплоїдія (51-67 хромосом) |

До першої групи хворих включено 18 хворих на ГЛЛ з несприятливими цитогенетичними маркерами (35 %), а саме: транслокацією t(9;22)(q34;q11) та/або геном *BCR/ABL1* (10 випадків, серед яких у 5 хворих Ph-хромосома входила у склад комплексного чи гіпердиплоїдного каріотипу); транслокацією t(4;11)(q21;q23) (3 випадки, серед яких в одного пацієнта t(4;11)(q21;q23) входила в склад близько триплоїдного каріотипу); гіподиплоїдним набором хромосом (2 випадки) та іншими множинними кількісними та/або структурними цитогенетичними змінами у складі комплексного каріотипу (3 випадки). Середній вік пацієнтів на момент цитогенетичного обстеження становив $(37,2 \pm 4,4)$ років. У вищезгаданій групі 3 із 18 хворих на ГЛЛ, незважаючи на проведену інтенсивну цитостатичну терапію, не досягли повної ремісії та прожили не більше 2 місяців. П'ятеро пацієнтів померли в результаті рецидиву лейкемії після недовготривалої ремісії. Ще 7 хворих досягли довготривалої ремісії, однак 6 з них померли внаслідок рецидиву, а 1 –

перебуває у ремісії. Троє пацієнтів відмовились від лікування. Медіана виживання хворих першої групи становила ($5,0 \pm 2,8$) місяців.

До другої групи включено 29 хворих на ГЛЛ з маркерами проміжного прогнозу (57 %), а саме: рідкісними або нетиповими хромосомними перебудовами (13 випадків) та нормальним каріотипом (16 випадків). Середній вік пацієнтів на момент цитогенетичного обстеження становив ($32,4 \pm 2,2$) років. Хворі другої групи характеризувались різними клініко-гематологічними показниками, перебігом хвороби та по-різному відповідали на цитостатичну терапію. Результати лікування цих хворих значно відрізнялись один від одного. У вищезгаданій групі 8 із 29 пацієнтів з ГЛЛ, незважаючи на проведену інтенсивну цитостатичну терапію, не досягли повної ремісії та прожили не більше 2 місяців. Семеро хворих померли в результаті рецидиву лейкемії після недовготривалої ремісії. Досягли довготривалої ремісії 14 пацієнтів. Медіана виживання хворих другої групи становила ($9,0 \pm 2,7$) місяців.

До останньої групи включено 4 хворих з прогностично сприятливими цитогенетичними маркерами (8 %) – випадки ГЛЛ з високою гіпердиплоїдією. Ще одна пацієнтка з високою гіпердиплоїдією не увійшла в цю групу, оскільки в неї було виявлено несприятливий маркер прогнозу (транслокація $t(9;22)(q34;q11)$) у складі гіпердиплоїдного каріотипу, і вона була включена до першої групи ризику. Середній вік хворих на момент цитогенетичного обстеження становив ($39,5 \pm 10,3$) років. У вищезгаданій групі 1 із 4 пацієнтів з ГЛЛ, незважаючи на інтенсивну терапію, помер за кілька днів після встановлення діагнозу. Ще 2 хворих досягли довготривалої ремісії, однак померли в результаті рецидиву лейкемії. Одна пацієнтка на цей час перебуває у ремісії. Медіана виживання хворих третьої групи становила ($25,0 \pm 10,8$) місяців.

На основі проведеного цитогенетичного аналізу було побудовано кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГЛЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами

(Group 3) (рис. 4.13). Медіана виживання пацієнтів з ГЛЛ становила: $(5,0 \pm 2,8)$ місяців для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(9,0 \pm 2,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами проміжного прогнозу та $(25,0 \pm 10,8)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами. Різниця у виживанні пацієнтів різних груп – на межі статистичної достовірності (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 3,603, $p = 0,058$).

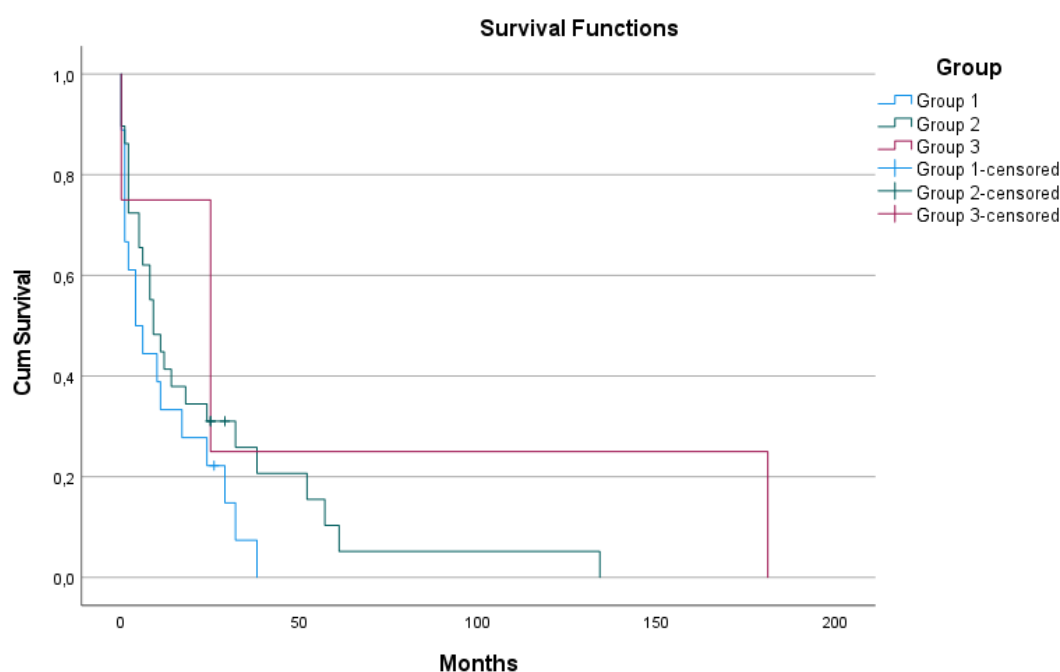


Рис. 4.13 Кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГЛЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3) – log-rank тест; χ^2 -квадрат = 3,603, $p = 0,058$

Цитогенетичні методи дослідження дозволили визначити доцільність застосування інгібіторів тирозинкінази при ГЛЛ з $t(9;22)(q34;q11)$ та/або відповідним фузійним геном *BCR/ABL1*. Використання препаратів цільової дії (інгібіторів тирозинкінази) у лікуванні хворих на Ph-позитивні ГЛЛ значно покращило його результат, однак не дозволило досягти довготривалого безрецидивного виживання.

4.4. Висновки

1. Встановлено в 69 % хворих асоційовані з ГЛЛ хромосомні аномалії різного характеру, які включали $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $t(4;11)(q21;q23)$ та інші перебудови $11q23/KMT2A$, $del(17)(p11)$, +8, +17, гіпер- і гіподиплоїдний набори хромосом та інші.

2. Найчастішими цитогенетичними перебудовами при ГЛЛ були філадельфійська хромосома (Ph), утворена в результаті транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, та/або химерний ген *BCR/ABL1*, які спостерігали у 20 % хворих.

3. Виявлено клональну еволюцію лейкемічних клітин у 56 % обстежених хворих в разі рецидиву ГЛЛ у вигляді появи додаткових аномалій або нових субклонів клітин з множинними структурними та/або кількісними змінами каріотипу.

4. Встановлено в 35 % хворих генетичний варіант ГЛЛ згідно класифікації ВООЗ відповідно до виявлених діагностичних (маркерних) аномалій – $t(9;22)(q34;q11)$ та/або гена *BCR/ABL1*, аномалій $11q23/KMT2A$, високої гіпердиплоїдії.

5. Класифіковано хворих на ГЛЛ на основі цитогенетичного аналізу на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (35 %) ($t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $t(4;11)(q21;q23)$, гіподиплоїдний набір хромосом, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій)), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (57 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) і група із сприятливими факторами прогнозу (8 %) (висока гіпердиплоїдія).

6. Медіана виживання пацієнтів з ГЛЛ становила: $(5,0 \pm 2,8)$ місяців для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(9,0 \pm 2,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами проміжного прогнозу та $(25,0 \pm 10,8)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами.

7. Різниця у виживанні груп пацієнтів з ГЛЛ з несприятливими цитогенетичними маркерами, з маркерами проміжного прогнозу та із сприятливими цитогенетичними факторами – на межі статистичної достовірності (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 3,603, $p = 0,058$).

8. Підтверджено високу інформативність цитогенетичних методів дослідження під час діагностики та прогнозування перебігу ГЛЛ, що свідчить про необхідність їх включення до переліку обов'язкових методів обстеження хворих на усіх етапах перебігу захворювання: при встановленні діагнозу, під час ремісії хвороби та у випадку рецидиву.

Публікації, в яких висвітлено результати досліджень розділу:

1. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Басова О. О., Мішаріна Ж. А., Пеньковська-Греля Б., Логінський В. Є. Діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних аберацій при гострих лейкеміях у дорослих. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2011. Т. 5, № 11. С. 17–23.

2. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Лебедь Г. Б., Логінський В. Є. Цитогенетичні фактори прогнозу при гострих лімфобластних лейкеміях. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2014. Вип. 37. С. 87–92.

3. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Шалай О. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2019. Вип. 81. С. 65–75. DOI: 10.30970/vbi.2019.81.08.

4. Zotova O. V., Lukianova A. S., Valchuk M. O., Karol Y. S., Shalay O. O., Novak V. L., Loginsky V. E. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2021. Vol. 43, No 3. P. 229–233. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.1649.

5. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Kostyk K., Shalay O., Loginsky V. Significance of ploidy changes in adult acute lymphoblastic leukemia. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2021. Вип. 41. С. 88–102. DOI: 10.33741/0435-1991.41.08.

6. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С. Виявлення філадельфійської хромосоми у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Матеріали XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2010 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. С. 170.

7. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні аномалії у хворих на гострі лейкемії. *Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини*: матеріали ювілейної науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (Львів, Україна, 27-28 травня 2010 р.). Львів, 2010. С. 78–80.

8. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Мішаріна Ж. А., Логінський В. Є. Прогностичне значення наявності філадельфійської хромосоми у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. *Актуальні питання гематології та трансфузіології*: матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 75-річчю ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 27-28 жовтня 2011 р.). Київ: Атіка-Н. С. 55–56.

9. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О. Цитогенетичні аномалії при гострих лейкеміях у дітей. *Медицина XXI століття*: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених із міжнародною участю, присвяченої 150-річчю заснування Харківського медичного товариства (Харків, Україна, 30 листопада 2011 р.). Харків, 2011. С. 37.

10. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С., Римар М. М., Кароль Ю. С., Мішаріна Ж. А., Логінський В. Є. Філадельфійська хромосома у хворих на гостру лейкемію. *Архів клінічної та експериментальної медицини*: матеріали V з'їзду медичних генетиків України з міжнародною участю (Київ,

Україна, 3-4 квітня 2012 р.). Редакційно-видавничий відділ Донецького національного медичного університету імені М. Горького, 2012. Т. 21, № 2. С. 233.

11. Зотова О. В. Діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних аберація при гострих лімфобластних лейкоміях. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи», присвяченої 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 10-11 жовтня 2013 р.). Київ, 2013. С. 102–106.

12. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Перебудови 11q23 у хворих на гострі лейкомії. *Журнал НАМН України: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України* (Київ, Україна, 23 березня 2018 р.). Київ, 2018. С. 47.

13. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Maslyak Z., Karol Y., Misharina Z., Loginsky V. Additional cytogenetic abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere: 23rd Congress of the European Hematology Association* (Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018). 2018. Abstract PB 1621. Vol. 2. Suppl. 1. P. 748.

14. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Додаткові копії 8 хромосоми у хворих на гострі лейкомії. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців* (Харків, Україна, 28-29 березня 2019 р.). Харків, 2019. С. 105–106.

15. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Моносомія 7 хромосоми при гострих лейкоміях. Матеріали VIII Міжнародного медичного форуму «Впровадження сучасних досягнень медичної галузі у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 17-19 квітня 2019 р.). Київ, 2019. С. 138.

16. Зотова О. В., Вальчук М. О., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Особливості цитогенетичного дослідження на різних етапах

перебігу гострої лімфобластної лейкемії. *Актуальні питання клінічної та виробничої трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю заснування Харківської обласної станції переливання крові (Харків, Україна, 12-13 вересня 2019 р.)*. Харків: Золоті сторінки, 2019. С. 71–72.

17. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *HemaSphere: 25th Congress of the European Hematology Association (11-22 June, 2020)*. 2020. Abstract PB 1782. Vol. 4: Suppl. 1. P. 818.

18. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Шалай О. О., Логінський В. Є. Гіподиплоїдний набір хромосом при гострих лімфобластних лейкеміях. *Infusion & Chemotherapy: матеріали IV Міжнародного конгресу з інфузійної терапії (Київ, Україна, 12-13 жовтня 2020 р.)*. 2020. Vol. 3.1-2020. С. 33–34. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3.1-27.

19. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Shalay O., Loginsky V. Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere: 26th Congress of the European Hematology Association (9-17 June, 2021)*. 2021. Abstract PB 1358. Vol. 5. Suppl. 2. P. 655–656.

20. Шалай О. О., Зотова О. В., Вальчук М. О., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) шляхом визначення хромосомних аберацій (ХА). *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ. 2021. Вип. 51. С. 119–120.

21. Шалай О. О., Зотова О. В., Вальчук М. О., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих лейкемій (ГЛ) шляхом визначення хромосомних аномалій на різних етапах перебігу захворювання. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2022. Вип. 53. С. 100–101.

22. Шмигельська С., Зотова О., Матійців Н., Шалай О. Цитогенетичні перебудови при різних формах лейкемій. *Молодь і поступ біології: збірник тез*

доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (Львів, Україна, 18-20 квітня 2024 р.). Львів: СПОЛОМ, 2024. С. 174–175.

23. Shmyhelska S., Zotova O., Shalay O. Cytogenetic features as diagnostic and prognostic markers in acute leukemias. International Scientific Conference on Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology (Lviv, Ukraine, June 12-13, 2025). P. 65.

24. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Shmyhelska S., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere*: 30th Congress of the European Hematology Association (Milan, Italy, June 12-15, 2025). 2025. Abstract PB 2346. Vol. 9. Suppl. S1. P. 38–39. <https://doi.org/10.1002/hem3.70153>.

РОЗДІЛ 5

ХРОМОСОМНІ ПЕРЕБУДОВИ ЛЕЙКЕМІЧНИХ КЛІТИН ПРИ БІФЕНОТИПОВІЙ ГОСТРІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

5.1. Результати первинних цитогенетичних досліджень при біфенотиповій ГЛ

Первинні (початкові) цитогенетичні дослідження (аналіз каріотипу та FISH) лейкемічних клітин виконано у 6 хворих на біфенотипову ГЛ при встановленні діагнозу. Загалом первинно було проведено 6 цитогенетичних (аналіз каріотипу) і 2 молекулярно-цитогенетичні дослідження (FISH). Результати цитогенетичного аналізу субстратних клітин у хворих на біфенотипову ГЛ представлено у таблиці 5.1.

Дослідна група пацієнтів з біфенотиповою ГЛ включила 6 випадків. У цій групі стандартним цитогенетичним методом встановлено наявність двох перебудов у каріотипі в 3 хворих (№ № 1-3), однієї перебудови – у 1 пацієнта (№ 4). Загалом, у 4 (67 %) із 6 обстежених хворих (№ № 1-4) спостерігали цитогенетично видимі хромосомні перебудови різного характеру. У зразках, отриманих від 2 (33 %) хворих (№ № 5, 6), виявлено нормальний чоловічий або жіночий каріотип без цитогенетично видимих змін.

В обстеженій групі хворих на біфенотипову ГЛ (табл. 5.1) виявлено наступні хромосомні перебудови: філадельфійську (Ph) хромосому, утворену в результаті транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ та трисомію хромосоми 21 (+21) (1 випадок, № 1); транслокацію $t(8;21)(q22;q22)$ та делецію довгого плеча хромосоми 9 – $del(9)(q22)$ (1 випадок, № 2) (рис. 5.1); додатковий матеріал невстановленого походження на хромосомах 21 ($add(21)(q22)$) і 22 ($add(22)(p13)$) (1 випадок, № 3); моносомію хромосоми 7 (-7) (1 випадок, № 4).

Молекулярно-цитогенетичний метод FISH-дослідження для виявлення фузійних генів *BCR/ABL1* та *RUNX1/RUNX1T1* проведено на інтерфазних ядрах пацієнтів № 1 та № 2, відповідно, та підтверджено їх наявність.

Таблиця 5.1

**Результати первинних цитогенетичних досліджень субстратних клітин
у хворих на біфенотипову ГЛ**

| № п/п | Стать | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|-----|---|-------------------------------------|
| 1 | Ч | 20 | 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21[20] | <i>BCR/ABL1</i> (66 %) |
| 2 | Ч | 20 | 46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[5]/ 46,XY[15] | <i>RUNX1/ RUNX1T1</i> (20 %) |
| 3 | Ж | 55 | 46,XX,add(21)(q22),add(22)(p13)[20] | Не проводили |
| 4 | Ч | 68 | 45,XY,-7[13]/46,XY[7] | Не проводили |
| 5 | Ч | 53 | 46,XY[20] | Не проводили |
| 6 | Ж | 55 | 46,XX[20] | Не проводили |

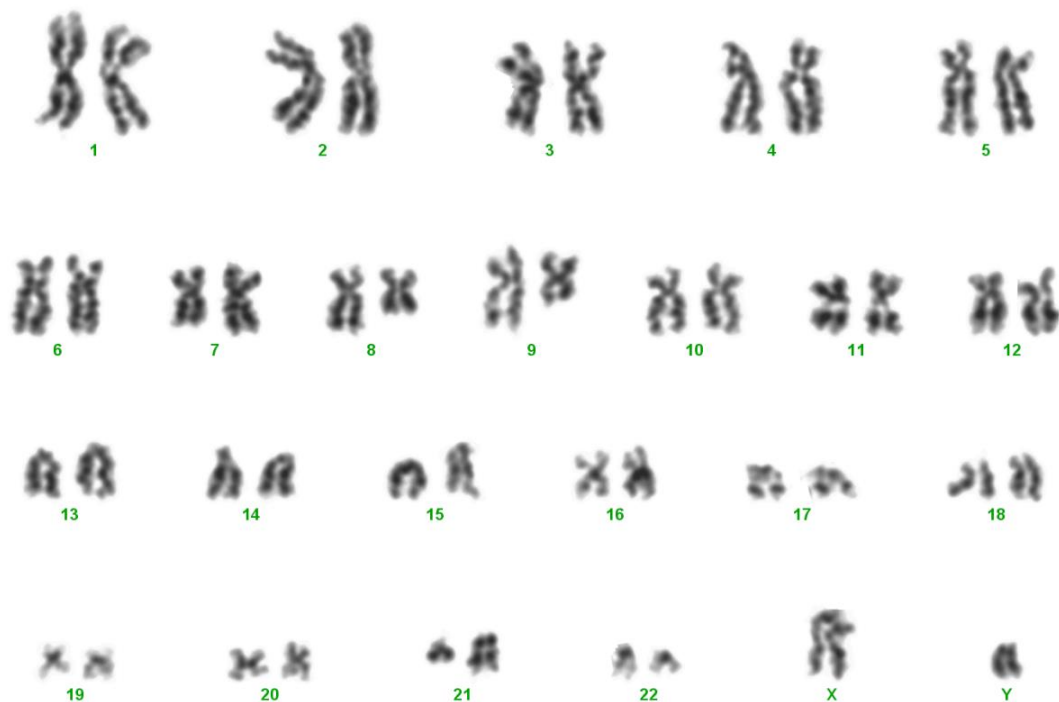


Рис. 5.1 Каріотип хворого № 2 – 46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)

5.2. Результати цитогенетичних досліджень під час перебігу біфенотипової ГЛ

У 2 із 6 обстежених хворих було виконано кілька цитогенетичних досліджень (аналіз каріотипу та FISH) під час перебігу біфенотипової ГЛ. Загалом було проведено 4 цитогенетичних (аналіз каріотипу) і 4 молекулярно-цитогенетичних (FISH) досліджень лейкемічних клітин на різних етапах перебігу ГЛ: при встановленні діагнозу (4 дослідження) та у випадку рецидиву (4 дослідження). Дослідження каріотипу та FISH-аналіз проведено по 2 рази в обидвох пацієнтів (№ № 1, 2).

Результати проведених цитогенетичних досліджень під час перебігу біфенотипової ГЛ представлено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Результати цитогенетичних досліджень субстратних клітин під час перебігу біфенотипової ГЛ

| № п/п | Стать | № дослідження | Етап біфенотипової ГЛ | Вік | Каріотип | Дослідження FISH |
|-------|-------|---------------|-----------------------|-----|--|-----------------------------|
| 1 | Ч | 1 | Встановлення діагнозу | 20 | 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21[20] | <i>BCR/ABL1</i> (66 %) |
| | | 2 | Рецидив I | 21 | 79~92,XXYY[cp5]/46,XY[18] | <i>BCR/ABL1</i> (-) |
| 2 | Ч | 1 | Встановлення діагнозу | 20 | 46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[5]/46,XY[15] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (20 %) |
| | | 2 | Рецидив I | 23 | 46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[4]/46,XY,-C,+mar[2]/46,XY[12] | <i>RUNX1/RUNX1T1</i> (25 %) |

При первинному (початковому) цитогенетичному аналізі при встановленні діагнозу у цій групі пацієнтів виявлено транслокації

t(9;22)(q34;q11) (хворий № 1) та t(8;21)(q22;q22) (хворий № 2), крім яких додатково спостерігали й інші зміни каріотипу. Наявність фузійних генів *BCR/ABL1* і *RUNX1/RUNX1T1* було підтверджено дослідженням FISH.

Наступні (повторні) цитогенетичні дослідження показали наявність клональної еволюції під час рецидиву біфенотипової ГЛ у вигляді появи нових субклонів клітин з додатковими структурними та/або кількісними змінами каріотипу у всіх обстежених пацієнтів (№ № 1, 2). Наявність фузійного гена *RUNX1/RUNX1T1* повторно було підтверджено дослідженням FISH під час рецидиву в хворого № 2. Однак химерний ген *BCR/ABL1* не виявлено під час рецидиву в пацієнта № 1.

5.3. Діагностичне та прогностичне значення виявлених цитогенетичних перебудов при біфенотиповій ГЛ

Загалом, в обстеженій групі хворих на біфенотипову ГЛ було виявлено діагностичні (маркерні) аномалії, а саме – транслокацію t(9;22)(q34;q11) та відповідний фузійний ген *BCR/ABL1*, та підтверджено генетичний підтип змішано-лінійної ГЛ відповідно до класифікації ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 4] у 1 із 6 обстежених пацієнтів, що становило 17 %.

На основі проведеного цитогенетичного аналізу хворих на біфенотипову ГЛ поділено на три групи ризику перебігу захворювання: група пацієнтів з несприятливими цитогенетичними маркерами (17 %) (транслокація t(9;22)(q34;q11) (1 випадок)), група проміжного ризику без прогностично значущих маркерів (66 %) (нормальний каріотип (2 випадки) і рідкісні або нетипові хромосомні перебудови (2 випадки)) і група зі сприятливими факторами прогнозу (17 %) (транслокація t(8;21)(q22;q22) (1 випадок)). Середній вік пацієнтів на момент цитогенетичного обстеження становив 45 років. Хворі 1 та 2 груп не змогли досягти довготривалої ремісії та прожили не більше 6 місяців. Загальне виживання пацієнта 3 групи становило 32 місяці.

Загалом, медіана виживання хворих на біфенотипову лейкемію була ($2,0 \pm 2,5$) місяців.

У випадку Ph-позитивної біфенотипової ГЛ було застосовано препарати цільової дії (інгібітори тирозинкінази), однак не вдалося досягти довготривалого безрецидивного виживання пацієнта.

5.4. Висновки

1. Виявлено у 67 % хворих асоційовані з біфенотиповою ГЛ хромосомні аномалії різного характеру, які включали $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1* та інші.

2. Виявлено клональну еволюцію лейкемічних клітин у всіх обстежених хворих в разі рецидиву біфенотипової ГЛ у вигляді появи нових субклонів клітин з додатковими структурними та/або кількісними змінами каріотипу.

3. Встановлено у 17 % хворих генетичний підтип біфенотипової ГЛ згідно класифікації ВООЗ відповідно до виявлених діагностичних (маркерних) аномалій – $t(9;22)(q34;q11)$, гена *BCR/ABL1*.

4. Класифіковано хворих на біфенотипову ГЛ на основі цитогенетичного аналізу на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (17 %) ($t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (66 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) і група із сприятливими факторами прогнозу (17 %) ($t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1*).

5. Медіана виживання пацієнтів з біфенотиповою ГЛ становила ($2,0 \pm 2,5$) місяців.

6. Підтверджено високу інформативність цитогенетичних методів дослідження під час діагностики та прогнозування перебігу біфенотипової ГЛ, що свідчить про необхідність їх включення до переліку обов'язкових методів

обстеження хворих на усіх етапах перебігу захворювання: при встановленні діагнозу, під час ремісії хвороби та у випадку рецидиву.

Публікації, в яких висвітлено результати досліджень розділу:

1. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Шалай О. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2019. Вип. 81. С. 65–75.
2. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Логінський В. Є., Шалай О. О. Хромосомні перебудови при біфенотипових гострих лейкеміях. Збірник наукових праць, присвячений 80-річчю науково-практичної діяльності ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». 2021. С. 121–122.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження цитогенетичних змін лейкомічних клітин хворих на ГЛ проведено нами в декількох напрямках. З одного боку – встановлення частоти окремих цитогенетичних перебудов, виявлення ділянок їх розривів. З іншого боку – практичне використання отриманої інформації з метою діагностики варіантів і підтипів ГЛ відповідно до нової класифікації ВООЗ [3, 4], прогнозування перебігу лейкемії та потенційно підбору тактики лікування хворих. Метою нашої роботи було визначення цитогенетичних і молекулярно-цитогенетичних ознак лейкомічних клітин під час клінічного перебігу ГЛ та з'ясування їх діагностичного та прогностичного значення при окремих варіантах і підтипах ГЛ.

Загалом було здійснено культивування субстратних клітин периферичної крові та/або кісткового мозку від 237 хворих з підозрою на ГЛ. Діагноз ГЛ було підтверджено морфологічно та імунофенотипово у 215 пацієнтів. Інші гематоонкологічні хвороби діагностовано у 22 пацієнтів, а саме: МДС (12 випадків), НГЛ з лейкемізацією (7 випадків) та ХМЛ (3 випадки).

Метафазні пластинки задовільної якості було отримано у 215 із 237 обстежених пацієнтів, що становило 91 %. У 22 хворих (9 %) стандартне цитогенетичне дослідження було неінформативним. Такі результати узгоджуються з повідомленнями інших лабораторій, в яких відсоток неінформативних досліджень каріотипу становив ~ 10-20 % [112, 113, 114]. Щодо розподілу за нозологіями: при ГМЛ каріотипування було неінформативним у 12 із 143 обстежених пацієнтів, при ГЛЛ – у 10 із 66 обстежених хворих, що становило 8 % і 15 %, відповідно. Згідно повідомлень літератури показник неінформативності в інших лабораторіях становив ~ 10 % для ГМЛ та ~25-30 % для ГЛЛ [115]. В нашому дослідженні ці показники нижчі, ніж вказані у літературі, що є досить хорошим показником інформативності застосованого нами класичного цитогенетичного методу.

З'ясовано, що особливо важливі цитогенетичні методи дослідження у випадку необхідності диференційної діагностики Ph-позитивної ГМЛ та бластної кризи ХМЛ мієлоїдного типу. По-перше, під час діагностики Ph-позитивної ГМЛ часто виявляють клітин з нормальним каріотипом поряд із клітинами з аберантним каріотипом, що при ХМЛ буває дуже рідко. По-друге, хоча деякі додаткові аномалії каріотипу є спільними для ХМЛ та Ph-позитивної ГМЛ (трисомія 8, додаткова копія Ph-хромосоми та інші), однак їх значно частіше спостерігають саме при бластній кризі ХМЛ. По-третє, на відміну від ХМЛ, під час ремісії Ph-позитивної ГМЛ відбувається повна нормалізація каріотипу. Однак при лікуванні інгібіторами тирозинкінази ця ознака стала малоактуальною. По-четверте, при Ph-позитивній ГМЛ у 2/3 хворих експресується транскрипт P190 *BCR/ABL1*, тоді як при ХМЛ практично завжди експресується транскрипт P210 *BCR/ABL1* [22, 23, 64]. Так, у нашому дослідженні у 3 пацієнтів з підозрою ГМЛ на основі усіх проведених обстежень, в тому числі і цитогенетичних, діагноз ГМЛ було спростовано та підтверджено бластну кризу ХМЛ. У 2 із них транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ входила у склад комплексного каріотипу поряд з іншими множинними додатковими аномаліями. В одного хворого спостерігали наявність варіантної транслокації за участю трьох хромосом – $t(9;22;17)(q34;q11;p11)$. Аберантний каріотип був у всіх досліджених клітинах цих пацієнтів. На противагу, в обидвох випадках діагностованої Ph-позитивної ГМЛ виявлено клітини з нормальним каріотипом поряд із клітинами з аберантним каріотипом, а транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ була єдиною перебудовою.

В результаті виконання роботи було розроблено алгоритм цитогенетичного (каріотипування) та молекулярно-цитогенетичного (FISH) обстеження хворих на ГЛ. Рекомендовано проводити комплексне (стандартне та молекулярно-цитогенетичне) дослідження на різних етапах перебігу ГЛ: під час встановлення діагнозу для підтвердження, уточнення або диференційної діагностики ГЛ та її підтипів, у випадку рецидиву лейкемії з метою виявлення клональної еволюції та у період ремісії для оцінки мінімальної залишкової

хвороби. Ми переконалися у важливості проведення цитогенетичних досліджень при встановленні діагнозу ГЛ до початку лікування, оскільки пізніше не буде відомо, чи виявлені хромосомні аномалії були первинними, чи вони виникли під час еволюції хвороби або були індуковані лікуванням.

Сучасна цитогенетична діагностика варіантів і підтипів ГЛ проводиться згідно вимог останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3-5] на основі виявлення характерних генетичних аномалій та полягає в одночасному використанні обох методів аналізу – стандартного цитогенетичного дослідження з диференційним забарвленням хромосом, при якому аналізується весь каріотип, та FISH, при якому проводиться прицільний пошук діагностичних (маркерних) хромосомних порушень, наприклад: $t(8;21)(q22;q22)$ – ГМЛ М2, $t(15;17)(q22;q21)$ – при ГПЛ, $inv(16)(p13q22)$ – при ГМЛ М4, $t(4;11)(q21;q23)$, $t(9;22)(q34;q11)$ та $t(12;21)(p13;q22)$ – при ГЛЛ [22, 23]. Загалом, в обстеженій групі пацієнтів генетичний підтип ГЛ відповідно до останніх класифікацій ВООЗ вдалось встановити у 82 із 192 хворих, які перебували у гострій стадії захворювання, що становило 43 %. Щодо розподілу за нозологіями: при ГМЛ з'ясовано підтип у 63 із 135 хворих, при ГЛЛ – у 18 із 51 пацієнта, при біфенотиповій ГЛ – у 1 із 6 хворих, що становило 47 %, 35 % і 17 %, відповідно.

Основною перевагою стандартного цитогенетичного дослідження (каріотипування) є можливість виявлення всього спектру аномалій каріотипу. Звичайно при каріотипуванні аналізується 20-30 метафаз [6, 103, 104]. Однак, його проведення може бути неможливим через відсутність метафазних пластинок у дослідженому матеріалі або утрудненим внаслідок незадовільної якості метафазних хромосом, що часто трапляється при ГЛ (особливо при роботі з ПК або при гіперлейкоцитозі) [115]. Крім того, каріотипування вимагає значних витрат часу та праці, а також кваліфікації та досвіду дослідника. Дослідження FISH в цьому відношенні є кращим, оскільки може бути проведене на інтерфазних ядрах (в тому числі на архівному матеріалі), дозволяє швидко проаналізувати 200-500 клітин, ідентифікувати складні хромосомні

перебудови, дрібні (субмікроскопічні) порушення та потребує менших затрат часу, що прискорює отримання результату. Проте, FISH-аналіз дає інформацію тільки про ту цитогенетичну аномалію, мітка до якої використана в цьому конкретному дослідженні, і не дає можливості дослідити інші зміни каріотипу [6]. Так, в нашому дослідженні у 6 хворих на ГМЛ та в 1 пацієнта з ГЛЛ наявність маркерних химерних генів (*PML/RARA*, *RUNX1/RUNX1T1*, *CBFB/MYH11*, *BCR/ABL1*) було підтверджено лише з допомогою FISH у зв'язку з відсутністю придатних для аналізу метафазних пластинок. Тому важливо підкреслити, що методи стандартного цитогенетичного дослідження та FISH є не взаємозамінними, а взаємодоповнюючими.

Планові контрольні обстеження рекомендовано проводити після курсів хіміотерапії або під час лікування препаратами цільової дії, наприклад, диференціувальним агентом – повністю транс-ретиноевою кислотою (ATRA) при ГПЛ чи інгібіторами тирозинкінази при Ph-позитивних ГЛ. Зазвичай контрольні обстеження виконують як мінімум через 2 тижні після курсу хіміотерапії (після виходу з аплазії) та раз на півроку/рік при лікуванні препаратами цільової дії. Цитогенетичні дослідження дозволяють точніше оцінити вплив препаратів на лейкемічний клон. Поява клітин з нормальним каріотипом свідчить про його елімінацію, повна нормалізація каріотипу – про наявність цитогенетичної ремісії [6]. В дослідній групі хворих у всіх випадках, коли цитогенетичні обстеження були проведені під час ремісії ГЛ, встановлено наявність нормального чоловічого чи жіночого каріотипу та підтверджено цитогенетичну ремісію.

Застосування цитогенетичних методів з метою моніторингу мінімальної залишкової хвороби обмежене їх невисокою чутливістю. Метод диференційно-зафарбованих хромосом характеризується невеликою кількістю метафазних пластинок, які піддаються аналізу (20-30 клітин) [6, 103, 104] та високою імовірністю того, що серед них не буде лейкемічних. При повній цитогенетичній ремісії (наявності нормального каріотипу у всіх проаналізованих метафазах) необхідно підтвердити відсутність аберантного

клону клітин за допомогою молекулярно-генетичних методів FISH та ПЛР із відповідними зондами та праймерами. Тому дуже важлива початкова оцінка хромосомних аномалій, оскільки методи молекулярної генетики дають дуже точну, але вибірккову детекцію окремих змін. З використанням FISH можна швидко проаналізувати 200-500 клітин [6], але його чутливість залежить від кількості хибно-позитивних сигналів. Найчастіше для моніторингу мінімальної залишкової хвороби та передбачення молекулярного рецидиву використовують метод ПЛР у зв'язку з його високою чутливістю (одна клітина на 10^3 - 10^6) [6]. ПЛР, як і FISH, не потребує поділу клітин, що робить можливим використання периферичної крові, результати досліджень якої конкордантні з результатами досліджень кісткового мозку. Також сьогодні значна увага у літературі приділяється сучасному методу секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS), який дозволяє виявити одну лейкемічну клітину на 10^7 нормальних [35, 36].

Рекомендовано проведення цитогенетичного та молекулярно-генетичного дослідження також і при різкій зміні клінічної картини хвороби (поява ознак прогресування або рецидиву). Однією з ознак рецидиву ГЛ є повторна поява клітин з аномальним каріотипом після досягнення цитогенетичної ремісії [6]. В нашому дослідженні клональну еволюцію лейкемічних клітин у вигляді появи додаткових аномалій або нових субклонів клітин з множинними структурними та/або кількісними змінами каріотипу виявлено у 5 із 9 обстежених хворих в разі рецидиву ГЛЛ та у двох пацієнтів в разі рецидиву біфенотипової ГЛ, що становило 56 % і 100 %, відповідно. Виявлення нових змін в наявному клоні клітин або нових клонів є маркером прогресії ГЛ та сигналізує про необхідність модифікації режиму лікування [94]. В разі рецидиву ГМЛ клональної еволюції лейкемічних клітин в обстежених пацієнтів не спостерігали.

На основі результатів проведеного цитогенетичного аналізу пацієнтів з ГЛ, які перебували у гострій стадії захворювання, розділено на три групи ризику перебігу хвороби: група хворих з несприятливими цитогенетичними

маркерами, група середнього ризику без прогностично значущих маркерів і група із сприятливими факторами прогнозу.

Цитогенетичні методи дослідження дозволили визначити доцільність призначення препаратів інгібіторів тирозинкінази при ГЛ з $t(9;22)(q34;q11)$ та/або відповідним фузійним геном *BCR/ABL1* або транс-ретиноєвої кислоти (ATRA) при ГМЛ з $t(15;17)(q22;q21)$ та/або геном *PML/RARA*. Застосування препаратів цільової дії (ATRA та інгібіторів тирозинкінази) у лікуванні хворих на ГЛ значно покращує його результат.

Таким чином в процесі виконання роботи встановлено високу інформативність цитогенетичних методів дослідження під час діагностики та прогнозування перебігу ГЛ, що свідчить про необхідність їх включення до переліку обов'язкових методів обстеження хворих на усіх етапах перебігу ГЛ: при встановленні діагнозу, під час ремісії хвороби та у випадку рецидиву. Сьогодні тільки комплексне використання повної панелі доступних методів дослідження може забезпечити визначення біологічного підтипу ГЛ, що має першочергове значення для вибору відповідної схеми та тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання.

Як відомо гострі лейкемії – це досить гетерогенна група злоякісних процесів гемопоетичної тканини, які відрізняються насамперед за морфологічною структурою, віком, загальним станом пацієнтів та клінічним перебігом захворювання [7-9]. Встановлено, що ГЛЛ частіше спостерігають у молодших осіб, тоді як ГМЛ – у осіб старшого віку, а клінічний перебіг ГЛЛ більш сприятливий, ніж ГМЛ чи змішано-лінійної ГЛ [8, 9]. Так, у нашому дослідженні середній вік хворих на час цитогенетичного обстеження становив $(50,8 \pm 1,3)$ років для ГМЛ, $(34,7 \pm 1,9)$ років – для ГЛЛ та $(45,1 \pm 8,2)$ років – для біфенотипової ГЛ. Медіана виживання хворих становила $(3,0 \pm 1,0)$ місяців для ГМЛ, $(11,0 \pm 2,8)$ місяців – для ГЛЛ та $(2,0 \pm 2,5)$ місяців – для біфенотипової ГЛ. Різниця у виживанні пацієнтів різних груп була статистично достовірною (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 6,337; $p = 0,012$) (рис. 6.1). Враховуючи все вищезгадане, детальніший аналіз та узагальнення результатів

проведених цитогенетичних (каріотипування) і молекулярно-генетичних (FISH-аналіз) досліджень доцільніше провести окремо у кожній із трьох підгруп хворих: 1) хворі на ГМЛ (137 випадків), 2) хворі на ГЛЛ (57 випадків), 3) хворі на біфенотипову ГЛ (6 випадків).

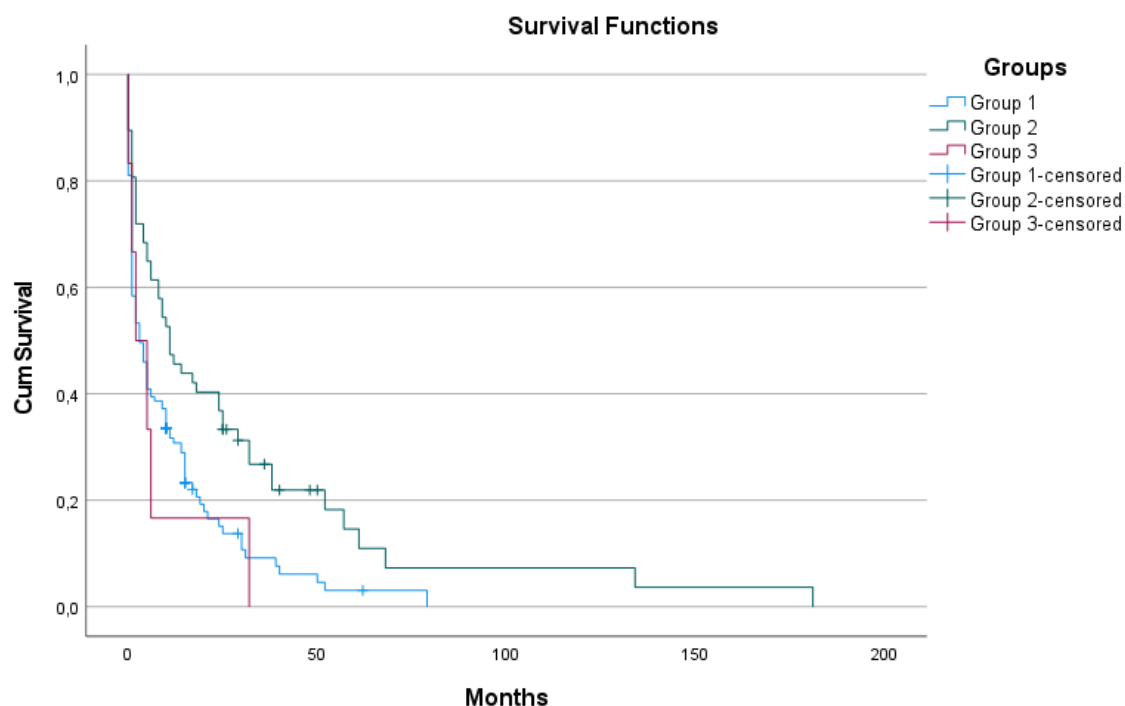


Рис. 6.1 Кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра хворих на ГМЛ (Group 1), ГЛЛ (Group 2) та біфенотипову ГЛ (Group 3) – log-rank тест; χ^2 -квадрат = 6,337; $p = 0,012$

За повідомленнями літератури при цитогенетичному дослідженні лейкомічних клітин клональні хромосомні аномалії різного характеру виявляють у 50-60 % дорослих хворих на ГМЛ [23, 116]. Слід зазначити, що в дослідній групі пацієнтів, які на момент цитогенетичного дослідження перебували у гострій стадії захворювання (135 випадків), аномалії каріотипу спостерігали у 59 % хворих на ГМЛ, і цей показник збігається з відомостями, вказаними у літературі. Найчастішими цитогенетичними перебудовами при ГМЛ були транслокація $t(15;17)(q22;q21)$ та/або химерний ген *PML/RAR α* , які спостерігали у 12 % хворих. У двох пацієнтів, які на момент цитогенетичного аналізу перебували у ремісії, жодних хромосомних аномалій не виявлено.

Загалом, в обстеженій групі хворих на ГМЛ було виявлено діагностичні генетичні аномалії-маркери, яким властиві певний прогноз і тактика лікування, а саме – транслокації $t(15;17)(q22;q21)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $t(9;22)(q34;q11)$ та/або відповідні химерні гени *PML/RARA*, *RUNX1/RUNX1T1*, *BCR/ABL1*, інверсію $inv(16)(p13q22)$ та/або відповідний фузійний ген *CBFB/MYH11*, транслокацію $t(9;11)(p21;q23)$ та інші перебудови $11q23/KMT2A$, аномалії $3q21q26$, МДС-асоційовані перебудови (комплексний каріотип (≥ 3 змін), $del(5q)$, -7 , $del(7q)$, $del(11q)$, -13 , $del(13q)$, $del(17p)$) та підтверджено варіант ГМЛ відповідно до останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 4] у 63 із 135 хворих, які перебували у гострій стадії захворювання, що становило 47 %.

Наявність транслокації $t(15;17)(q22;q21)$ та/або відповідного фузійного гена *PML/RARA* було підтверджено у 16 пацієнтів. Зазвичай вищезгадані аномалії виявляють у 10-15 % хворих на ГМЛ [117]. Вони є маркерними перебудовами при ГПЛ (варіант М3 за ФАБ-класифікацією) та характерні для понад 98 % таких пацієнтів [22, 23]. В нашому дослідженні ми спостерігали наявність транслокації $t(15;17)(q22;q21)$ та/або гена *PML/RARA* у 12 % обстежених хворих на ГМЛ та у 57 % пацієнтів з ГМЛ М3. Частота виявлення вищезгаданих аномалій при ГМЛ збігається з поданою у повідомленнях літератури, а відповідний показник при ГМЛ М3 є значно нижчим, ніж вказаний у літературі. Причиною цього може бути проблема диференційної діагностики ФАБ-варіантів ГМЛ в Україні. Середній вік хворих із вищевказаними перебудовами на час проведення обстеження становив $(41,1 \pm 4,3)$ років. За повідомленнями літератури від 10-15 % [23] до 20-40 % [22, 50] випадків ГМЛ з $t(15;17)(q22;q21)$ також характеризуються додатковими хромосомними аномаліями, а саме – трисомією 8, делецією $del(9q)$, ізодериватом 17 та іншими [22, 23, 50]. Ми виявили додаткові аномалії (тетрасомію 8) в 10 % пацієнтів з $t(15;17)(q22;q21)$ і цей показник відповідає повідомленням літератури. Описано, що наявність таких додаткових аномалій, як трисомія 8 та ізодериват хромосоми 17, на прогноз перебігу хвороби не впливає, тоді як $del(9q)$ – погіршує прогноз [22].

Транслокацію $t(8;21)(q22;q22)$ та/або відповідний химерний ген *RUNX1/RUNX1T1* виявлено у 9 хворих. Зазвичай вищезгадані аномалії спостерігають у 5-10 % пацієнтів з ГМЛ. Вони є маркерними перебудовами при ГМЛ М2 та характерні для 10-22 % таких хворих [41]. В нашому дослідженні ми спостерігали наявність транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ та/або гена *RUNX1/RUNX1T1* у 7 % обстежених пацієнтів з ГМЛ та у 31 % хворих на ГМЛ М2. Частота виявлення вищезгаданих аномалій при ГМЛ збігається з поданою у повідомленнях літератури, а відповідний показник при ГМЛ М2 є дещо вищим, ніж вказаний у літературі. Причиною цього може бути проблема диференційної діагностики ФАБ-варіантів ГМЛ в Україні. Середній вік хворих із вищезгаданими перебудовами на час проведення обстеження становив $(42,6 \pm 4,6)$ років. В 60-70 % випадків, крім $(8;21)(q22;q22)$, спостерігають додаткові аномалії, а саме – втрату хромосом X або Y, делецію $del(9q)$, додаткові копії хромосом 4, 8 і 21 та інші [22, 23, 41, 45]. Так, у 63 % пацієнтів, крім транслокації $t(8;21)(q22;q22)$, ми спостерігали додаткові аномалії (-Y, -20, $del(9q)$ та інші) і цей показник відповідає літературним даним. Відомо, що відсутність статевих хромосом у хворих на ГМЛ з $t(8;21)(q22;q22)$ слабо впливає на прогноз перебігу захворювання або ж не впливає взагалі [22, 41]. В групі пацієнтів з $t(8;21)(q22;q22)$ та $del(9q)$ деякі автори спостерігали збільшену частоту рецидивів у 2 рази [22].

Філадельфійську хромосому (Ph), утворену внаслідок транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, та/або відповідний химерний ген *BCR/ABL1*, виявлено у 2 хворих, що становить 1 % серед усіх випадків ГМЛ. Цей показник збігається з тим, який поданий у літературі та складає 0,5-3 % [62]. У нашому дослідженні це були випадки ГМЛ М1 (2 хворих). Вік пацієнтів становив 43 та 66 років. В 50-60 % хворих на ГМЛ, крім $t(9;22)(q34;q11)$, спостерігають додаткові перебудови, а саме – повну чи часткову втрату хромосоми 7, трисомії хромосом 8 і 19, додаткову копію Ph – $+der(22)t(9;22)$ та інші [22, 23, 62, 63]. В нашому дослідженні транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ була єдиною перебудовою в обох хворих.

Збалансовані перебудови хромосоми 16 – інверсія $inv(16)(p13q22)$ та транслокація $t(16;16)(p13;q22)$ та відповідний химерний ген *CBFB/MYH11* є специфічними для ГМЛ М4 з еозинофілією (ГМЛ М4eo), хоча можуть траплятись і при інших варіантах (М2, М5). Вказані перебудови спостерігають у 5-10 % хворих на ГМЛ [46, 117]. У нашому дослідженні було виявлено 2 випадки інверсії $inv(16)(p13q22)$, ще у 2 хворих встановлено наявність химерного гена *CBFB/MYH11*, що загалом становило 3 % від усіх випадків ГМЛ та 14 % від випадків ГМЛ М4. Ці показники практично відповідають тим, які подані у повідомленнях літератури. Середній вік хворих із вищезгаданими перебудовами на час проведення обстеження становив $(40,0 \pm 3,5)$ років. У близько половини випадків, крім $inv(16)(p13q22)$, також спостерігають додаткові перебудови – додаткові копії хромосом 8, 13, 21 і 22 та інші [22, 23, 48]. Так, в одній хворій (50 %), крім $inv(16)(p13q22)$, ми спостерігали ще й додаткову перебудову – трисомію хромосоми 10 (+10).

Транслокацію $t(9;11)(p21;q23)$ та відповідний химерний ген *MLL/AF9* (*MLLT3/MLL*) виявляють найчастіше серед перебудов $11q23/KMT2A$ – близько 1-2 % ГМЛ, переважно при М4 і М5 варіантах [22, 23]. Ми спостерігали $t(9;11)(p21;q23)$ у 2 пацієнтів, що становить 1 % і відповідає показнику, поданому у повідомленнях літератури. У нашому дослідженні це були випадки ГМЛ М2 (1 хвора) та ГМЛ М4 (1 пацієнт). За повідомленнями літератури від 30-40 % [23] до 60-70 % [118] випадків ГМЛ з транслокацією $t(9;11)(p21;q23)$ характеризуються додатковими перебудовами, найчастіше трисомію хромосоми 8 [22, 23, 118, 119]. Так, в одній хворій (50 %), крім $t(9;11)(p21;q23)$, ми спостерігали додаткову перебудову – делецію довгого плеча хромосоми 3 – $del(3)(q21q26)$. Однак, в нашому дослідженні виявлено й інші аномалії $11q23/KMT2A$, які при ГМЛ спостерігають значно рідше, ніж $t(9;11)(p21;q23)$ [22, 23, 53, 118, 120], а саме – $t(10;11)(p12;q23)$ та $del(11)(q23)$. Середній вік хворих із перебудовами $11q23/KMT2A$ на час проведення обстеження становив $(50,6 \pm 5,6)$ років.

Наявність інверсії $inv(3)(q21q26)$, яку найчастіше виявляють серед аномалій $3q21q26$, підтверджено у 2 хворих, що становить 1 % серед випадків ГМЛ. Цей показник збігається з тим, який поданий у літературі та складає 1-3 % [23]. У нашому дослідженні це були випадки ГМЛ М2 (2 хворих). У 50 % випадків, крім аномалій $3q21q26$, також виявляють моносомію хромосоми 7. Іншими додатковими перебудовами є делеція $del(5q)$, трисомії хромосом 8 і 21 та інші [22, 23, 53]. Так, у однієї хворої (50 %), крім аномалій $3q21q26$, ми спостерігали також додаткову перебудову – транслокацію $t(9;11)(p21;q23)$. Однак, в нашому дослідженні виявлено й іншу аномалію $3q21q26$, яку при ГМЛ спостерігають значно рідше, ніж $inv(3)(q21q26)$ [22, 23, 53], а саме – $del(3)(q21q26)$. Середній вік пацієнтів із перебудовами $3q21q26$ на час проведення обстеження становив $(57,0 \pm 6,2)$ років.

Серед МДС-асоційованих перебудов, які передбачені класифікацією ВООЗ [3, 4] та можуть бути виявлені у пацієнтів з ГМЛ, в нашому дослідженні ми спостерігали наступні аномалії – комплексний каріотип (≥ 3 змін), делеції $del(5q)$, $del(7q)$, $del(11q)$, $del(13q)$, $del(17p)$ та моносомії хромосом 7 (-7) і 13 (-13). Загалом наявність МДС-асоційованих перебудов підтверджено у 29 пацієнтів з різними ФАБ-варіантами ГМЛ. Середній вік хворих із вищезгаданими аномаліями на час проведення обстеження становив $(57,5 \pm 3,2)$ років. МДС-асоційовані перебудови є характерними для вторинних (індукованих) ГМЛ. Нерідко відзначають перед маніфестацією ГМЛ попередню фазу мієлодисплазії [22, 23, 66, 67]. У нашому дослідженні виявлено 10 випадків ГМЛ, трансформованих із МДС, половина з яких характеризувались наявністю МДС-асоційованих перебудов у складі комплексного каріотипу поряд з іншими множинними структурними та кількісними цитогенетичними відхиленнями. Поява таких додаткових аномалій або нових субклонів клітин з множинними змінами в процесі перебігу МДС свідчить про клональну еволюцію та трансформацію у ГЛ. Зазвичай, ГМЛ з такими множинними змінами погано відповідають на лікування або не відповідають взагалі. У більшості випадків МДС-асоційовані перебудови входять у склад комплексного

каріотипу поряд з іншими структурними та/або кількісними перебудовами [121], що ми спостерігали і в нашому дослідженні.

Крім генетичних аномалій, що передбачені новими класифікаціями ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 4], у хворих на ГМЛ нами виявлені й інші характерні (повторні; recurrent) цитогенетичні відхилення. Найпоширенішими з них були: трисомія хромосоми 8 (+8) (11 випадків); моносомний каріотип (10 випадків); моносомія хромосоми 5 (-5) (9 випадків); відсутність Y-хромосоми (-Y) (5 випадків); делеція del(9)(q22) (2 випадки) та інші. Додаткову копію хромосоми 8 (+8), яку спостерігають найчастіше за будь-які інші зміни каріотипу при ГМЛ, ми виявили в 11 хворих з різними ФАБ-варіантами ГМЛ, що становило 8 %. Цей показник збігається з тим, який поданий у повідомленнях літератури та складає 5-15 % [22, 23, 69]. Середній вік пацієнтів із вищезгаданою перебудовою на час проведення обстеження становив $(49,6 \pm 5,2)$ років. У близько 60 % випадків ГМЛ з трисомією 8 також спостерігають додаткові хромосомні перебудови різного типу [23, 122]. Так, в 64 % хворих, крім +8, ми виявили додаткові хромосомні аномалії. Наявність додаткової копії хромосоми 8 прогнозує високу вірогідність резистентності до хіміотерапії [22, 122]. Однак існує багато доказів того, що однієї трисомії 8 недостатньо для лейкемогенезу. Зазвичай поряд з +8 виявляють мутації генів метилування ДНК, сплайсосомного комплексу, мієлоїдного транскрипційного фактору. Ці зміни, ймовірно, мають сильніший вплив на патогенез лейкемії, лікування та, отже, прогноз, ніж сама трисомія 8. Зокрема, мутації в генах *RUNX1* і *ASXL1* відбуваються з високою частотою та пошук таких мутацій має бути обов'язковою частиною діагностичного обстеження хворих на ГМЛ із трисомією 8 [69]. Вищевказана перебудова також описана як додаткова вторинна аберація під час клональної еволюції та прогресуванні хвороби [22, 23]. Значно рідше при ГМЛ виявляють тетрасомію 8 – дві додаткові копії хромосоми 8 [123]. Так, ми виявили тетрасомію 8 в однієї (1 %) хворої на ГМЛ МЗ віком 43 роки, крім якої спостерігали й іншу перебудову каріотипу – транслокацію t(15;17)(q22;q21).

Нещодавно було встановлено та підтверджено у нашому дослідженні, що вкрай несприятливим фактором прогнозу перебігу як і МДС, так і ГМЛ, та нечутливості пацієнтів до хіміотерапії є наявність моносомного каріотипу, тобто відсутності двох чи більшої кількості автосом або ж відсутність однієї автосоми у поєднанні хоча б з однією структурною перебудовою. Моносомний каріотип спостерігають у ~ 10 % пацієнтів з ГМЛ віком до 60 років та у ~ 13-15 % хворих віком 60 років і старше. Найчастіше виявляють моносомії хромосом 5 та 7, рідше – інших хромосом [26, 70, 71]. У дослідженій групі хворих на ГМЛ моносомний каріотип виявлено у 10 випадках, що становило 7 %, і цей показник є дещо нижчим, ніж поданий у відомостях літератури. Середній вік хворих із моносомним каріотипом на час проведення обстеження становив $(61,1 \pm 4,1)$ років. Найпоширенішими моносоміями були: -5 (70 %) і -7 (40 %). Стосовно розподілу за моносоміями, то у 4 (40 %) випадках спостерігали одну аутосомну моносомію, а у 6 (60 %) – 2 і більше аутосомних моносомій. Серед хворих на ГМЛ з моносомним каріотипом: в одного (10 %) пацієнта виявлено лише моносомії, а у 9 (90 %) хворих, поряд з моносоміями, спостерігали також структурні перебудови. Моносомний каріотип у 70 % випадків виявляють в асоціації з мутацією чи делецією гена *TP53*. Цей ген розташований в 17p13.1. Він кодує білок TP53 – транскрипційний фактор, який активує гени, відповідальні за зупинку клітинного циклу та апоптоз [26, 70, 71].

Моносомію хромосоми 5 (-5) спостерігають у ~ 5 % хворих на ГМЛ, часто поряд з іншими перебудовами каріотипу [23, 124]. Так, у нашому дослідженні моносомія 5 була виявлена у 9 пацієнтів, що становило 7 %. Цей показник практично відповідає тому, який поданий у повідомленнях літератури. Середній вік хворих із вищезгаданою перебудовою на час проведення обстеження становив $(62,7 \pm 4,5)$ років. У всіх пацієнтів (100 %) моносомія 5 входила у склад моносомного або комплексного каріотипу поряд з іншими множинними структурними та кількісними цитогенетичними відхиленнями.

Відсутність хромосоми Y (-Y) спостерігають при різних гематоонкологічних захворюваннях у 5-16 % чоловіків [125]. Ми виявили -Y у 4 % пацієнтів з ГМЛ, що практично збігається з показником, поданим у повідомленнях літератури. Середній вік хворих із вищезгаданою перебудовою на час проведення обстеження становив $(52,0 \pm 8,4)$ років. У всіх пацієнтів, крім -Y, виявлено й інші перебудови – транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ і $t(3;8)(q13;q24)$ та комплексний моносомний каріотип. В останньому випадку, крім -Y, було виявлено низку інших структурних і кількісних цитогенетичних відхилень. Описано, що найчастіше -Y спостерігають у комплексі з транслокацією $t(8;21)(q22;q22)$ [125], що ми спостерігали і в нашому дослідженні. Так, у 38 % випадків ГМЛ з $t(8;21)(q22;q22)$ додатково виявлено відсутність хромосоми Y. Цей показник відповідає тому, що вказаний в повідомленнях літератури та становить 30-40 % [125].

Делецію довгого плеча хромосоми 9 ($del(9q)$) ми виявили у 2 пацієнтів з ГМЛ, що становило 1 %. Цей показник практично збігається з тим, який поданий у повідомленнях літератури, та складає 2-3 % [22, 23, 126]. У нашому дослідженні це були випадки ГМЛ М2 (2 хворих). Вік пацієнтів становив 41 і 27 років. Зазвичай у хворих на ГМЛ, крім $del(9q)$, спостерігають додаткові перебудови, найчастіше – транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ та $t(15;17)(q22;q21)$ [22, 23, 126]. Так, у нашому дослідженні в одного (50 %) пацієнта $del(9)(q22)$ була єдиною аномалією в каріотипі, тоді як в іншій (50 %) хворій вона входила до складу комплексного каріотипу поряд з іншими змінами, серед яких була $t(8;21)(q22;q22)$.

Однак, крім усіх вищезгаданих цитогенетичних перебудов, в обстежених хворих спостерігали й нетипові для ГМЛ відхилення. Частота таких аномалій була низькою ($< 1\%$). Зокрема, серед них виявлено: дуплікацію $dup(1)(q21q32)$, транслокації $t(1;4)(p32;q35)$, $t(3;4)(q27;q35)$, $t(3;8)(q13;q24)$, $t(9;21)(p12;p11)$, делеції $del(3)(p12)$, $del(6)(q15q23)$, $del(6)(q13)$, $del(6)(q21)$, $del(16)(q22)$, додатковий матеріал невстановленого походження $add(2)(q36)$, $add(7)(q32)$, $add(7)(q31)$, $add(12)(p13)$, $add(14)(p13)$, $add(16)(q12)$, $add(16)(q24)$, кількісні

зміни (моносомії, трисомії, тетрасомії), ацентричні, маркерні, дериватні (похідні), кільцеві хромосоми (часто невстановленого походження). Більшість з вищезгаданих перебудов у відомостях літератури не охарактеризовано або охарактеризовано недостатньо. Авторами описано поодинокі випадки дуплікації $\text{dup}(1)(\text{q}21\text{q}32)$ при ГМЛ [127] та МДС [128], делеції короткого плеча хромосоми 3 ($\text{del}(3\text{p})$) при різних гематоонкологічних захворюваннях [129], делеції довгого плеча хромосоми 6 ($\text{del}(6\text{q})$) при ГМЛ [130] та МДС [131, 132], делеції довгого плеча хромосоми 16 ($\text{del}(16\text{q})$) при мієлопроліферативних захворюваннях [133].

На основі результатів проведеного цитогенетичного аналізу пацієнтів з ГМЛ, які перебували у гострій стадії захворювання (135 випадків), розділено згідно рекомендацій European LeukemiaNet [24, 25] на три групи ризику перебігу хвороби. До першої групи хворих включено 29 випадків ГМЛ з несприятливими цитогенетичними маркерами, що становило 21 %. Загалом несприятливими прогностичними чинниками при ГМЛ вважають перебудови $3\text{q}21\text{q}26$, -5 , $\text{del}(5\text{q})$, -7 , $\text{del}(7\text{q})$, $\text{t}(6;9)(\text{p}23;\text{q}34)$, $\text{t}(9;22)(\text{q}34;\text{q}11)/\text{BCR}/\text{ABL1}$, моносомний каріотип, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій), а також наявність трьох і більше клонів патологічних клітин. Зазвичай ГМЛ з такими змінами погано відповідають на лікування або не відповідають взагалі та тривалість їх життя значно скорочується, а якість погіршується [22-26, 134, 135]. До другої групи включено 77 хворих на ГМЛ з маркерами проміжного прогнозу, що становило 58 %. Загалом чинниками проміжного прогнозу при ГМЛ є рідкісні або нетипові хромосомними перебудовами та нормальний каріотип. Відомості літератури щодо прогностичного значення нормального каріотипу та рідкісних перебудов у хворих на ГМЛ суперечливі. Результати лікування цих хворих значно відрізняються один від одного, тому ця проблема потребує подальшого вивчення. Хворі другої групи характеризуються різними клініко-гематологічними показниками, відмінностями в перебігу хвороби та відповіді на цитостатичну терапію [22-25, 136]. Це пов'язано з тим, що субмікроскопічні перебудови, які не викликають змін морфології хромосом, можуть мати

важливе прогностичне значення. До прикладу, у хворих на ГМЛ з нормальним каріотипом виявлення мутацій генів *RUNX1*, *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*, тандемних повторів гена *MLL* змінюють прогноз хвороби із проміжного на несприятливий, а наявність мутацій гена *CEBRA*, *NPM1* – визначає чутливість до хіміотерапії та відносно сприятливий прогноз перебігу захворювання [27]. До останньої групи включено 29 хворих на ГМЛ з прогностично сприятливими цитогенетичними маркерами, що становило 21 %. Загалом, сприятливими прогностичними чинниками при ГМЛ вважають $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1/RUNX1T1$, $t(15;17)(q22;q21)/PML/RARA$ та $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB/MYH11$. Зазвичай ГМЛ з такими змінами характеризуються сприятливим перебігом захворювання [22-25]. Середній вік хворих 1, 2 та 3 груп на момент цитогенетичного обстеження був $(58,3 \pm 2,9)$, $(51,9 \pm 1,7)$ та $(41,4 \pm 2,7)$ років, відповідно. Таким чином, встановлено, що сприятливі цитогенетичні маркери при ГМЛ достовірно частіше спостерігають у молодих осіб, тоді як несприятливі – у осіб старшого віку (критерій Пірсона; Хі-квадрат = 8,910; $p < 0,01$). Медіана виживання пацієнтів з ГМЛ становила: $(1,0 \pm 0,3)$ місяців для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(5,0 \pm 1,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами проміжного прогнозу та $(15,0 \pm 3,7)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами. Різниця у виживанні хворих на ГМЛ різних груп була статистично достовірною (log-rank тест; Хі-квадрат = 27,080; $p = 0,0001$).

За повідомленнями літератури при цитогенетичному дослідженні лейкемічних клітин клональні хромосомні аномалії різного характеру виявляють у 60-85 % дорослих хворих на ГЛЛ [22, 23, 137]. Слід зазначити, що в дослідній підгрупі пацієнтів, які на момент цитогенетичного дослідження перебували у гострій стадії захворювання (51 випадок), аномалії каріотипу спостерігали у 69 % хворих на ГЛЛ, і цей показник збігається з відомостями, поданими у літературі. Найчастішими цитогенетичними перебудовами при ГЛЛ були філадельфійська хромосома (Ph), утворена в результаті транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, та/або химерний ген *BCR/ABL1*, які спостерігали у 20 %

хворих. У всіх пацієнтів, які на момент цитогенетичного аналізу перебували у ремісії (6 випадків) жодних хромосомних перебудов не виявлено.

Загалом, в обстеженій групі хворих на ГЛЛ було виявлено наступні діагностичні (маркерні) аномалії – транслокацію $t(9;22)(q34;q11)$ та/або відповідний фузійний ген *BCR/ABL1*, аномалії $11q23/KMT2A - t(4;11)(q21;q23)$, $t(11;14)(q23;q32)$ та $del(11)(q23)$, високу гіпердиплоїдію (51-67 хромосом) та підтверджено варіант ГЛЛ відповідно до останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 5] у 18 із 51 хворого, які перебували у гострій стадії захворювання, що становило 35 %. Однак, згідно класифікації ВООЗ (2016 р., 2022 р.) Т-клітинні ГЛЛ не розділяють на окремі підгрупи на основі виявлених повторних генетичних відхилень [3, 5]. Проблема діагностичної та прогностичної ролі цих аномалій при Т-клітинній ГЛЛ недостатньо описана у повідомленнях літератури та потребує подальшого дослідження [138, 139]. Так, у групі хворих на Т-клітинну ГЛЛ, які перебували у гострій стадії захворювання (12 випадків), ми виявили перебудови різного характеру у 7 із 12 обстежених пацієнтів, що становило 58 %. Цей показник збігається із показником, вказаним у повідомленнях літератури, який становить ~ 50 % [139]. Серед виявлених аномалій були й такі, що згідно останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) мають діагностичну цінність при В-клітинній ГЛЛ, однак не виокремлені в окремі підгрупи при Т-клітинній ГЛЛ, а саме – транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ та гіподиплоїдний набір (24-44 хромосом).

ГЛЛ з філадельфійською хромосомою (Ph), утвореною в результаті транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, та/або відповідним химерним геном *BCR/ABL1*, які є маркерними перебудовами при ГЛЛ та характерні для 15-30 % таких хворих, підтверджено у 10 пацієнтів (9 хворих з В-клітинною та 1 хвора з Т-клітинною ГЛЛ), що становило 20 %, і цей показник збігається з відомостями, поданими у літературі [22, 23]. Середній вік пацієнтів із вищезгаданими перебудовами на час проведення обстеження становив $(36,6 \pm 5,1)$ років. У 50-60 % хворих, крім транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, виявляють додаткові перебудови каріотипу, а саме – -7, $del(7q)$, +8, $del(22q)$, $+der(22)t(9;22)$ та інші

[22, 23, 74, 75]. Так, у 67 % хворих, крім $t(9;22)(q34;q11)$, ми спостерігали додаткові аномалії (+8, +17, $del(7)(q31)$, $+der(22)t(9;22)(q34;q11)$ та інші). В одному випадку $t(9;22)(q34;q11)$ була виявлена у складі гіпердиплоїдного каріотипу (57 хромосом у наборі). Такі показники відповідають даним літератури. У випадку рецидиву ГЛЛ часто виявляють клональну еволюцію Ph-позитивних клітин у вигляді появи додаткових аномалій або нових субклонів клітин [98], що ми спостерігали і у нашому дослідженні у 2 хворих. Поява таких субклонів клітин, а особливо клітин з множинними структурними та/або кількісними хромосомними патологіями, свідчить про прогресію хвороби

Транслокацію $t(4;11)(q21;q23)$ виявлено у 3 пацієнтів (усі хворі з В-клітинною ГЛЛ), що становило 6 %. Цей показник збігається з тим, що вказаний у повідомленнях літератури та складає 2-10 % [22, 23, 77, 78]. В 30 % хворих, крім $t(4;11)(q21;q23)$, спостерігають додаткові аномалії – додаткову копію X-хромосоми (+X), ізохромосому $i(17)(q10)$, трисомію хромосоми 8 (+8) та інші [22, 23, 77, 78]. Ми виявили додаткові аберації у одного (33 %) із 3 обстежених пацієнтів з $t(4;11)(q21;q23)$, що відповідає показнику, вказаному у літературі. У цього хворого вищезгадана перебудова входила у склад близько триплоїдного каріотипу, який налічував 77 хромосом. Однак, в нашому дослідженні виявлено й інші аномалії $11q23/KMT2A$, які при ГЛЛ спостерігають значно рідше, ніж $t(4;11)(q21;q23)$ [22, 23, 54], а саме – $t(11;14)(q23;q32)$ та $del(11)(q23)$. Наявність транслокації $t(11;14)(q23;q32)$ підтверджено у 1 хворого на В-ГЛЛ, що становило менше 2 %. Вік пацієнта був 33 роки. Зазвичай в онкогематології вказану транслокацію виявляють досить рідко. У відомостях літератури описано поодинокі випадки $t(11;14)(q23;q32)$ при НГЛ [140, 141], МДС [142], хронічній лімфоїдній лейкемії (ХЛЛ) [143]. В нашому дослідженні середній вік хворих на ГЛЛ із перебудовами $11q23/KMT2A$ на час проведення обстеження становив $(40,8 \pm 10,5)$ років.

Високу гіпердиплоїдію, яка характеризується кількістю хромосом від 51 до 67, спостерігають у 20-30 % хворих дітей та у 5 % дорослих хворих з ГЛЛ. В нашому дослідженні виявлено 5 таких пацієнтів (усі хворі з В-клітинною

ГЛЛ), що становило 10 %, і цей показник є дещо вищим, ніж вказаний у повідомленнях літератури [22, 23, 84, 85], що може бути наслідком малої вибірки пацієнтів. Кількість хромосом у наборі становила від 57 до 67. Середній вік хворих із високою гіпердиплоїдією на час проведення обстеження становив $(37,2 \pm 8,3)$ років. Найчастіше додатковими хромосомами є: 4 (78 % випадків), 6 (85 %), 10 (63 %), 14 (84 %), 17 (68 %), 18 (76 %), 21 (99 %) та X (89 %) [22, 23, 84-86], що підтверджено і у наших пацієнтів. У складі гіпердиплоїдного каріотипу в близько 50 % хворих, крім кількісних змін, виявляють структурні хромосомні аберації, а саме – перебудови довгого плеча хромосоми 1 – $der(1q)$, делецію довгого плеча хромосоми 6 – $del(6q)$, ізохромосому $i(17)(q10)$ та інші [22, 23, 84, 85]. Так, у 40 % обстежених пацієнтів з високою гіпердиплоїдією ми додатково спостерігали структурні цитогенетичні відхилення, а саме – $der(1q)$, $t(4;11)(q21;q23)$, $t(9;22)(q34;q11)$, $+der(22)t(9;22)(q34;q11)$. Згідно відомостей літератури перебіг ГЛЛ з високою гіпердиплоїдією – сприятливий, хоча при виявленні прогностично несприятливих структурних перебудов, таких як $t(4;11)(q21;q23)$ чи $t(9;22)(q34;q11)$, у складі гіпердиплоїдного каріотипу він значно погіршується [22, 23, 84-86]. Так, у 1 (20 %) із 5 обстежених пацієнтів з високою гіпердиплоїдією ми виявили несприятливу при ГЛЛ аномалію-маркер у складі гіпердиплоїдного каріотипу, а саме – транслокацію $t(9;22)(q34;q11)$.

Крім генетичних аномалій, що передбачені новими класифікаціями ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 5], у хворих на ГЛЛ ми спостерігали й інші характерні (повторні; recurrent) цитогенетичні відхилення, а саме: гіподиплоїдію (24-44 хромосом) (2 випадки), транслокацію $t(8;14)(q24;q32)$ (1 випадок), делеції $del(9)(p21)$ (1 випадок), $del(6)(q21)$ (1 випадок), $del(6)(q13q21)$ (1 випадок) та інші.

Гіподиплоїдний набір хромосом, який характеризуються кількістю хромосом від 24 до 44, спостерігають у 2-8 % хворих. У нашому дослідженні виявлено 2 таких пацієнта (усі хворі з Т-клітинною ГЛЛ), що становило 4 %, і цей показник збігається з відомостями, поданими у літературі [22, 23, 87-89].

Кількість хромосом у наборі становила від 41 до 44. Вік хворих на час проведення обстеження становив 21 і 60 років. У складі гіподиплоїдного каріотипу, крім кількісних аномалій, часто спостерігають структурні перебудови [22, 23, 87-89], що було виявлено і у нашому дослідженні в 50 % пацієнтів з гіподиплоїдією. Згідно даних літератури такий набір хромосом при ГЛЛ – несприятливим маркер перебігу хвороби, а близько гаплоїдний набір – вкрай несприятливий фактор [22, 23, 87-89].

Транслокацію $t(8;14)(q24;q32)$, яку переважно спостерігають при НХЛ, особливо лімфомі Беркітта та дифузній В-великоклітинній лімфомі, значно рідше – при В-ГЛЛ [22, 23, 144], ми виявили в 1 хворого з В-клітинною ГЛЛ, що становило менше 2 %. Вік пацієнта був 50 років. Крім $t(8;14)(q24;q32)$, також спостерігали додаткову аномалію – $ins(1;10)(q22;q23q26)$.

Делецію короткого плеча хромосоми 9 ($del(9)(p21)$) виявлено в 1 хворого з Т-клітинною ГЛЛ, що становило менше 2 %. Однак, цей показник є дещо нижчий ніж той, який вказаний у повідомленнях літератури та складає близько 9 % [22, 23, 145]. Це може бути наслідком малої вибірки пацієнтів та утрудненою ідентифікацією вищезгаданої аномалії. Вік хворого був 28 років. Зазвичай делецію $del(9p)$ спостерігають поряд з іншими цитогенетичними відхиленнями [22, 23, 145]. В нашому дослідженні $del(9)(p21)$ була єдиною перебудовою в каріотипі пацієнта.

Делецію довгого плеча хромосоми 6 ($del(6q)$) спостерігають у 4-13 % хворих на ГЛЛ [22, 23]. У нашому дослідженні виявлено по одному випадку $del(6)(q21)$ та $del(6)(q13q21)$, що становило менше 2 % кожна. Отриманий показник збігається з тим, який поданий у повідомленнях літератури. Це були пацієнти з В-клітинною ГЛЛ віком 18 і 50 років. Зазвичай, крім делеції $del(6q)$ виявляють й інші цитогенетичні відхилення [22, 23], що ми спостерігали і в нашому дослідженні в обох хворих.

Однак, крім усіх вищезгаданих перебудов, в обстежених хворих спостерігали й нетипові для ГЛЛ цитогенетичні відхилення. Частота таких аномалій була низькою (< 2 %). Зокрема, серед них виявлено: дуплікацію

dup(1)(q21q32), інверсію inv(1)(p32q21), інсерцію ins(1;10)(q22;q23q26), транслокації t(1;6)(q32;q27), t(2;9)(q11.2;q34), ізохромосому i(7)(q10), додатковий матеріал невстановленого походження add(8p), add(9p), add(12)(q24), add(14)(q32), кількісні аномалії (моносомії, трисомії, тетрасомії), дериватні (похідні), маркерні, кільцеві хромосоми (часто невстановленого походження). Більшість з вищезгаданих перебудов у відомостях літератури не охарактеризовано або охарактеризовано недостатньо. Авторами описано поодинокі випадки дуплікації dup(1)(q21q32) при МДС [127] та ГМЛ [128], ізохромосоми i(7)(q10) при мієлопроліферативних захворюваннях [146].

Отримані результати цитогенетичного аналізу дозволили розподілити пацієнтів з ГЛЛ, які перебували у гострій стадії захворювання (51 випадок), згідно рекомендацій провідних міжнародних спеціалістів [28, 29, 147] на три групи ризику перебігу хвороби. До першої групи хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами включено 18 випадків ГЛЛ, що становило 35 %. Загалом несприятливими прогностичними чинниками при ГЛЛ вважають транслокації t(9;22)(q34;q11) та t(4;11)(q21;q23), гіподиплоїдний каріотип (24-44 хромосом), комплексний каріотип (≥ 3 аномалій), а також наявність трьох і більше клонів патологічних клітин. Зазвичай ГЛЛ з такими змінами погано відповідають на лікування або не відповідають взагалі та тривалість їх життя значно скорочується, а якість погіршується [22, 23, 28, 29, 148, 149]. До другої групи включено 29 хворих на ГЛЛ з маркерами проміжного прогнозу, що становило 57 %. До маркерів проміжного прогнозу належать рідкісні або нетипові хромосомні перебудови та нормальний каріотип. Відомості літератури щодо прогностичного значення нормального каріотипу та рідкісних перебудов у хворих на ГЛЛ суперечливі. Результати лікування цих хворих значно відрізняються один від одного, тому ця проблема потребує подальшого вивчення. Хворі другої групи характеризуються різними клініко-гематологічними показниками, відмінностями в перебігу хвороби та відповіді на цитостатичну терапію [22, 23, 27, 147, 149]. Це пов'язано з тим, що субмікроскопічні перебудови, які не викликають змін морфології хромосом,

можуть мати важливе прогностичне значення [91, 92]. До останньої групи включено 4 хворих з прогностично сприятливими цитогенетичними маркерами (8 %) – випадки ГЛЛ з високою гіпердиплоїдією. Ще одна пацієнтка з високою гіпердиплоїдією не ввійшла в цю групу, оскільки в неї було виявлено несприятливий маркер прогнозу (транслокація $t(9;22)(q34;q11)$) у складі гіпердиплоїдного каріотипу, і вона була включена до першої групи ризику. Загалом, сприятливими прогностичними чинниками при ГЛЛ вважають транслокацію $t(12;21)(p13;q22)$ та високу гіпердиплоїдію (51-67 хромосом). Зазвичай ГЛЛ з такими змінами характеризуються сприятливим перебігом [22, 23, 27, 147, 149, 150]. Середній вік хворих 1, 2 та 3 груп на момент цитогенетичного обстеження був $(37,2 \pm 4,4)$, $(32,4 \pm 2,2)$ та $(39,5 \pm 10,3)$ років, відповідно. Медіана виживання пацієнтів з ГЛЛ становила: $(5,0 \pm 2,8)$ місяців для хворих із несприятливими цитогенетичними маркерами, $(9,0 \pm 2,7)$ місяців для пацієнтів з маркерами проміжного прогнозу та $(25,0 \pm 10,8)$ місяців для пацієнтів із сприятливими цитогенетичними факторами. Різниця у виживанні хворих на ГЛЛ різних груп – на межі статистичної достовірності (log-rank тест; Хі-квадрат = 3,603, $p = 0,058$), що може бути пов'язано з невеликою вибіркою пацієнтів та малою кількістю випадків у досліджених групах.

За повідомленнями літератури при цитогенетичному дослідженні лейкоцичних клітин клональні хромосомні аномалії різного характеру виявляють у 60-90 % дорослих хворих на змішано-лінійні ГЛ [151, 152]. Найчастіше спостерігають наступні перебудови – транслокації $t(9;22)(q34;q11)$ і $t(v;11q23)$ та комплексний каріотип (≥ 3 змін) [151-154]. Слід зазначити, що в дослідній групі пацієнтів (6 випадків біфенотипової ГЛ з значущою коекспресією мієлоїдних та В-лімфоїдних маркерів), аномалії каріотипу спостерігали у 67 % хворих і цей показник збігається з відомостями, поданими у літературі.

Діагностичне значення цитогенетичних перебудов при рідкісних змішано-лінійних ГЛ описане у повідомленнях літератури недостатньо, тому є актуальним та потребує подальшого дослідження. Загалом, в обстеженій нами

групі хворих на біфенотипову ГЛ було виявлено діагностичну (маркерну) аномалію, а саме – транслокацію $t(9;22)(q34;q11)$ та відповідний фузійний ген *BCR/ABL1*, та підтверджено варіант змішано-лінійної ГЛ відповідно до класифікації ВООЗ (2016 р, 2022 р.) [3, 4] у 1 із 6 обстежених хворих, що становило 17 %.

Філадельфійську хромосому найчастіше виявляють серед хромосомних перебудов при змішано-лінійних ГЛ – приблизно у близько 20 % дорослих хворих [154]. Ми встановили наявність вищезгаданої перебудови у 1 (17 %) із 6 обстежених пацієнтів із біфенотиповою ГЛ. Вік пацієнта на момент цитогенетичного дослідження становив 20 років. Часто, крім $t(9;22)(q34;q11)$, спостерігають і додаткові перебудови каріотипу [154]. Так, у нашому дослідженні у хворого з Ph-позитивною біфенотиповою ГЛ, ми виявили й іншу зміну – трисомію хромосоми 21 (+21).

Ще в одного пацієнта встановлено наявність транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ та відповідного химерного гена *RUNX1/RUNX1T1*, які є маркерними аномаліями для ГМЛ М2, однак не виділені згідно класифікації ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3, 4] в окрему підгрупу при змішано-лінійних ГЛ. Вік пацієнта на момент дослідження становив 20 років. Крім $t(8;21)(q22;q22)$, у цього хворого ми додатково спостерігали й іншу зміну – делецію $del(9)(q22)$. Згідно класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) при виявленні транслокації $t(8;21)(q22;q22)$ діагноз змішано-лінійної ГЛ змінюють на ГМЛ з повторною генетичною аномалією [3, 4, 151]. Деякі автори все ж таки відносять випадки ГЛ з $t(8;21)(q22;q22)$, які характеризуються змішано-лінійним мієлоїдним та В-клітинним фенотипом, в окрему підгрупу захворювань [155]. Встановлено, що загальне виживання таких пацієнтів є коротшим, ніж хворих на ГМЛ М2 з $t(8;21)(q22;q22)$ [151, 155].

Зазвичай вважається, що ГЛ біфенотипового/білінійного походження характеризуються більш несприятливим прогнозом перебігу захворювання, ніж ГМЛ чи ГЛЛ. Це можна пояснити високою частотою виявлення хромосомних аберацій, зокрема транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, та мутаціями або надмірною

експресією генів, пов'язаних із поганим прогнозом. Однак багато в чому прогноз залежить саме від характеру виявлених аномалій каріотипу [151]. В нашому дослідженні ми розділили хворих з біфенотиповою ГЛ відповідно до виявлених цитогенетичних перебудов на три групи ризику перебігу хвороби. До першої групи пацієнтів з несприятливими цитогенетичними маркерами включено 1 випадок транслокації $t(9;22)(q34;q11)$, що становило 17 %. Загалом несприятливими прогностичними чинниками при біфенотиповій/білінійній ГЛ вважають $t(9;22)(q34;q11)$, $t(v;11q23)$, $-5/del(5q)$, $-7/del(7q)$, комплексний каріотип (≥ 3 змін) [151, 153, 154]. До другої групи включено 4 хворих з маркерами проміжного прогнозу, що становило 66 %. До маркерів проміжного прогнозу належать рідкісні або нетипові хромосомні перебудови та нормальний каріотип [151, 153]. Це пов'язано з тим, що субмікроскопічні перебудови, які не викликають змін морфології хромосом, можуть також мати важливе прогностичне значення. Так, згідно нової класифікації ВООЗ (2022 р.) [4] виділяють змішано-лінійні ГЛ з мутаціями генів *ZNF384* і *BCL11B*, які характеризуються певним прогнозом перебігу захворювання та особливостями терапії [156-159]. До третьої групи пацієнтів зі сприятливими факторами прогнозу включено 1 випадок транслокації $t(8;21)(q22;q22)$, що становило 17 %. Загалом при біфенотиповій/білінійній ГЛ відносно сприятливими цитогенетичними маркерами можна вважати $t(15;17)(q22;q21)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$ та $t(12;21)(p13;q22)$ [151, 153, 155, 160]. Однак, згідно останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [3-5, 151] при виявленні вищезгаданих аномалій діагноз змішано-лінійної ГЛ змінюють на ГМЛ чи ГЛЛ з повторною генетичною аномалією. Проте деякі автори все ж таки відносять випадки біфенотипової/білінійної ГЛ з цими перебудовами в окрему підгрупу захворювань [155]. Встановлено, що загальне виживання хворих на змішано-лінійні ГЛ з $t(15;17)(q22;q21)$, $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$ та $t(12;21)(p13;q22)$ є коротшим, ніж хворих з ГМЛ чи ГЛЛ з такими ж цитогенетичними перебудовами [151, 155]. У нашому дослідженні середній вік пацієнтів з біфенотиповою ГЛ на момент

цитогенетичного обстеження становив $(45,1 \pm 8,2)$ років, а медіана виживання – $(2,0 \pm 2,5)$ місяців.

Таким чином, сучасний стандарт діагностики варіантів ГЛ повинен, поряд з цитоморфологічною, цитохімічною та імунофенотиповою характеристикою лейкемічних клітин, включати також і визначення цитогенетичних і молекулярно-генетичних ознак цих клітин. Спектр цитогенетичних і молекулярно-генетичних аномалій на різних етапах перебігу ГЛ (при встановленні діагнозу, у випадку рецидиву та під час ремісії) має важливе діагностичне та прогностичне значення для підбору оптимальної тактики лікування хворих в епоху цільової терапії ГЛ. Цитогенетичні методи дослідження необхідні для встановлення, підтвердження або спростування діагнозу, а також для проведення диференційної діагностики варіанту ГЛ та прогнозування її перебігу. Це можливо завдяки наявності характерних генетичних аномалій-маркерів, деякі з них можуть бути одночасно і діагностичними, і прогностичними маркерами. Їх можна виявити як методом каріотипування, так і FISH-аналізом. Після проведеного лікування за допомогою цитогенетичного дослідження можна точніше оцінити вплив препаратів на лейкемічний клон. Поява клітин з нормальним каріотипом свідчить про його елімінацію, повна нормалізація каріотипу – про цитогенетичну ремісію. Тому особливого значення цитогенетичні методи набувають при застосуванні сучасних препаратів цільової дії. Виявлення нових змін в наявному клоні клітин або нових клонів є маркером прогресії ГЛ та сигналізує про необхідність модифікації режиму лікування. Повторна поява клітин з аномальним каріотипом після досягнення цитогенетичної ремісії є однією з ознак рецидиву. Важливим є проведення цитогенетичного дослідження при встановленні діагнозу перед початком лікування, оскільки пізніше не буде відомо, чи були виявлені аномалії первинно, чи вони виникли під час еволюції хвороби або індуковані лікуванням.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, яка полягає у з'ясуванні частоти, діагностичного та прогностичного значення спектру цитогенетичних аномалій лейкемічних клітин при гострих лейкеміях у дорослих і їх взаємозв'язку з перебігом хвороби та відповіддю на лікування.

1. Обґрунтовано високу інформативність цитогенетичних і молекулярно-цитогенетичних методів дослідження злоякісних клітин при варіантах ГЛ, встановлених за напрямком і ступенем диференціації, для діагностики генетичного підтипу ГЛ згідно 5-ої класифікації ВООЗ (2022), що має важливе значення на усіх етапах розвитку лейкемії, для призначення таргетної терапії та прогнозування перебігу.

2. Хромосомні аномалії, асоційовані з ГМЛ, виявлено у 59 % хворих; вони включали $t(15;17)(q22;q21)$, ген *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1*, $inv(16)(p13q22)$, ген *CBFB/MYH11*, перебудови $11q23/KMT2A$, аномалії $3q21q26$, $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $del(9)(q22)$, $del(17)(p11)$, +8, -5, -7, -Y, моносомний каріотип та інші. Найчастішими цитогенетичними перебудовами при ГМЛ були транслокація $t(15;17)(q22;q21)$ та/або химерний ген *PML/RARA*, які спостерігали у 12 % хворих. Клональної еволюції лейкемічних клітин у разі рецидиву ГМЛ в обстежених хворих не виявлено.

3. Підтип ГМЛ з визначальними генетичними аномаліями згідно класифікації ВООЗ встановлено у 47 % пацієнтів на основі виявлених діагностичних (маркерних) перебудов – $t(15;17)(q22;q21)$ та/або гена *PML/RARA*, $t(8;21)(q22;q22)$ та/або гена *RUNX1/RUNX1T1*, $inv(16)(p13q22)$ та/або гена *CBFB/MYH11*, $t(9;22)(q34;q11)$ та гена *BCR/ABL1*, аномалій $11q23/KMT2A$ та $3q21q26$, МДС-асоційованих перебудов (комплексний каріотип (≥ 3 змін), $del(5q)$, -7, $del(7q)$, $del(11q)$, -13, $del(13q)$, $del(17p)$).

4. Хворих на ГМЛ за результатами цитогенетичного дослідження класифіковано на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (21 %) (перебудови 3q21q26, t(9;22)(q34;q11), ген *BCR/ABL1*, del(5q), -7, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій)), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (58 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) і група із сприятливими факторами прогнозу (21 %) (t(15;17)(q22;q21), ген *PML/RARA*, t(8;21)(q22;q22), ген *RUNX1/RUNX1T1*, inv(16)(p13q22), ген *CBFB/MYH11*). Різниця у виживанні хворих на ГМЛ різних прогностичних груп була статистично достовірною (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 27,080, $p = 0,0001$).

5. Встановлено, що сприятливі цитогенетичні маркери при ГМЛ достовірно частіше спостерігають у молодших осіб, тоді як несприятливі – у осіб старшого віку (критерій Пірсона; χ^2 -квадрат = 8,910; $p < 0,01$).

6. Асоційовані з ГЛЛ хромосомні аномалії встановлено у 69 % хворих, вони включали t(9;22)(q34;q11), ген *BCR/ABL1*, t(4;11)(q21;q23), перебудови 11q23/*KMT2A*, del(17p), +8, +17, гіпер- і гіподиплоїдний набори хромосом тощо. Найчастішою цитогенетичною перебудовою у 20 % хворих на ГЛЛ була транслокація t(9;22)(q34;q11) та/або химерний ген *BCR/ABL1*. Клональну еволюцію лейкемічних клітин в разі рецидиву ГЛЛ виявлено у 56 % обстежених хворих у вигляді появи додаткових аномалій або нових субклонів клітин з множинними структурними та/або кількісними змінами каріотипу.

7. Генетичний підтип ГЛЛ за класифікацією ВООЗ встановлено у 35 % хворих відповідно до виявлених діагностичних (маркерних) перебудов – t(9;22)(q34;q11) та/або гена *BCR/ABL1*, аномалій 11q23/*KMT2A*, високої гіпердиплоїдії.

8. На основі цитогенетичного аналізу хворих на ГЛЛ розділено на групи ризику: групу хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (35 %) (t(9;22)(q34;q11), ген *BCR/ABL1*, t(4;11)(q21;q23), гіподиплоїдний набір хромосом, комплексний каріотип (≥ 3 аномалій)), групу середнього ризику без прогностично значущих маркерів (57 %) (рідкісні або нетипові аномалії,

нормальний каріотип) і групу із сприятливими факторами прогнозу (8 %) (висока гіпердиплоїдія). Різниця у виживанні пацієнтів з ГЛЛ різних прогностичних груп – на межі статистичної достовірності (log-rank тест; Хі-квадрат = 3,603, $p = 0,058$).

9. Встановлено асоційовані з біфенотиповою ГЛ хромосомні аномалії у 67 % хворих; вони включали $t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*, $t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1* та інші. Спостерігали клональну еволюцію лейкоцичних клітин у всіх обстежених хворих в разі рецидиву біфенотипової ГЛ у вигляді появи нових субклонів клітин з додатковими структурними та/або кількісними змінами каріотипу.

10. За результатами цитогенетичного аналізу встановлено генетичний підтип біфенотипової ГЛ відповідно до виявлених діагностичних (маркерних) аномалій – $t(9;22)(q34;q11)$, гена *BCR/ABL* у 17 % пацієнтів та виділено групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (17 %) ($t(9;22)(q34;q11)$, ген *BCR/ABL1*), група середнього ризику без прогностично значущих маркерів (66 %) (рідкісні або нетипові аномалії, нормальний каріотип) і група із сприятливими факторами прогнозу (17 %) ($t(8;21)(q22;q22)$, ген *RUNX1/RUNX1T1*).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано комплексно застосовувати стандартне цитогенетичне (каріотипування) та молекулярно-цитогенетичне (FISH) дослідження на різних етапах перебігу ГЛ: під час встановлення діагнозу для підтвердження, уточнення або диференційної діагностики ГЛ та її підтипів, у випадку рецидиву лейкемії з метою виявлення клональної еволюції та у період ремісії для оцінки мінімальної залишкової хвороби.

2. Відсутність хромосомних змін в каріотипі при класичному цитогенетичному дослідженні вимагає виключення наявності «прихованих» перебудов за допомогою молекулярно-генетичних методів (FISH, ПЛР).

3. Важливо проводити цитогенетичні дослідження при встановленні діагнозу перед початком лікування, оскільки пізніше не буде відомо, чи були виявлені хромосомні аномалії первинно, чи вони виникли під час еволюції хвороби або були індуковані результатами лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bennett J. M., Catovsky D., Daniel M. T., et al. French-American-British (FAB) Cooperative Group: proposals for the classification of the acute leukemias. *British Journal of Haematology*. 1976. Vol. 33, No 4. P. 451–458.
2. Bene M. C., Castoldi G., Knapp W., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995. Vol. 9, No 10. P. 1783–1786.
3. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. Vol. 127, No 20. P. 2391–2405.
4. Khoury J. D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022. Vol. 36, No7. P. 1703–1719.
5. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022. Vol. 36, No 7. P. 1720–1748.
6. Rack K. A., van den Berg E., Haferlach C., et al. Cytogenetics and molecular genetics European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*. 2019. Vol. 33. P. 1851–1867.
7. Матлан В. Л., Шпарик Я. В. Онкогематологія. Класифікації. Клінічні рекомендації. Режим медикаментозної терапії. Львів: Галицька видавнича спілка, 2009. 180 с.
8. Виговська Я. І., Новак В. Л. Стандарти в гематології. Львів: Кварт, 2002. 165 с.
9. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / за ред. Л. Є. Лаповець. Київ: ВСВ «Медицина», 2019. 472 с.

10. Sinha C., Cunningham L. C., Liu P. P. Core binding factor AML: New prognostic categories and therapeutic opportunities. *Seminars in Hematology*. 2015. Vol. 52, No 3. P. 215–222.
11. Sangle N. A., Perkins S. L. Core-binding factor acute myeloid leukemia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2011. Vol. 135. P. 1504–1509.
12. Quan X., Deng J. Core binding factor acute myeloid leukemia: advances in the heterogeneity of *KIT*, *FLT3*, and *RAS* mutations (Review). *Molecular and Clinical Oncology*. 2020. Vol. 13. P. 95–100.
13. Bain B. J., Leach M. Leukaemia diagnosis. 6th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2024. 656 p.
14. Глузман Д. Ф., Склярєнко Л. М., Надгорна В. О. та ін. Розробка і впровадження в клінічну практику комплексу імуноцитохімічних і молекулярно-генетичних технологій діагностики гострих лейкемій. *Наука та інновації*. 2013. Т. 9, № 1. С. 44–54.
15. Діагностика мієлоїдних новоутворень і гострих лейкозів: науково методичний посібник / Д. Ф. Глузман та ін. Київ: ДІА, 2016. 124 с.
16. Классификация антигенов лейкоцитов человека (Система CD) / Д. Ф. Глузман и др. Киев: б/и, 2003. 40 с.
17. Olsen R. J., Chang C.-C., Herrick J. L., et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008. Vol. 132, No 3. P. 462–475.
18. Логінський В. О., Лебедь Г. Б., Дорош О. І. та ін. Імунофенотипічна діагностика гострої лімфобластної лейкемії у дітей. *Онкологія*. 2002. Т. 4, № 4. С. 256–258.
19. Thalhammer-Scherrer R., Mitterbauer G., Simonitsch I., et al. The immunophenotype of 325 adult acute leukemias relationship to morphologic and molecular classification and proposal for a minimal screening program highly predictive for lineage discrimination. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002. Vol. 117. P. 380–389.

20. McKenna R. W., Washington L.B.T., Aquino D. B., et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. *Blood*. 2001. Vol. 98, No 8. P. 2498–2507.
21. Brown P. A., Shah B., Advani A., et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021. Vol. 19, No 9. P. 1079–1109.
22. Faderl S. H., Kantarjian H. M., Estey E. Acute Leukemias. 2nd ed. Springer Nature Switzerland AG, 2021. 289 p.
23. Heim S., Mitelman F. Cancer cytogenetics. 4 ed. New York: Wiley-Blackwell, 2015. 648 p.
24. Dohner 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. Vol. 140, No 12. P. 1345–1377.
25. Mrozek K., Marcucci G., Nicolet D., et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30, No 36. P. 4515–4523.
26. Anelli L., Pasciolla C., Zagaria A., et al. Monosomal karyotype in myeloid neoplasias: a literature review. *OncoTargets and Therapy*. 2017. Vol. 10. P. 2163–2171.
27. DiNardo C. D., Cortes J. E. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology. American Society of Hematology Education Program*. 2016. Vol. 1. P. 348–355.
28. Recommendations of the European Working Group for adult ALL / Gökbuget N., et al. Bremen-London-Boston: UNI-MED Verlag AG, 2011. 208 p.
29. Rowe J. M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2010. Vol. 150. P. 389–405.
30. Новак В. Л., Масляк З. В., Матлан В. Л. Онкогематологія в Україні: проблеми діагностики та лікування. *Онкологія*. 2006. Т. 8, № 2. С. 163–170.

31. Третяк Н. М., Горяінова Н. В., Рибальська А. П. та ін. Алгоритми терапії супроводу при гострих лейкеміях. *Онкологія*. 2007. Т. 9, № 3. С. 258–261.
32. Schuurhuis G. J., Heuser M., Freeman S., et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018. Vol. 131, No 12. P. 1275–1291.
33. Jongen-Lavrencic M., Grob T., Hanekamp D., et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378, No 13. P. 1189–1199.
34. Van Dongen J. J. M., van der Velden V. H. J., Brüggemann M., et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015. Vol. 125, No 26. P. 3996–4009.
35. Haferlach T. Advancing leukemia diagnostics: role of next generation sequencing (NGS) in acute myeloid leukemia. *Hematology Reports*. 2020. Vol. 12, No 1. Article 8957. P. 31–35.
36. Coccaro N., Anelli L., Zagaria A., et al. Next-generation sequencing in acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No 12. Article 2929. P. 1–22.
37. Wang S. A., Jorgensen J. L., Hu S., et al. Validation of a 12-color flow cytometry assay for acute myeloid leukemia minimal/measurable residual disease detection. *Cytometry*. 2023. Vol. 104. P. 356–366.
38. Fuda F., Chen W. Minimal/measurable residual disease detection in acute leukemias by multiparameter flow cytometry. *Molecular Testing and Diagnostics*. 2018. Vol. 13. P. 455–466.
39. Sanz M. A., Fenaux P., Tallman M. S., et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019. Vol. 133, No 15. P. 1630–1643.
40. Mian A., Rafiei A., Oancea C., et al. The functional interplay between the t(9;22)-associated fusion proteins BCR/ABL and ABL/BCR in Philadelphia

chromosome-positive acute lymphatic leukemia. *Blood*. 2014. Vol. 124, No 21. Article 2402.

41. Reikvam H., Hatfield K. J. Kittang A. O., et al. Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: clinical consequences and biological implications. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. Vol. 2011. P. 1–23.

42. Linggi B., Muller-Tidow C., van de Locht L., et al. The t(8;21) fusion protein, AML1/ETO, specifically represses the transcription of the p14ARF tumor suppressor in acute myeloid leukemia. *Nature Medicine*. 2002. Vol. 8, No 7. P. 743–750.

43. Al-Harbi S., Aljurf M., Mohty M., et al. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1. *Blood Advances*. 2020. Vol. 4, No 1. P. 229–238.

44. Krauth M.-T., Eder C., Alpermann T., et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia*. 2014. Vol. 28. P. 1449–1458.

45. Andersen M. K., Larson R. A., Mauritzson N., et al. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: report from an International Workshop. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2002. Vol. 33, No 4. P. 395–400.

46. Lv L., Yu J., Qi Z. Acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22) and deletion of the 5'MYH11/3'CBFB gene fusion: a report of two cases and literature review. *Molecular Cytogenetics*. 2020. Vol. 13, No 4. P. 1–6.

47. Douet-Guilbert N., Chauveau A. Gueganic N., et al. Acute myeloid leukaemia (FAB AML-M4Eo) with cryptic insertion of CBF β resulting in CBF β -MYH11 fusion. *Hematological Oncology*. 2017. Vol. 35, No 3. P. 385–389.

48. Paschka P., Du J., Schlenk R. F., et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG). *Blood*. 2013. Vol. 121, No 1. P. 170–177.

49. Liquori A., Ibanez M., Sargas C., et al. Acute promyelocytic leukemia: a constellation of molecular events around a single PML-RARA fusion gene. *Cancers*. 2020. Vol. 12. Article 624. P. 1–22.
50. De Lourdes Chauffaille M., Borri D., Proto-Siqueira R., et al. Acute promyelocytic leukemia with t(15;17): frequency of additional clonal chromosome abnormalities and FLT3 mutations. *Leukemia & Lymphoma*. 2008. Vol. 49, No 12. P. 2387–2389.
51. Raya J. M., Martin-Santos T., Luno E., et al. Acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2): clinical and biological features and comparison with other acute myeloid leukemias with cytogenetic aberrations involving long arm of chromosome 3. *Hematology*. 2015. Vol. 20, No 8. P. 435–441.
52. Ghosh K. Acute myeloid leukemia with 3q26 abnormality: an editorial perspective. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2018. Vol. 64, No 2. P. 77–79.
53. Lugthart S., Groschel S., Beverloo H. B., et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28, No 24. P. 3890–3898.
54. Cox M., Panetta P., Lo-Coco F., et al. Chromosomal aberration of the 11q23 locus in acute leukemia and frequency of MLL gene translocation. *American Journal of Clinical Pathology*. 2004. Vol. 122, No 2. P. 298–306.
55. Meyer C., Burmeister T., Groger D., et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*. 2018. Vol. 32, No 2. P. 273–284.
56. Liang K., Volk A. G., Haug J. S., et al. Therapeutic targeting of MLL degradation pathways in MLL-rearranged leukemia. *Cell*. 2017. Vol. 168, No 1-2. P. 59–72.
57. Yokoyama A. Molecular mechanisms of MLL-associated leukemia. *International Journal of Hematology*. 2015. Vol. 101, No 4. P. 352–361.
58. Wang K. C., Helms J. A., Chang H. Y. Regeneration, repair and remembering identity: the three Rs of Hox gene expression. *Trends in Cell Biology*. 2009. Vol. 19, No 6. P. 268–275.

59. Sandahl J. D., Coenen E. A., Forestier E., et al. t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. *Haematologica*. 2014. Vol. 99, No 5. P. 865–872.
60. Visconte V., Shetty S., Przychodzen B., et al. Clinicopathologic and molecular characterization of myeloid neoplasms with isolated t(6;9)(p23;q34) *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017. Vol. 39, No 4. P. 409–417.
61. Marques-Piubelli M. L., Cordeiro M. G., Cristofani L., et al. Acute megakaryoblastic leukemia with t(1;22)(p13.3;q13.1); RBM15-MKL1 mimicking hepatoblastoma in an infant: The role of karyotype in differential diagnosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020. Vol. 67, No 3. Article e28111.
62. Gajendra S., Sahoo M. K. Philadelphia-positive acute myeloid leukemia: a rare entity. *Journal of Neoplasms*. 2016. Vol. 1, No 1-2. P. 1–3.
63. Soupir C. P., Vergilio J.-A., Cin P. D., et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007. Vol. 127, No 4. P. 642–650.
64. Komorowski L., Fidyt K., Patkowska El., et al. Philadelphia chromosome-positive leukemia in the lymphoid lineage-similarities and differences with the myeloid lineage and specific vulnerabilities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No 16. Article 5776. P. 1–30.
65. Weinberg O. K., Arber D. A. Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: a new definition. *Surgical Pathology Clinics*. 2010. Vol. 3, No 4. P. 1153–1164.
66. Ciabatti E., Valetto A., Bertini V., et al. Myelodysplastic syndromes: advantages of a combined cytogenetic and molecular diagnostic workup. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No 45. P. 79188–79200.
67. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О. та ін. Цитогенетичні фактори прогнозу при мієлодиспластичних синдромах. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2019. Вип. 40. С. 105–115.

68. Vaniawala S. N., Patel M. V., Chavda P. D., et al. The possible significance of trisomy 8 in acute myeloid leukemia. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017. Vol. 5, No 6. P. 2652–2656.
69. Hemsing A. L., Hovland R., Tsykunova G., et al. Trisomy 8 in acute myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2019. Vol. 12, No 11. P. 947–958.
70. Kayser S., Zucknick M., Dohner K., et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood*. 2012. Vol. 119, No 2. P. 551–558.
71. Jang J. E., Min Y. H., Yoon J., et al. Single monosomy as a relatively better survival factor in acute myeloid leukemia patients with monosomal karyotype. *Blood Cancer Journal*. 2015. Vol. 5, No 10. Article e358. P. 1–7.
72. Marcucci G., Mrozek K., Bloomfield C. D. Molecular heterogeneity and prognostic biomarkers in adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics. *Current Opinion in Hematology*. 2005. Vol. 12, No 1. P. 68–75.
73. Yilmaz M., Kantarjian H., Ravandi-Kashani F., et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2018. Vol. 16, No 3. P. 216–223.
74. Wetzler M., Dodge R. K., Mrozek K., et al. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the cancer and leukaemia group B. *British Journal of Haematology*. 2004. Vol. 124, No 3. P. 275–288.
75. Chen L., Stamatoullas A., Bastard C., et al. Secondary Philadelphia chromosome in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetic and Cytogenetic*. 2004. Vol. 152. P. 132–135.
76. Motllo C., Ribera J.-M., Morgades M., et al. Frequency and prognostic significance of t(v;11q23)/KMT2A rearrangements in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with risk-adapted protocols. *Leukemia & Lymphoma*. 2017. Vol. 58, No 1. P. 145–152.

77. Piciocchi A., Messina M., Elia L., et al. Prognostic impact of t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1-positivity in 926 BCR-ABL1-negative B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients treated in Gimema Clinical Trials Since 1996. *Blood*. 2019. Vol. 134, No 1. Article 1469.
78. Sanjuan-Pla A., Bueno C., Prieto C., et al. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF41 B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015. Vol. 126, No 25. P. 2676–2685.
79. Kaczmarek A., Derebas J., Pinkosz M., et al. The landscape of secondary genetic rearrangements in pediatric patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with t(12;21). *Cells*. 2023. Vol. 12, No 3. Article 357.
80. Becker M., Liu K., Tirado C. A. The t(12;21)(p13;q22) in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia: an update. *Journal of Association of Genetic Technologists*. 2017. Vol. 43, No 3. P. 99–109.
81. Paulsson K., Horvat A., Fioretos T., et al. Formation of der(19)t(1;19)(q23;p13) in acute lymphoblastic leukemia. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2005. Vol. 42, No 2. P. 144–148.
82. Felice M. S., Gallego M. S., Alonso C. N., et al. Prognostic impact of t(1;19)/TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin-Frankfurt-Munster-based protocols. *Leukemia & Lymphoma*. 2011. Vol. 52, No 7. P. 1215–1221.
83. Yilmaz M., Kantarjian H. M., Toruner G., et al. Translocation t(1;19)(q23;p13) in adult acute lymphoblastic leukemia – a distinct subtype with favorable prognosis. *Leukemia & Lymphoma*. 2021. Vol. 62, No 1. P. 224–228.
84. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., et al. Significance of ploidy changes in adult acute lymphoblastic leukemia. Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник). 2021. Вип. 41. С. 88–102.
85. Paulsson K., Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2009. Vol. 48, No 8. P. 637–660.

86. Chen Z., Sun Y., Xie W., et al. Is hyperdiploidy a favorable cytogenetics in adults with B-lymphoblastic leukemia? *Cancer Medicine*. 2019. Vol. 8. P. 4093–4099.
87. Safavi S., Olsson L., Biloglav A., et al. Genetic and epigenetic characterization of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, No 40. P. 42793–42802.
88. Safavi S., Paulsson K. Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis. *Blood*. 2017. Vol. 129, No 4. P. 420–423.
89. Carroll A. J., Shago M., Mikhail F. M., et al. Masked hypodiploidy: hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children mimicking hyperdiploid ALL: a report from the Children's Oncology Group (COG) AALL03B1 study. *Blood*. 2009. Vol. 114, No 22. Article 1580.
90. Al-Sweedan S., Altahan R. Implications of intrachromosomal amplification of chromosome 21 on outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia: Does it affect our patients too? *Hematology Reports*. 2019. Vol. 11, No 2. Article 7826. P. 34–38.
91. Yokota T., Kanakura Y. Genetic abnormalities associated with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Science*. 2016. Vol. 107, No 6. P. 721–725.
92. Mullighan C. G. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology. American Society of Hematology Education Program*. 2012. Vol. 1. P. 389–396.
93. McGranahan N., Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell*. 2017. Vol. 168. P. 613–628.
94. Jan M., Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene*. 2013. Vol. 32. P. 135–140.
95. Tuval A., Shlush L. Evolutionary trajectory of leukemic clones and its clinical implications. *Haematologica*. 2019. Vol. 104, No 5. P. 872–880.

96. Mullighan C. G., Phillips L. A., Su X., et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science*. 2008. Vol. 322. P. 1377–1380.
97. Welch J. S. Subclonal architecture in acute myeloid leukemia. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. 2013. Vol. 7, No 1. P. 23–29.
98. Dalle I. A., Kantarjian H. M., Short N. J., et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors. *American Journal of Hematology*. 2019. Vol. 94. P. 1388–1395.
99. Ding L., Ley T. J., Larson D. E., et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukemia revealed by whole genome sequencing. *Nature*. 2012. Vol. 481. Article 7382. P. 506–510.
100. Swaminathan S., Klemm L., Park E., et al. Mechanisms of clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nature Immunology*. 2015. Vol. 16. P. 766–774.
101. Iacobucci I., Mullighan C. G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, No 9. P. 975–983.
102. Arsham M. S., Barch M. J., Lawce H. J. The AGT cytogenetics laboratory manual. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2017. 1168 p.
103. Зерова-Любимова Т. Е., Горovenко Н. Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини (методичні рекомендації). Київ, 2003. 24 с.
104. Андреева С. В., Дроздова В. Д. Стандарти аналізу препаратів хромосом при неоплазіях кровотворення (методичні рекомендації). Київ, 2007. 44 с.
105. Pienkowska-Grela B. Analiza cytogenetyczna w nowotworach hematoonkologicznych (poradnik). Warszawa: Centrum Onkologii, 2004. 59 p.
106. Hui E. K. C., Wan T. S. K., Ng M. H. L. Chromosome preparation for myeloid malignancies. *Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology*. 2017. Vol. 1541. P. 11–17.

107. Shago M. Chromosome preparation for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology*. 2017. Vol. 1541. P. 19–31.
108. Haferlach C., Rieder H., Lillington D. M., et al. Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2007. Vol. 46, No 5. P. 494–499.
109. Wang H. C., Fedoroff S. Banding in human chromosomes treated with trypsin. *Nature: New biology*. 1972. Vol. 235. P. 52–53.
110. Hastings R. J., Moore S., Chia N. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Basel: S. Karger, 2024. 224 p.
111. Pinkel D., Straume T., Gray J. W. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity, fluorescence hybridization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. 1995. Vol. 83. P. 2934–2938.
112. Santos M. F. M., Oliveira F. C. A. C., Kishimoto R. K., et al. Pre-analytical parameters associated with unsuccessful karyotyping in myeloid neoplasm: a study of 421 samples. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019. Vol. 52, No 2. Article e8194. P. 1–4.
113. Martinovic S., Lalkota B. P., Ghosh M., et al. The fundamentals to minimize the culture failure in hematological malignancies. *Open Access Library Journal*. 2020. Vol. 7. Article e6760. P. 1–6.
114. Medeiros B. C., Othus M., Estey E. H., et al. Unsuccessful diagnostic cytogenetic analysis is a poorprognostic feature in acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2014. Vol. 164. P. 245–250.
115. Lee L., Bruyere H., Barnett M. J., et al. Unsuccessful cytogenetics and outcomes in acute leukemia. *Blood*. 2018. Vol. 132, No 1. Article 2673. P. 1–3.
116. Mrozek K., Heerema N. A., Bloomfield C. D. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Reviews*. 2004. Vol. 18. P. 15–36.
117. Shah J., Theil K., Kalaycio M. Clinical significance of cytogenetics in acute leukemias. *Laboratory Medicine*. 2003. Vol. 34, No 11. P. 796–802.

118. Chandra P., Luthra R., Zuo Z., et al. Acute myeloid leukemia with t(9;11)(p21-22;q23): common properties of dysregulated RAS pathway signaling and genomic progression characterize de novo and therapy-related cases. *American Society for Clinical Pathology*. 2010. Vol. 133. P. 686–693.

119. Mrozek K. Prognostic importance of the fusion partners and measurable residual disease in patients with acute myeloid leukemia who harbor 11q23/KMT2A alterations. *Translational Pediatrics*. 2023. Vol. 12, No 10. P. 1920–1925.

120. DiNardo C.D., Tang G., Pemmaraju N., et al. AML with t(10;11): a pathological entity with distinct clinical presentation. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015. Vol. 15, No 1. P. 47–51.

121. Bochtler T., Frohling S., Kramer A. Role of chromosomal aberrations in clonal diversity and progression of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015. Vol. 29. P. 1243–1252.

122. Wolman S. R., Gundacker H., Appelbaum Frederick R., et al. Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 2002. Vol. 100, No 1. P. 29–35.

123. Tsirogotis P., Papageorgiou S., Abatzis D., et al. Acute myelogenous leukemia with tetrasomy 8 is a disease with a poor prognosis. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2005. Vol. 161, No 1. P. 78–81.

124. Galvan A. B., Mallo M., Arenillas L., et al. Does monosomy 5 really exist in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia? *Leukemia Research*. 2010. Vol. 34, No 9. P.1242–1245.

125. Shahrabia S., Khodadib E., Saba F., et al. Sex chromosome changes in leukemia: cytogenetics and molecular aspects. *Hematology*. 2018. Vol. 23, No 3. P. 139–147.

126. Peniket A., Wainscoat J., Side L., et al. Del (9q) AML: clinical and cytological characteristics and prognostic implications. *British Journal of Haematology*. 2005. Vol. 129, No 2. P. 210–220.

127. Beach D. F., Barnoski B. L., Aviv H., et al. Duplication of chromosome 1 [dup(1)(q21q32)] as the sole cytogenetic abnormality in a patient previously treated for AML. *Cancer Genetics*. 2012. Vol. 205, No 12. P. 665–668.
128. Alfaroa R., Perez-Graneroa A., Duran M. A. et al. Dup(1)(q21q32) as a sole cytogenetic event is associated to a leukemic transformation in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*. 2008. Vol. 32, No 1. P. 159–161.
129. Johansson B., Billstrom R., Kristoffersson U., et al. Deletion of chromosome arm 3p in hematologic malignancies. *Leukemia*. 1997. Vol. 11, No 8. P. 1207–1213.
130. Hirata J., Abe Y., Taguchi F., et al. Deletion of chromosome 6q in two cases of acute myeloblastic leukemia and a review of the literature. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 1992. Vol. 58, No 2. P. 181–185.
131. Ferdowsi S., Shirkoohi R., Toogeh G. Myelodysplastic syndrome with 6q deletion as the sole chromosome abnormality in an iranian patient: a case report with review of literature. *Iranian Journal of Public Health*. 2013. Vol. 42, No 10. P. 1187–1191.
132. Gozzetti A., Crupi R., Defina M., et al. Isolated deletion of 6q in a patient with myelodysplastic syndrome. *Cancer Genetics*. 2009. Vol. 192, No 1. P. 51.
133. Rogers H. J., Hsi E. D., Tang G., et al. Most myeloid neoplasms with deletion of chromosome 16q are distinct from acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22): a bone marrow pathology group multicenter study. *American Journal of Clinical Pathology*. 2017. Vol. 147, No 4. P. 411–419.
134. Hong W.-J., Medeiros B. C. Unfavorable-risk cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2011. Vol. 4, No 2. P. 173–184.
135. Orozco J. J., Appelbaum F. R. Unfavorable, complex, and monosomal karyotypes: the most challenging forms of acute myeloid leukemia. *Oncology*. 2012. Vol. 26, No 8. P. 706–712.
136. Grimwade D., Hills R. K., Moorman A. V., et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic

significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010. Vol. 116, No 3. P. 354–365.

137. Mrozek K., Harper D. P., Aplan P. D. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009. Vol. 23, No 5. P. 991–1010.

138. Marks D. I., Paietta E. M., Moorman A.V., et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial. *Blood*. 2009. Vol. 114, No 25. P. 5136–5145.

139. Graux C., Cools J., Michaux L., et al. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia*. 2006. Vol. 20. P. 1496–1510.

140. Stary S., Vinatzer U., Mullauer L., et al. t(11;14)(q23;q32) involving IGH and DDX6 in nodal marginal zone lymphoma. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2013. Vol. 52, No 1. P. 33–43.

141. Quintanilla-Martinez L., Laurent C., Soma L., et al. Emerging entities: high-grade/large B-cell lymphoma with 11q aberration, large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement, and new molecular subgroups in large B-cell lymphomas. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. *Virchows Archiv*. 2023. Vol. 483. P. 281–298.

142. Yujiri T., Miyazaki M., Imoto S. A novel t(11;14)(q23;q32) in a case of myelodysplastic syndrome. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2009. Vol. 188, No 2. P. 124–125.

143. Liu G., Wen Z., Lu X., et al. Coexistence of t(2;14;11)(p16.1;q32;q23) and t(14;19)(q32;q13.3) chromosome translocations in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Medicine*. 2017. Vol. Vol. 96, No 51. Article e9169. P. 1–5.

144. Angia M., Yuvarani V., Yuvarani S., et al. The t(8;14)(q24.1;q32) and its variant translocations: a study of 34 cases. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017. Vol. 10, No 3. P. 126–134.

145. Nahi H., Hagglund H., Ahlgren T., et al. An investigation into whether deletions in 9p reflect prognosis in adult precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: a multi-center study of 381 patients. *Haematologica*. 2008. Vol. 93, No 11. P. 1734–1738.
146. Garcia Y. D. O., Mesquita J. L., Rosales Y. M. Z., et al. Isochromosome i(7)(q10) in myelodysplastic syndrome – case report. *European Oncology and Haematology*. 2019. Vol. 15, No 2. P. 102–105.
147. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H., et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016. Vol. 27, No 5. P. 69–82.
148. Motll C., Ribera J.-M., Morgades M., et al. Prognostic significance of complex karyotype and monosomal karyotype in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with risk-adapted protocols. *Cancer*. 2014. P. 3958–3964.
149. Lafage-Pochitaloff M., Baranger L., Hunault M., et al. Impact of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017. Vol. 130, No 16. P. 1832–1844.
150. Carroll W. L. Safety in numbers: hyperdiploidy and prognosis. *Blood*. 2013. Vol. 21, No 13. P. 2374–2376.
151. Manola K. N. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. *British Journal of Haematology*. 2013. Vol. 163. P. 24–39.
152. Weir E. G., Ansari-Lari M. A., Batista D. A. S., et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia*. 2007. Vol. 21. P. 2264–2270.
153. Yan L., Ping N., Zhu M., et al. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica*. 2012. Vol. 97, No 11. P. 1708–1712.
154. Kohla S. A., Sabbagh A. A., Omri H. E., et al. Mixed phenotype acute leukemia with two immunophenotypically distinct B and T blasts populations, double

Ph+ chromosome and complex karyotype: report of an unusual case. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*. 2015. Vol. 8. P. 25–31.

155. Xu X.-Q., Wang J.-M., Lu S.-Q., et al. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica*. 2009. Vol. 94, No 7. P. 919–927.

156. Zaliova M., Winkowska L., Stuchly J., et al. A novel class of ZNF384 aberrations in acute leukemia. *Blood Advances*. 2021. Vol. 5, No 21. P. 4393–4397.

157. Huang X., Du X., Li Y. The role of BCL11B in hematological malignancy. *Experimental Hematology and Oncology*. 2012. Vol. 1, No 22. P. 1–6.

158. Giacomo D. D., La Starza R., Gorello P., et al. 14q32 rearrangements deregulating BCL11B mark a distinct subgroup of T-lymphoid and myeloid immature acute leukemia. *Blood*. 2021. Vol. 138, No 9. P. 773–784.

159. Montefiori L., Seliger S., Gu Z., et al. Enhancer hijacking of BCL11B defines a subtype of lineage ambiguous acute leukemia. *Blood*. 2020. Vol. 136, No 2. P. 2846–2867.

160. Pawar R. N., Banerjee S., Bramha S., et al. Mixed-phenotypic acute leukemia series from tertiary care center. *Pathology. Microbiology*. 2017. Vol. 60, No 1. P. 43–49.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Басова О. О., Мішаріна Ж. А., Пеньковська-Греля Б., Логінський В. Є. Діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних аберацій при гострих лейкеміях у дорослих. *Український журнал гематології та трансфузіології*. 2011. Т. 5, № 11. С. 17–23.
2. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Лебедь Г. Б., Логінський В. Є. Цитогенетичні фактори прогнозу при гострих лімфобластних лейкеміях. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2014. Вип. 37. С. 87–92.
3. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Ванько І. С., Осідач С. В., Римар М. М., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Діагностичне та прогностичне значення сприятливих цитогенетичних маркерів у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2017. Вип. 39. С. 70–78.
4. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. *Онкологія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 117–120. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-2-2019-g.7374.
5. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Горон Н. Ю., Шалай О. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2019. Вип. 81. С. 65–75. DOI: 10.30970/vbi.2019.81.08.
6. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Шалай О. О., Новак В. Л., Логінський В. Є. Цитогенетичні фактори прогнозу при

мієлодиспластичних синдромах. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2019. Вип. 40. С. 105–115. DOI: 10.33741/0435-1991.40.09.

7. Zotova O. V., Lukianova A. S., Valchuk M. O., Karol Y. S., Shalay O. O., Novak V. L., Loginsky V. E. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2021. Vol. 43, No 3. P. 229–233. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.1649.

8. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Kostyk K., Shalay O., Loginsky V. Significance of ploidy changes in adult acute lymphoblastic leukemia. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2021. Вип. 41. С. 88–102. DOI: 10.33741/0435-1991.41.08.

9. Зотова О. В., Шалай О. О., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Діагностичне та прогностичне значення транслокації t(8;21)(q22;q22) та гена *RUNX1/RUNX1T1* при гострій мієлоїдній лейкемії з ознаками дозрівання. *Гематологія і переливання крові (міжвідомчий збірник)*. 2023. Вип. 42. С. 73–89. DOI: 10.33741/0435-1991.42.06.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С. Виявлення філадельфійської хромосоми у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Матеріали XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2010 р.). Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. С. 170.

11. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Логінський В. Є. Цитогенетичні аномалії у хворих на гострі лейкемії. *Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини: матеріали ювілейної науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (Львів, Україна, 27-28 травня 2010 р.)*. Львів, 2010. С. 78–80.

12. Бойко О. І., Виговська Я. І., Даниш О. Й., Томашевська Н. Я., Зотова О. В., Горон Н. Ю., Масляк З. В. Прогностичні маркери мієлодиспластичного синдрому. *Клінічні та експериментальні аспекти*

гематології та трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.). Львів, 2011. С. 30–31.

13. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Кароль Ю. С., Мазурок А. А., Логінський В. Є. Виявлення цитогенетичних аномалій у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. *Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології*: збірник матеріалів науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.). Львів, 2011. С. 87–88.

14. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Мішаріна Ж. А., Логінський В. Є. Прогностичне значення наявності філадельфійської хромосоми у хворих на гостру лімфобластну лейкемію. *Актуальні питання гематології та трансфузіології*: матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 75-річчю ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 27-28 жовтня 2011 р.). Київ: Атіка-Н. С. 55–56.

15. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О. Цитогенетичні аномалії при гострих лейкеміях у дітей. *Медицина XXI століття*: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених із міжнародною участю, присвяченої 150-річчю заснування Харківського медичного товариства (Харків, Україна, 30 листопада 2011 р.). Харків, 2011. С. 37.

16. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С., Римар М. М., Кароль Ю. С., Мішаріна Ж. А., Логінський В. Є. Філадельфійська хромосома у хворих на гостру лейкемію. *Архів клінічної та експериментальної медицини*: матеріали V з'їзду медичних генетиків України з міжнародною участю (Київ, Україна, 3-4 квітня 2012 р.). Редакційно-видавничий відділ Донецького національного медичного університету імені М. Горького, 2012. Т. 21, № 2. С. 233.

17. Зотова О. В., Вальчук М. О., Лук'янова А. С., Римар М. М., Савенко В. С., Туркевич О. М., Горон Н. Ю., Басова О. О., Логінський В. Є. Хромосомні аномалії при гострих мієлоїдних лейкозах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми мультифакторної патології та порушень метаболізму» (Київ, Україна, 16-17 квітня 2013 р.). Київ, 2013. С. 57–60.

18. Boyko O., Danysh O., Lukjanova A., Zotova O., Horodyska T., Vyhovska Y., Maslyak Z., Kotlyarchuk K. Prognostic markers for myelodysplastic syndrome. *Haematologica*: 18th Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013). 2013. Abstract PB 1450. Vol. 98. Suppl. 1. P. 582.

19. Зотова О. В. Діагностичне і прогностичне значення цитогенетичних аберацій при гострих лімфобластних лейкозах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи», присвяченої 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 10-11 жовтня 2013 р.). Київ, 2013. С. 102–106.

20. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Перебудови 11q23 у хворих на гострі лейкозії. *Журнал НАМН України*: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, Україна, 23 березня 2018 р.). Київ, 2018. С. 47.

21. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В., Римар М. М., Шалай О. О. Прогностичне значення транслокації t(8;21)(q22;q22) при гострих мієлоїдних лейкозах. Матеріали VII Міжнародного Медичного Конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 25-27 квітня 2018 р.). Київ, 2018. С. 110.

22. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Maslyak Z., Karol Y., Misharina Z., Loginsky V. Additional cytogenetic abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere*: 23rd

Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018). 2018. Abstract PB 1621. Vol. 2. Suppl. 1. P. 748.

23. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В. Додаткові копії 8 хромосоми у хворих на гострі лейкемії. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців* (Харків, Україна, 28-29 березня 2019 р.). Харків, 2019. С. 105–106.

24. Зотова О. В., Вальчук М. О., Осідач С. В., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Моносомія 7 хромосоми при гострих лейкеміях. Матеріали VIII Міжнародного медичного форуму «Впровадження сучасних досягнень медичної галузі у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 17-19 квітня 2019 р.). Київ, 2019. С. 138.

25. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Vanko I., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 24th Congress of the European Hematology Association* (Amsterdam, The Netherlands, June 13-16, 2019). 2019. Abstract PB 1693. Vol. 3. Suppl. 1. P. 780.

26. Зотова О. В., Вальчук М. О., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Особливості цитогенетичного дослідження на різних етапах перебігу гострої лімфобластної лейкемії. *Актуальні питання клінічної та виробничої трансфузіології: збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю заснування Харківської обласної станції переливання крові* (Харків, Україна, 12-13 вересня 2019 р.). Харків: Золоті сторінки, 2019. С. 71–72.

27. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *HemaSphere: 25th Congress of the European Hematology Association* (11-22 June, 2020). 2020. Abstract PB 1782. Vol. 4: Suppl. 1. P. 818.

28. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Шалай О. О., Логінський В. Є. Гіподиплоїдний набір хромосом при гострих лімфобластних лейкеміях. *Infusion & Chemotherapy: матеріали IV*

Міжнародного конгресу з інфузійної терапії (Київ, Україна, 12-13 жовтня 2020 р.). 2020. Vol. 3.1-2020. С. 33–34. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3.1-27.

29. Зотова О. В., Вальчук М. О., Римар М. М., Шалай О. О., Логінський В. Є. Спосіб удосконалення діагностики гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) шляхом визначення хромосомних аберацій (ХА) // *Додаток до «Журналу НАМН України». Інформаційний бюлетень*. Київ. 2020. Вип. 49. С. 117–118.

30. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Shalay O., Loginsky V. Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere: 26th Congress of the European Hematology Association* (9-17 June, 2021). 2021. Abstract PB 1358. Vol. 5. Suppl. 2. P. 655–656.

31. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Логінський В. Є., Шалай О. О. Хромосомні перебудови при біфенотипових гострих лейкеміях. Збірник наукових праць, присвячений 80-річчю науково-практичної діяльності ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». 2021. С. 121–122.

32. Шалай О. О., Зотова О. В., Вальчук М. О., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) шляхом визначення хромосомних аберацій (ХА). *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ. 2021. Вип. 51. С. 119–120.

33. Zotova O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Shalay O., Loginsky V. Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 27th Congress of the European Hematology Association* (Vienna, Austria, June 9-17, 2022). 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.

34. Зотова О. В., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Римар М. М., Костик Х. Я., Шалай О. О., Логінський В. Є. Додаткові цитогенетичні аномалії у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію з транслокацією t(8;21)(q22;q22). *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: збірник матеріалів до 80-річчя Войціцького Юрія Володимировича, кандидата медичних наук,*

завідувача консультативною поліклінікою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Львів: ЗУКЦ, 2022. С. 85–86.

35. Шалай О. О., Зотова О. В., Вальчук М. О., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих лейкемій (ГЛ) шляхом визначення хромосомних аномалій на різних етапах перебігу захворювання. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2022. Вип. 53. С. 100–101.

36. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Additional cytogenetic abnormalities in adult acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *HemaSphere: 28th Hybrid Congress of the European Hematology Association (Frankfurt, Germany, June 8-15, 2023)*. 2023. Abstract PB 1815. Vol. 7. Suppl. 3. P. 3510–3511. DOI: 10.1097/01.HS9.0000974108.88490.09.

37. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих лейкемій шляхом визначення у хворих химерних генів *AML1/ETO* і *CBFB/MYH11*. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2023. Вип. 55. С. 84–85.

38. Шмигельська С., Зотова О., Матійців Н., Шалай О. Цитогенетичні перебудови при різних формах лейкемій. *Молодь і поступ біології: збірник тез доповідей XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів (Львів, Україна, 18-20 квітня 2024 р.)*. Львів: Сполом, 2024. С. 174–175.

39. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetic abnormalities in adult acute myelomonocytic leukemia. *HemaSphere: 29th Congress of the European Hematology Association (Madrid, Spain, June 13-16, 2024)*. 2024. Abstract PB 2371. Vol. 8. Suppl. S1. P. 4483–4484. <https://doi.org/10.1002/hem3.104>.

40. Зотова О. В., Шалай О. О., Лук'янова А. С., Вальчук М. О., Кароль Ю. С., Римар М. М., Логінський В. Є. Роль цитогенетичних методів дослідження у діагностиці *BCR/ABL1*-позитивної гострої мієлоїдної лейкемії. *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: збірник, присвячений*

пам'яті заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору Виговській Ярославі Іллівні. Львів, 2024. С. 87–88.

41. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А., Кароль Ю. С., Логінський В. Є. Клініко-лабораторні особливості перебігу гострої промієлоцитарної лейкемії. *Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: збірник, присвячений пам'яті заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору Виговській Ярославі Іллівні*. Львів, 2024. С. 253–257.

42. Шалай О. О., Зотова О. В., Барілка В. А. Спосіб удосконалення діагностики гострих мієлоїдних лейкемій (ГМЛ) шляхом комплексного застосування класичного та молекулярно-цитогенетичного визначення у хворих химерного гена *PML/RARa*. *Додаток до Журналу НАМН України. Інформаційний бюлетень*. Київ, 2024. Вип. 57. С. 97–98.

43. Шмигельська С. М., Зотова О. В., Шалай О. О. Цитогенетичні перебудови у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії. Матеріали науково-практичної конференції «VII національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова» (Харків, Україна, 15 травня 2025 р.). Харків: Видавництво Юстон, 2025. С. 80–81.

44. Shmyhelska S., Zotova O., Shalay O. Cytogenetic features as diagnostic and prognostic markers in acute leukemias. *International Scientific Conference on Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology (Lviv, Ukraine, June 12-13, 2025)*. P. 65.

45. Zotova O., Shalay O., Lukianova A., Shmyhelska S., Valchuk M., Karol Y., Loginsky V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere: 30th Congress of the European Hematology Association (Milan, Italy, June 12-15, 2025)*. 2025. Abstract PB 2346. Vol. 9. Suppl. S1. P. 38–39. <https://doi.org/10.1002/hem3.70153>.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи представлено і обговорено на: XIV Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, Україна, 13-15 квітня 2010 р.); ювілейній науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини» (Львів, Україна, 27-28 травня 2010 р.); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології», присвяченій 85-річчю з дня народження професора Б. В. Качоровського (Львів, Україна, 26-27 травня 2011 р.); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання гематології та трансфузіології», присвяченій 75-річчю ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 27-28 жовтня 2011 р.); науково-практичній конференції молодих вчених із міжнародною участю «Медицина ХХІ століття», присвяченій 150-річчю заснування Харківського медичного товариства (Харків, Україна, 30 листопада 2011 р.); V з'їзді медичних генетиків України з міжнародною участю (Київ, Україна, 3-4 квітня 2012 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми мультифакторної патології та порушень метаболізму» (Київ, Україна, 16-17 квітня 2013 р.); науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної гематології» (Львів, Україна, 21 червня 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи», присвяченій 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (Київ, Україна, 10-11 жовтня 2013 р.); 18th Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013); VI з'їзді гематологів та трансфузіологів України з ювілейним засіданням, присвяченим 75-річчю ДУ

«Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (Львів, Україна, 23-25 вересня 2015 р.); науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, Україна, 23 березня 2018 р.); VII Міжнародному Медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 25-27 квітня 2018 р.); 23rd Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018); XVI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, Україна, 28-29 березня 2019 р.); 24th Congress of the European Hematology Association (Amsterdam, The Netherlands, June 13-16, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної та виробничої трансфузіології», присвяченій 80-річчю заснування Харківської обласної станції переливання крові (Харків, Україна, 12-13 вересня 2019 р.); 25th Congress of the European Hematology Association (June 11-22, 2020); IV Міжнародному конгресі з інфузійної терапії (Київ, Україна, 12-13 жовтня 2020 р.); 26th Congress of the European Hematology Association (June 9-17, 2021); 27th Congress of the European Hematology Association (Vienna, Austria, June 9-17, 2022), 28th Congress of the European Hematology Association (Frankfurt, Germany, June 8-15, 2023); 29th Congress of the European Hematology Association (Madrid, Spain, June 13-16, 2024); XX Міжнародній науковій конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, Україна, 18-20 квітня 2024 р.); VII національному форумі імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвяченому 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова (Харків, Україна, 15 травня 2025 р.); International Scientific Conference on Advances in Cell Biology, Microbiology, and Biotechnology (Lviv, Ukraine, June 12-13, 2025); 30th Congress of the European Hematology Association (Milan, Italy, June 12-15, 2025).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар комунального
 некомерційного підприємства
 «5-та Міська клінічна лікарня»
 п. Матвійов Б.М.
 « 18 » _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Визначення хромосомних аберацій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
 79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А.,
 Римар М.М., Логінський В.Є.
- Джерело інформації: «Діагностичне та прогностичне значення сприятливих цитогенетичних маркерів у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію». – Гематологія і переливання крові. – 2017. – Вип. 39. – С. 70-78; «Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами». – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 18-29; «Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia». – Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 117-120.
назва, рік видання публікації
- Впроваджено в гематологічному відділенні комунального некомерційного підприємства «5-та Міська клінічна лікарня» (м. Львів)
найменування лікувально-профілактичного закладу³
- Термін впровадження⁴ з 01. 2019 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 105
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁷ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴
 « 18 » _____ 12 _____ 2019 р.

Завідувач гематологічного відділення

Відповідальний за впровадження

І.Л. Гумен

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я

² В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Визначення хромосомних аберацій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
 найменування пропозиції для впровадження _____
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
 установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А., Римар М.М., Логінський В.Є.
- Джерело інформації: «Діагностичне та прогностичне значення сприятливих цитогенетичних маркерів у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію». – Гематологія і переливання крові. – 2017. – Вип. 39. – С. 70-78; «Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій». – Вісник Львівського університету. Сер. Біол. – 2019. – Т. 81. – С. ; «Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами». – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 18-29; «Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia». – Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 117-120.
 назва, рік видання публікації _____
- Впроваджено в гематологічному відділенні Волинської обласної клінічної лікарні
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁴ _____
- Термін впровадження⁴ з 01. 2019 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 105
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
 (п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴
 “ 26 ” _____ 12 _____ 2019 р.

Завідувач гематологічного відділення _____

Відповідальний за впровадження

В.І. Шиманський

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

² В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 ДУ ІПКТМ НАМН України
 к.м.н. Гушницький О.М.

« 18 » _____ 12 _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення хромосомних аберацій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А., Римар М.М., Логінський В.Є.
3. Джерело інформації: «Діагностичне та прогностичне значення сприятливих цитогенетичних маркерів у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію». – Гематологія і переливання крові. – 2017. – Вип. 39. – С. 70-78; «Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій». – Вісник Львівського університету. Сер. Біол. – 2019. – Т. 81. – С. ; «Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами». – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 18-29; «Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia». – Онкология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 117-120.
назва, рік видання публікації
4. Впроваджено в гематологічному відділенні клініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
найменування лікувально-профілактичного закладу³
5. Термін впровадження⁴ з 01. 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 105
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 18 » _____ 12 _____ 2019 р.

Завідувач гематологічного відділення _____

Відповідальний за впровадження _____

К.Б. Котлярчук _____

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
ДУ ІПКТМ НАМН України
к.м.н. Тушницький О.М.

« 17 » 11 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення хромосомних аберацій у хворих на гострі лімфобластні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А.
3. Джерело інформації: «Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами». – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 18-29; «Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій». – Вісник Львівського університету. Сер. біол. – 2019. – Т. 81. – С. 65-75.
назва, рік видання публікації
4. Впроваджено в гематологічному відділенні ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01. 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 56
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі лімфобластні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 17 » 11 2020 р.

Завідувач гематологічного відділення

Відповідальний за впровадження

К.Б. Котлярчук

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Визначення хромосомних аберацій у хворих на гострі лімфобластні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А.
- Джерело інформації: «Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами». – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 18-29; «Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій». – Вісник Львівського університету. Сер. біол. – 2019. – Т. 81. – С. 65-75.
назва, рік видання публікації
- Впроваджено в гематологічному відділенні КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
- Термін впровадження⁴ з 01. 2020 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 56
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації

(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі лімфобластні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 17 » 12 2020 р.

Завідувач гематологічного відділення

Відповідальний за впровадження

І.Л. Гумен

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я

² В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення хромосомних аберацій у хворих на гострі лімфобластні лейкомії
найменування пропозиції для впровадження
2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А.
3. Джерело інформації: «Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами». – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 18-29; «Цитогенетичні дослідження лейкомічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкомії». – Вісник Львівського університету. Сер. біол. – 2019. – Т. 81. – С. 65-75.
назва, рік видання публікації
4. Впроваджено в гематологічному відділенні КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
5. Термін впровадження⁴ з 01. 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 56
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі лімфобластні лейкомії

| Показники ²⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

“ 17 ” 12 2020 р.

Завідувач гематологічного відділення

Відповідальний за впровадження

В.І. Шиманський

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я
⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення хромосомних аномалій на різних етапах перебігу гострих лейкемій
найменування пропозиції для впровадження
2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А.
3. Джерело інформації: 1) Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. Онкологія. 2019. Т. 21, № 2. С. 117–120; 2) Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2019. Т. 1, № 2. С. 18–29; 3) Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. Вісник Львівського університету. Сер. Біол. 2019. Т. 81. С. 65–75; 4) 11q23/MLL rearrangements in adult acute leukemia. Experimental Oncology. 2021. Vol. 43 (3). P. 229–233; 5) Significance of ploidy changes in adult acute lymphoblastic leukemia. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. Вип. 41. 2021. С. 88–103.
назва, рік видання публікації
4. Впроваджено в гематологічному відділенні ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01. 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 133
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 13 » 12 2021 р.

Завідувач гематологічного відділення

Відповідальний за впровадження

К.Б. Котлярчук

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення хромосомних аномалій на різних етапах перебігу гострих лейкемій
найменування пропозиції для впровадження
2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А.
3. Джерело інформації: 1) Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. Онкологія. 2019. Т. 21, № 2. С. 117–120; 2) Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2019. Т. 1, № 2. С. 18–29; 3) Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. Вісник Львівського університету. Сер. біол. 2019. Т. 81. С. 65–75; 4) 11q23/MLL rearrangements in adult acute leukemia. Experimental Oncology. 2021. Vol. 43 (3). P. 229–233; 5) Significance of ploidy changes in adult acute lymphoblastic leukemia. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. Вип. 41. 2021. С. 88–103.
назва, рік видання публікації
4. Впроваджено в консультативній поліклініці ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01. 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 133
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 13 » _____ 12 _____ 2021 р.

Завідувач консультативної поліклініки

Відповідальний за впровадження

І. М. Юрчишак

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП

«5-та міська клінічна лікарня

м. Львова»

Н. А. В. Мисськів¹

2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Визначення хромосомних аномалій на різних етапах перебігу гострих лейкемій
найменування пропозиції для впровадження
2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Вальчук М.О., Барілка В.А.
3. Джерело інформації: 1) Prognostic significance of monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia. Онкологія. 2019. Т. 21, № 2. С. 117–120; 2) Диагностическое и прогностическое значение филадельфийской хромосомы у пациентов с острыми лейкозами. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2019. Т. 1, № 2. С. 18–29; 3) Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. Вісник Львівського університету. Сер. біол. 2019. Т. 81. С. 65–75; 4) 11q23/MLL rearrangements in adult acute leukemia. Experimental Oncology. 2021. Vol. 43 (3). P. 229–233; 5) Significance of ploidy changes in adult acute lymphoblastic leukemia. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. Вип. 41. 2021. С. 88–103.
назва, рік видання публікації
4. Впроваджено у відділенні гематології та інтенсивної терапії КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01. 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 133
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 13 » 12 2021 р. Кароль Юрій Степанович
Завідувач відділенням гематології та інтенсивної терапії
Відповідальний за впровадження
Ю.С. Кароль

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я² В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора КНП
«Львівське територіальне медичне об'єднання
«Клінічна лікарня планового лікування,
реабілітації та паліативної допомоги»

Андрій МИСЬКІВ¹

«12 грудня» 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення химерних генів AML1/ETO і CBFB/MYH11 у хворих на гострі лейкемії

найменування пропозиції для впровадження

2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²

79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Барілка В.А.

3. Джерело інформації: 1) Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. Вісник Львівського університету. Сер. біол. 2019. Т. 81. С. 65–75; 2) Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. NemaSphere: 27th Hybrid Congress of the European Hematology Association. 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.

назва, рік видання публікації

4. Впроваджено у відділенні гематології та інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги»

найменування лікувально-профілактичного закладу⁴

5. Термін впровадження⁴ з 01. 2022 р.

6. Загальна кількість спостережень⁴ 57

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації

(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі лейкемії

| Показники ³ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

«12 грудня» 2022 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділенням гематології
та інтенсивної терапії

Юрій КАРОЛЬ

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

³ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП
«Львівське територіальне медичне об'єднання
«Клінічна лікарня планового лікування,
реабілітації та паліативної допомоги»»

Андрій МИСЬКІВ
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Комплексне (класичне та молекулярно-цитогенетичне) визначення химерного гена PML/RARa у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Барілка В.А.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів¹
- Джерело інформації: 1) Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. Вісник Львівського університету. Сер. біол. 2019. Т. 81. С. 65–75; 2) Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. HemaSphere: 27th Hybrid Congress of the European Hematology Association. 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.
назва, рік видання публікації
- Впроваджено у відділенні гематології та інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги»».
- Термін впровадження² з 01. 2023 р. найменування лікувально-профілактичного закладу³
- Загальна кількість спостережень⁴ 22
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁶ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴
- Завідувач відділенням гематології та інтенсивної терапії Кароль Юрій Степанович
Відповідальний за впровадження Юрій КАРОЛЬ
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я
² В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
ДУ ІІКТМ НАМН України
Орест ТУШНИЦЬКИЙ

«24» 11

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Комплексне (класичне та молекулярно-цитогенетичне) визначення химерного гена PML/RARa у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Барілка В.А.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
3. Джерело інформації: 1) Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. Вісник Львівського університету. Сер. біол. 2019. Т. 81. С. 65–75; 2) Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. HemaSphere: 27th Hybrid Congress of the European Hematology Association. 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.
назва, рік видання публікації
4. Впроваджено в консультативній поліклініці ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження³ з 01. 2023 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 22
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

«24» 11 2023 р.

Завідувач консультативної поліклініки

Відповідальний за впровадження

Ірина ЮРЧИШАК

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я
² В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
ДУ ІНСТІТУТ НАМН України
Орест ТУШНИЦЬКИЙ
« 27 » _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Комплексне (класичне та молекулярно-цитогенетичне) визначення химерного гена PML/RARa у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

найменування пропозиції для впровадження

2. ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» 79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Барілка В.А.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: 1) Цитогенетичні дослідження лейкемічних клітин на різних етапах перебігу гострих лейкемій. Вісник Львівського університету. Сер. біол. 2019. Т. 81. С. 65–75; 2) Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. HemaSphere: 27th Hybrid Congress of the European Hematology Association. 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.

назва, рік видання публікації

4. Впроваджено в гематологічному відділенні ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження⁴ з 01. 2023 р.

6. Загальна кількість спостережень⁴ 22

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації

(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 27 » 11 2023 р.

Завідувач гематологічного відділення

Відповідальний за впровадження

Костянтин КОТЛЯРЧУК

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
ДУ ШКТМ НАМН України
Орест ТУШНИЦЬКИЙ

« 28 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Комплексне (класичне та молекулярно-цитогенетичне) визначення перебудов гена *MLL* у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Барілка В.А.
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
- Джерело інформації: 1) 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2021. Vol. 43 (3). P. 229–233; 2) Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 27th Hybrid Congress of the European Hematology Association*. 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.
назва, рік видання публікації
- Впроваджено в консультативній поліклініці ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
- Термін впровадження⁴ з 01. 2024 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 16
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 28 » 10 2024 р.

Завідувач консультативної поліклініки



Відповідальний за впровадження

Ірина ЮРЧИШАК

посада, відпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КНП
 «Львівське територіальне медичне об'єднання
 «Клінічна лікарня планового лікування,
 реабілітації та паліативної допомоги»»

« 28 »

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Комплексне (класичне та молекулярно-цитогенетичне) визначення перебудов гена *MLL* у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
 найменування пропозиції для впровадження
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
 79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Барілка В.А.
 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
- Джерело інформації: 1) 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2021. Vol. 43 (3). P. 229–233; 2) Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 27th Hybrid Congress of the European Hematology Association*. 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.
 назва, рік видання публікації
- Впроваджено у відділенні гематології та інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги»»
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
- Термін впровадження⁴ з 01. 2024 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 16
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
 (п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 28 » 2024 р.

Завідувач відділенням гематології та інтенсивної терапії

Завідувач відділенням гематології та інтенсивної терапії
 Кароль Юрій

Відповідальний за впровадження

Юрій КАРОЛЬ

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
ДУ ІПКТМ НАМН України
Орест ТУШНИЦЬКИЙ
« 28 » _____ 10 _____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Комплексне (класичне та молекулярно-цитогенетичне) визначення перебудов гена *MLL* у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії
найменування пропозиції для впровадження
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
79057, м. Львів, вул. Ген. Чупринки, 45; Шалай О.О., Зотова О.В., Барілка В.А.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
- Джерело інформації: 1) 11q23/*MLL* rearrangements in adult acute leukemia. *Experimental Oncology*. 2021. Vol. 43 (3). P. 229–233; 2) Chromosomal abnormalities during the clinical course of adult acute myeloid leukemia. *HemaSphere: 27th Hybrid Congress of the European Hematology Association*. 2022. Abstract PB 1801. Vol. 6. Suppl. 3. P. 3148–3149.
назва, рік видання публікації
- Впроваджено в гематологічному відділенні ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
- Термін впровадження⁴ з 01. 2024 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 16
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п. 3) Підвищення якості діагностики у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії

| Показники ⁵ | За даними | |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | авторів, які пропонують впровадження | організації, що впровадила ⁴ |
| Діагностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |
| Прогностичні критерії ефективності | на 20 % | на 25 % |

8. Зауваження, пропозиції⁴

« 28 » _____ 10 _____ 2024 р.

Завідувач гематологічного відділення

Відповідальний за впровадження

Костянтин КОТЛЯРЧУК

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

⁵ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка