DOI: 10.33741/0435-1991.41.22

ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ ТРАНСФОРМАЦІЇ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ В ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ЗА ПОКАЗНИКОМ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ

Стародуб Г. С.[1], Кубарова В. О.[1], Горяінова Н. В.[1], Третяк Н. М.[1], Гордієнко А. І.[1], Басова О. В.[1], Білько Н. М.[2], Пахаренко М. В.[2]

[1] ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна
[2] Національний університет «Києво-Могилянська Академія» Центр молекулярних і клітинних досліджень, Київ, Україна

Резюме

Вступ. *У середньому у 30 % пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом (МДС) під час захворювання розвивається гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ). Триває постійний пошук найкращої моделі індивідуальної оцінки ризику для пацієнтів із МДС. У статті наведено результати дослідження вмісту бластних клітин, кластерів диференціації CD34, CD34/CD117 у кістковому мозку та IL-1 у сироватці крові хворих на МДС – рефрактерна анемія з надлишком бластів II (РАНБ II) з різною відповіддю на лікування азацитидіном та у випадку трансформації в гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ).*

Мета. *Встановити взаємозв’язки між клініко-гематологічними, клітинно-молекулярними та імунофенотиповими показниками у хворих на МДС РАНБ II та факторів ризику трансформації в ГМЛ.*

Матеріали і методи. *Проаналізовано дані 26 хворих з діагнозом МДС РАНБ II. Тривалість захворювання на МДС РАНБ II на момент включення в обстеження варіювала від 4 до 12 місяців. Медіана загального клінічного спостереження складала 15,0 місяців. Медіана клінічного спостереження за хворими з МДС РАНБ II без прогресії дорівнювала 11 місяців. Медіана спостереження за хворими з МДС РАНБ II, що трансформувався в ГМЛ – 8,0 місяців.*

Результати. *Аналіз даних обстежених 26 хворих свідчить про існування взяємозв’язку між кількістю бластів і субстратних клітин з експресією $CD34^{+}/CD117^{+}$, $CD34^{+}/CD117^{-}$ у кістковому мозку та вмісту IL-1 у сироватці крові хворих на МДС РАНБ II із різною відповіддю на лікування. Встановлені кореляційні зв’язки можуть рекомендуватись для використання в практичній гематології в якості інформативних прогностичних маркерів пухлинної прогресії.*

Висновки. *Врахування динаміки коекспресії маркера диференціації $CD117^{+}$ на $CD34^{+}$ клітинах може використовуватись для стратифікації лікування. Залучення даних про рівень концентрації IL-1 в сироватці крові хворих на МДС може бути потенційно корисним для оцінки ефективності та стратифікації лікування.*
Ключові слова: *МДС РАНБ ІІ, бласти, трансформація, субстратні клітини, експресія CD34, CD34/CD117, цитокіни IL-1, кістковий мозок.*

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

DETERMINATION OF RISK OF TRANSFORMATION OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA ACCORDING TO THE INDICATOR OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF BONE CELLS

H. Starodub[1], V. Kubarova[1], N. Goryainova[1], N. Tretiak[1], A. Gordienko[1], O. Basova[1], N. Bilko[2], M. Pakharenko[2]

[1] SI «Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2] National University «Kyiv-Mohyla Academy» Center for Molecular and Cellular Research, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. *On average, approximately 30 % of patients with myelodysplastic syndrome (MDS) may have a transformation into acute myeloid leukemia (AML). There is a continuous search for the best model of individual risk assessment for MDS patients. The article presents the results of the study of blast cells, clusters of differentiation CD34, CD34/CD117 in the bone marrow and IL-1in the serum of patients with myelodysplastic syndrome refractory anemia with excess blasts II with different response to treatment with azacytidine treatment and in case of transformation into acute myeloid leukemia.*
The aim *of this study was to establish the relationship between clinical and hematological, cell-molecular and immunophenotypic parameters in patients with MDS RAEB II and risk factors for transformation into acute myeloid leukemia.*
Materials and methods. *Analysis of data from studies of 26 patients with myelodysplastic syndrome. The median general clinical observation was 15 months. The median clinical follow-up of patients with MDS RAEB II without progression was 11 months. The median follow-up of patients with MDS RAEB II, which was transformed into AML – 8 months.*
Results. *Analysis of the data of the examined 26 patients shows the existence of a relationship indicates the existence of a direct correlation between the number of blasts*

and clusters of differentiation CD34, $CD34^+/CD117^+$ in the bone marrow and the inverse correlation between the number of blasts and clusters of differentiation CD34, $CD34^+/CD117^-$ within bone marrow and IL-1 in the serum of patients with myelodysplastic syndrome refractory anemia with an excess of blasts II with different response to treatment. Established correlations may be recommended for use in practical hematology as informative prognostic markers of tumor progression.
Conclusions. *Consideration of the dynamics of coexpression of the $CD117^+$ differentiation marker on $CD34^+$ cells can be used to stratify treatment. The involvement of serum IL-1 levels in patients with MDS may be potentially useful for assessing efficacy and stratifying treatment.*
Keywords: *MDS RAEB II, blasts, transformation, substrate cells, expression of CD34, CD34/CD117, cytokines IL-1, bone marrow.*

Вступ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) належить до клінічно, морфологічно, генетично гетерогенної групи захворювань, характеризується клональністю та виникає внаслідок мутації в гемопоетичній клітині-попередниці [1, 2]. Проліферація нащадків такої трансформованої стовбурової клітини призводить до неефективного гемопоезу та диспластичних змін у кістковому мозку (КМ).

Захворюваність на МДС у світі становить приблизно 4 випадки на 100 000 населення на рік, при цьому вона суттєво зростає з віком, і в групі осіб старше 70-ти років сягає 40–50 випадків на 100 000 осіб на рік. Найчастіше МДС виникає у людей похилого віку і тільки у 10 % випадків захворювання діагностується у осіб, молодших за 50 років. В середньому у 30 % пацієнтів з МДС під час захворювання розвивається гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ). Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) виділяє кілька підтипів МДС з різним ризиком трансформації в ГМЛ [1–3]. Ведеться постійний пошук найкращої моделі індивідуальної оцінки ризику для пацієнтів з МДС. Було описано декілька факторів ризику, включаючи клінічні особливості, лабораторні показники, особливості кісткового мозку.

Зважаючи на те, що МДС характеризується прогресуючим несприятливим перебігом та високою ймовірністю трансформації в ГМЛ, на даний час вибір терапії ґрунтується на віднесенні хворого до групи ризику прогресування патологічного процесу [1].

Вагомим компонентом патогенезу МДС є девіація регуляції імунною системою патологічного клону. З одного боку, при МДС спостерігається автореактивація Т-клітини, що призводить до формування автоімунної патологічної Т-клітинної реакції, спрямованої проти нормальних гематологічних стовбурових клітин або клітин-попередниць. З іншого боку, порушення протипухлинної регуляції імунної системи, ймовірніше за все, створює певні передумови для виживання злоякісно трансформованої гемопоетичної стовбурової клітини і подальшої клональної проліферації та прогресування МДС в ГМЛ [3].

Останнім часом, в контексті вивчення патогенезу МДС, значну увагу приділяють ролі натуральних кілерів, котрі фенотипово характеризуються експресією CD16, CD56 та посідають певне місце у трансформації МДС в ГМЛ, в першу чергу, у пацієнтів зі зміненим лейкоцитарним агентом HIA-DR [3, 4, 5]. Поодинокими дослідженнями показано, що зменшення кількості натуральних кілерів у хворих на МДС прямо пропорційно корелює з прогностично несприятливим перебігом захворювання та резистентністю до терапії.

У формуванні аномальної імунної реакції при МДС значну роль відіграє наявність певних імунофенотипів основного комплексу гістосумісності ІІ типу – HLA-DR2 або HLA-DR15/DR2, що, як встановлено (5), корелює з підвищенням вмісту фактору некрозу пухлин – α (TNF-α) та цитопенією. Збільшення концентрації TGF-β, TGF-α, IL-1 у мікрооточенні гемопоетичних стовбурових клітин та підвищена експресія Fas-ліганду на $CD34^+$ клітинах становить фундаментальну патогенетичну конструкцію, що призводить до апоптозу клітини КМ на ранніх стадіях розвитку МДС [6, 9].

Все вищезазначене свідчить про багатофакторність патогенезу МДС та необхідність подальшого його вивчення.

Метою даного дослідження було вивчення взаємозв’язків між клініко-гематологічними, клітинно-молекулярними та імунофенотиповими показниками у хворих на МДС РАНБ ІІ та врахування їх при оцінці ступеню ризику трансформації в ГМЛ.

Матеріал та методи

Проаналізовано дані 26 хворих з діагнозом МДС РАНБ ІІ, із них 17 чоловіків, 9 жінок. Вік пацієнтів коливався від 45 до 77 років, а його середнє значення становило (66,73 ± 8,44) роки.

Тривалість захворювання на МДС РАНБ ІІ на момент включення в обстеження варіювала від 4 до 12 місяців. Медіана загального клінічного спостереження складала 15 місяців. Медіана клінічного спостереження за хворими з МДС РАНБ ІІ без прогресії дорівнювала 11 місяців. Медіана спостереження за хворими з МДС РАНБ ІІ, що трансформувався в ГМЛ – 8 місяців.

Обстеження хворих включало аналіз загальноклінічних даних та результатів фізикального обстеження. Проводився аналіз лабораторно-гематологічних даних, зокрема цитоморфологічного дослідження периферичної крові з підрахунком лейкограми, дослідження кісткового мозку (КМ) та трепанобіоптатів.

Імунофенотипування клітин КМ проводили на проточному лазерному цитофлюориметрі FACScan (Becton Dickinson, США) з використанням програми LYSYS-II ver. 1.1. (Becton Dickinson, США) та з використанням анти-CD34, анти-CD117 моноклональних антитіл (Becton Dickinson, США).

Культивування клітин *in vitro* у напіврідкому агарі проводили у 24-коміркованому планшеті (Nuna, Німеччина). Кінцева концентрація клітин КМ становила 1×10^5 мононуклеарів в комірці. Інкубація у CO_2-інкубаторі (Pselecta, Іспанія) відбувалася за 100 % вологості, 5 % CO_2 та температури 37 °С, 14 діб.

Рівень інтерлейкіну IL-1 визначався методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора Multiscan Ascent виробництва фінської компанії «Labsustems» та тест-систем «Diaclone».

Хворі на МДС РАНБ ІІ отримували Азацитидин за стандартними протоколами. Відповідь на терапію оцінювали за критеріями, запропонованими міжнародною робочою групою (критерії IWG). Повна ремісія визначалась, якщо рівень гемоглобіну досягав > 110 г/л, тромбоцитів $> 100 \times 10^9$/л, гранулоцитів $> 1{,}5 \times 10^9$/л, а відсоток бластів у КМ знижувався < 5 % та були відсутні ознаки дисплазії. Часткова ремісія констатувалась за цими ж критеріями, але зі зменшенням кількості бластів у КМ на 50 % від вихідного рівня та з можливими диспластичними змінами. Гематологічна відповідь означала велику еритроїдну відповідь, якщо рівень гемоглобіну підвищувався більше, ніж на 20 г/л, та малу еритроїдну відповідь при зростанні показника гемоглобіну на 10–20 г/л. Гематологічна відповідь, як велика тромбоцитарна, означала підвищення тромбоцитів на $30{,}0 \times 10^9$/л та більше, а мала – підвищення тромбоцитів на 10-30 $\times 10^9$/л. Стабілізація захворювання констатувалась за відсутності ознак гематологічного покращення або при прогресуванні патологічного процесу не раніше як за 2 місяці. Якщо клініко-гематологічна компенсація не спостерігалась, виявлялось зростання молодих формених елементів у ПК та КМ більше ніж на 50 відсотків, констатувалась прогресія захворювання.

Покращення отримано у 7 осіб (26,3 %). Стабілізація констатована у 14 пацієнтів (53,8 %). Не відповіли на лікування 5 (19,8 %) хворих.

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз отриманих гематологічних, імунологічних та клітинно-молекулярних даних в групах хворих МДС РАНБ ІІ з різною відповіддю на терапію свідчить про значну різницю між показниками цих груп. Так, в групі хворих із гематологічним покращенням виявлено зменшення бластних клітин у КМ в 2,4 раза ($p \leq 0{,}05$), зменшення експресії кластерів диференціації мієлоїдного походження $CD34^{+}/CD117^{+}$ – у 2,6 раза ($p \leq 0{,}05$), а також зниження їх у ПК (табл. 2) у порівнянні з ініціальними показниками. Вміст клітин з експресією кластерів диференціації $CD34^{+}/CD117^{-}$ у хворих з покращенням підвищився в 1,5 раза ($p \leq 0{,}05$), у порівнянні з показником до лікування (табл.1) Концентрація IL-1 в сироватці крові в цій групі хворих знизилась в 1,7 раза в порівнянні з показниками до лікування і становила 8,6 ± 1,2 пг/мл при нормі 3,6 ± 1,01 пг/мл ($p \leq 0{,}05$). У хворих цієї групи в період покращення підвищувався рівень Hb в 1,5 раза, зростав відсоток еритроцитів в 1,7 раза ($p < 0{,}05$). Вміст тромбоцитів та лейкоцитів збільшувався в 1,8 і 1,6 разів відповідно, порівняно з ініціальними показниками ($p < 0{,}05$) (табл. 2). При досягненні гематологічного покращення у 26,9 % обстежуваних хворих зникла гемотрансфузійна залежність, констатоване покращення якості життя.

У хворих на МДС РАНБ ІІ в період стабілізації після лікування відсоток бластів у КМ знизився в 1,2 раза у порівнянні із ініціальним періодом (табл. 1). Вміст субстратних клітин з експресією кластерів диференціації $CD34^{+}/CD117^{-}$ та $CD34^{+}/CD117^{+}$ лишався статистично співставним з ініціальними показниками, при цьому відсоток субстратних клітин з коекспресією $CD34^{+}/CD117^{+}$ в 2,1 раза перевищував даний показник, що був у хворих в групі покращення.

Концентрація IL-1 фіксувалась на рівні ініціальних показників, що було в 1,8 раза вище, ніж в групі хворих із покращенням ($p \leq 0{,}05$). При досягненні стабілізації патологічного процесу в ПК хворих цієї групи виявлялося підвищення вмісту Hb в 1,2 раза та еритроцитів в 1,5 раза ($p < 0{,}05$) порівняно з ініціальним періодом. Виявлялося також зростання кількості тромбоцитів в 1,4 раза та лейкоцитів в 1,9 раза, відсутність бластів у лейкограмі та підвищення відсотку молодих форм гранулоцитів (промієлоцити в 3,9 раза) ($p < 0{,}05$). В період стабілізації об'єктивно та суб'єктивно загальний стан і якість життя хворих покращилися, але зберіглася необхідність в періодичних гемотрансфузіях.

У результаті лікування 5 (19,2 %) хворих на МДС РАНБ ІІ не відповіли на лікування, спостерігалося поглиблення анемії (табл. 2). Вміст Hb знизився в 1,2 раза, а еритроцитів в 1,1 раза порівняно зі станом до лікування. Кількість тромбоцитів та лейкоцитів була на рівні ініціальних показників. Відсоток бластів підвищився у 5,39 раза ($p < 0,05$) порівняно з дотерапевтичним станом. У КМ в цей період відбулося зростання кількості бластних клітин в 1,96 раза ($p < 0,05$). Рівень вмісту субстратних клітин з експресією кластерів диференціації $CD34^+/CD117^+$ у КМ підвищився в 1,7 раза ($p \leq 0,05$). Разом з тим, відсоток субстратних клітин з експресією $CD34^+/CD117^-$ кластерів диференціації залишався на рівні показника до терапевтичного періоду. Водночас, концентрація IL-1 у сироватці крові хворих на МДС в період трансформації підвищувалась в 1,5 раза ($p \leq 0,05$) в порівнянні з ініціальним періодом і була в 2,5 раза вищою ($p \leq 0,05$) в порівнянні з показником групи, в котрій констатовано покращення. Виявлено взаємозв'язок між клініко-гематологічними показниками, відповіддю на терапію та рівнем експресії кластерів диференціації $CD34^+/CD117^-$, $CD34^+/CD117^+$ на субстратних клітинах. Разом з тим, при культивуванні клітин КМ у напіврідкому агарі встановлено зниження утворення колоній ($3,1 \pm 0,1$) в процесі прогресування захворювання (норма $38,6 \pm 1,2$ на 1×10^5 експлантованих клітин).

Таблиця 1. **Динаміка вмісту субстратних клітин CD34/CD117 у КМ та рівня IL-1 у сироватці крові хворих на МДС РАНБ ІІ з різною відповіддю на лікування**

Показники	**МДС РАНБ ІІ до лікування (n = 26)**	**МДС РАНБ ІІ покращення n = 7 (26,9 %)**	**МДС РАНБ ІІ стабілізація n = 14 (53,8 %)**	**МДС РАНБ ІІ трансформація n = 5 (19,2 %)**
Бластні клітини у КМ, %	$18,5 \pm 3,1^{4}$	$3,5 \pm 1,6^{1,4}$	$15,4 \pm 1,9^{2}$	$36,3 \pm 4,9^{1,2,3}$
Субстратні клітини у КМ $CD34^+/CD117^-$, %	$12,5 \pm 4,2$	$18,8 \pm 2,5^{1,4}$	$14,5 \pm 2,3$	$12,8 \pm 3,4$
Субстратні клітини у КМ $CD34^+/CD117^+$, %	$24,5 \pm 3,5^{4}$	$9,5 \pm 1,5^{1,4}$	$19,6 \pm 2,3^{2}$	$42,5 \pm 5,5^{2,3}$
IL-1 у сироватці крові, пг/мл	$14,2 \pm 3,9^{4}$	$8,6 \pm 1,2^{1,4}$	$15,5 \pm 3,4^{4}$	$21,5 \pm 5,3^{2,3}$

Примітки: ^{1} – в порівнянні з показником до лікування ($p \leq 0,05$): ^{2} – в порівнянні з показником групи з покращення ($p \leq 0,05$); ^{3} – в порівнянні з показником групи зі стабілізацією ($p \leq 0,05$); ^{4} – в порівнянні з показником групи із трансформацією в ГМЛ ($p \leq 0,05$)

Таблиця 2. **Показники ПК у хворих на МДС РАНБ ІІ з різною відповіддю на лікування**

Показники	МДС РАНБ ІІ до лікування (n=26)	МДС РАНБ ІІ покращення n=7 (26,9 %)	МДС РАНБ ІІ стабілізація n=14 53,8 %)	МДС РАНБ ІІ трансформація n=5 (19,2 %)
Еритроцити, 10^{12}/л	2,05 ± 0,72	3,54 ± 0,55	3,06 ± 1,25	1,85 ± 0,75
Гемоглобін, г/л	72,55 ± 5,34	109,85 ± 3,44	89,25 ± 4,05	59,32 ± 3,52
Тромбоцити, 10^9/л	56,35 ± 15,62	103,25 ± 4,75	82,43 ± 9,56	53,64 ± 12,05
Лейкоцити, 10^9/л	1,95 ± 0,72	3,05 ± 0,45	3,75 ± 0,28	2,56 ± 1,25
Бласти, %	12,05 ± 0,5	0	0	11,05 ± 0,05
Лімфоцити, %	39,25 ± 11,65	29,54 ± 9,25	32,59 ± 5,64	39,46 ± 4,35
Моноцити, %	9,34 ± 1,25	11,42 ± 0,05	15,35 ± 0,05	10,43 ± 0,05
Гранулоцити, %	45,25 ± 3,12	59,35 ± 10,32	51,25 ± 9,06	49,35 ± 4,55

Отже, проведене дослідження свідчить про взаємозв’язок між клініко-гематологічними показниками, ефективністю терапії та рівнем експресії кластерів диференціації $CD34^+/CD117^-$ і $CD34^+/CD117^+$ на субстратних клітинах КМ. Встановлено, що при отриманні гематологічного покращення внаслідок проведеного лікування знижується рівень маркерів диференціації $CD34^+/CD117^+$ на субстратних клітинах КМ та зростає відсоток субстратних клітин з $CD34^+/CD117^-$. При стабілізації патологічного процесу та трансформації в ГМЛ спостерігається зростання відсотку субстратних клітин з коекспресією $CD34^+/CD117^+$ та зниження клітин КМ з експресією $CD34^+/CD117^-$. Крім того, виявлено прямий взаємозв’язок між концентрацією IL-1 у сироватці крові хворих на МДС РАНБ ІІ та відповіддю на терапію.

Результати проведеного дослідження свідчать про складність механізмів розвитку МДС та наявність різних предикторів трансформації МДС в ГМЛ у пацієнтів із МДС високого ризику. Встановлено взаємозв’язок між клініко-гематологічними показниками, відповідю на терапію, кількістю субстратних клітин із експресією кластерів диференціації $CD34^+/CD117^+$ і $CD34^+/CD117^-$ у КМ та концентрацією IL-1 у сироватці крові хворих на МДС РАНБ ІІ. Показано, що рівень клітин у кістковому мозку з експресією $CD34^+/CD117^+$ вище за 19,6 % та $CD34^+/CD117^-$ нижче за 12,8 % у КМ та концентрацією IL-1 більше ніж 15,9 пг/мл свідчить про відсутність позитивної відповіді на терапію та ймовірність скорочення тривалості життя без лейкемії.

На вагому участь цитокінової ланки в патогенезі МДС і, зокрема, взаємозв'язок цитокінів з тривалістю загального життя та безподійного виживання дослідники звертають увагу дуже давно. Вважається несприятливим прогностичним маркером загального виживання фактор некрозу пухлин TNF-α при МДС як низького, так і високого ризику [11]. Тривають дискусії про роль фактору росту ендотелію судин (VEGF) в прогнозуванні МДС та встановленні взаємозв'язку між рівнем VEGF у сироватці крові та вільним від лейкемії виживанням [12]. Натомість, наші дослідження свідчать, що висока концентрація IL-1 асоціюється із негативною відповіддю на терапію та скороченням тривалості виживання пацієнтів із МДС.

Висновки

Несприятливими чинниками негативної відповіді на терапію та скорочення тривалості виживання, вільного від лейкемії, є зростання вмісту субстратних клітин з експресію $CD34^{+}/CD117^{+}$ і одночасно зниження відсотку клітин $CD34^{+}/CD117^{-}$ в кістковому мозку хворих на МДС. Концентрація IL-1 понад 14,2 пг/мл асоціюються з коротшим часом виживання, вільним від лейкемії, у хворих на МДС високого ризику.

Література

1. Aster J C, Stone R M Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes [Internet]. Доступно: http://www.Uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes (viewed on Februar 05,2020).
2. Barreyro L, Will B, Barthold B et al. Overexpression of IL-1 receptor accessory protein in stem and progenitor cells and outcome correlation in AML and MDS. Blood. 2012; 20: 1290-8.
3. Bejar R, David R Recent developments in myelodysplastic syndromes. Blood. 2014; 124: 2793-803.
4. Issa J P, Yamazaki J Epigenetic aspects of MDS and its molecular tar-

References

1. Aster J C, Stone R M Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes [Internet]. Доступно: http://www.Uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes (viewed on Februar 05,2020).
2. Barreyro L, Will B, Barthold B et al. Overexpression of IL-1 receptor accessory protein in stem and progenitor cells and outcome correlation in AML and MDS. Blood. 2012; 20: 1290-8.
3. Bejar R, David R Recent developments in myelodysplastic syndromes. Blood. 2014; 124: 2793-803.
4. Issa J P, Yamazaki J Epigenetic aspects of MDS and its molecular tar-

geted therapy. 2013 Feb; 97(2):175-82. doi: 10. 1007/s12185

5. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia. 2019; 33(8):1851-67.
doi: 10.1038/s41375-019-0378-z - 012-1197-4. Epub 2012 Oct 10.
6. Bacher U, Haferlach T, Kern W et al. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2007; 92: 744-52.
7. Daver N, Strati P, Jabbour E et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Am. J. Hematol. 2013; 8(1): 56-9.
8. Murphy D M, Bejar R, Stevenson K et al. NRAS Mutations with Low Allele Burden have Independent Prognostic Significance for Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. Leukemia. 2019; 27 (10): 2077–81.
9. Yang Y, Zhang Y, Zhu J et al. Development of Somatic NRAS Mutation Associated with Rapid Transition from Germline GATA2 Mutation Associated Myelodysplastic Syndrome to Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2018; 126: 3616.
10. Dunna N R, Vuree S, Anuradha C et al. NRAS mutations in de novo acute leukemia: prevalence and clinical significance. Indian J. Biochem. Biophys. 2017; 51 (3): 207-10.

geted therapy. 2013 Feb; 97(2):175-82. doi: 10. 1007/s12185

5. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia. 2019; 33(8):1851-67.
doi: 10.1038/s41375-019-0378-z - 012-1197-4. Epub 2012 Oct 10.
6. Bacher U, Haferlach T, Kern W et al. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2007; 92: 744-52.
7. Daver N, Strati P, Jabbour E et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Am. J. Hematol. 2013; 8(1): 56-9.
8. Murphy D M, Bejar R, Stevenson K et al. NRAS Mutations with Low Allele Burden have Independent Prognostic Significance for Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. Leukemia. 2019; 27 (10): 2077–81.
9. Yang Y, Zhang Y, Zhu J et al. Development of Somatic NRAS Mutation Associated with Rapid Transition from Germline GATA2 Mutation Associated Myelodysplastic Syndrome to Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2018; 126: 3616.
10. Dunna N R, Vuree S, Anuradha C et al. NRAS mutations in de novo acute leukemia: prevalence and clinical significance. Indian J. Biochem. Biophys. 2017; 51 (3): 207-10.

11. Tian T., Wang M., Ma D. TNF-α, a good or bad factor in hematologicaldiseases // Stem Cell Investig. 2014. Vol. 1. P. 1–12. doi: 10.3978/j.issn.2306-9759.2014.04.02
12. Angiogenesis and Survival in Patients with Myelodysplastic Syndrome / Savic A. et. al. // Pathology & Oncology Research. 2012. Vol. 18, Issue 3. P. 681–90. doi: 10.1007/s12253-012-9495-y
13. Cunha S. I., Pietras K. ALK1 as an emerging target for antiangiogenic therapy of cancer // Blood. 2011. Vol. 117, Issue 26. P. 6999–7006. doi: 10.1182/blood-2011-01-330142
14. High Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Protein Expression Are Associated With an Increased Risk of Transfusion Dependence in Myelodysplastic Syndromes / Gianelli U. et. al. // American Journal of Clinical Pathology. 2013. Vol. 139, Issue 3. P. 380–7. doi: 10.1309/ajcp5o3ybktggwnq

11. Tian T., Wang M., Ma D. TNF-α, a good or bad factor in hematologicaldiseases // Stem Cell Investig. 2014. Vol. 1. P. 1–12. doi: 10.3978/j.issn.2306-9759.2014.04.02
12. Angiogenesis and Survival in Patients with Myelodysplastic Syndrome / Savic A. et. al. // Pathology & Oncology Research. 2012. Vol. 18, Issue 3. P. 681–90. doi: 10.1007/s12253-012-9495-y
13. Cunha S. I., Pietras K. ALK1 as an emerging target for antiangiogenic therapy of cancer // Blood. 2011. Vol. 117, Issue 26. P. 6999–7006. doi: 10.1182/blood-2011-01-330142
14. High Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Protein Expression Are Associated With an Increased Risk of Transfusion Dependence in Myelodysplastic Syndromes / Gianelli U. et. al. // American Journal of Clinical Pathology. 2013. Vol. 139, Issue 3. P. 380–7. doi: 10.1309/ajcp5o3ybktggwnq

Стаття надійшла 15.08.2021
Контакти: gal.starodub@gmail.com