

Эгамова С.К.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина.

✓ Резюме

Цитогенетический анализ при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) выявил большое количество неслучайных хромосомных аномалий. Во многих случаях молекулярные исследования этих аномалий выявляли определенные гены, участвующие в процессе лейкемогенеза. Наиболее распространенные хромосомные aberrации связаны с конкретными лабораторными и клиническими характеристиками и в настоящее время используются в качестве диагностических и прогностических маркеров, помогающих клиницисту выбирать наиболее эффективные методы лечения. Специфические хромосомные aberrации и их молекулярные аналоги были включены в классификацию гематологических злокачественных новообразований Всемирной организации здравоохранения и вместе с морфологией, иммунофенотипом и клиническими признаками используются для определения различных форм болезни. В этом обзоре обобщены текущие взгляды на клиническую значимость основных цитогенетических данных при ОМЛ и ОЛЛ у взрослых.

Ключевые слова: острый лейкоз, диагностика, цитогенетика, хромосомные aberrации.

CYTOGENETICS IN ACUTE LEUKEMIA

Egamova S.Q.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina

✓ Resume

Cytogenetic analysis in acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) revealed a large number of non-random chromosomal abnormalities. In many cases, molecular studies of these abnormalities have identified specific genes involved in the process of leukemogenesis. The most common chromosomal aberrations are associated with specific laboratory and clinical characteristics and are currently used as diagnostic and prognostic markers to help the clinician choose the most effective treatment. Specific chromosomal aberrations and their molecular analogs have been included in the World Health Organization classification of hematologic malignancies and, together with morphology, immunophenotype, and clinical features, are used to identify various forms of the disease. This review summarizes current views on the clinical relevance of key cytogenetic findings in AML and ALL in adults.

Keywords: acute leukemia, diagnostics, cytogenetics, chromosomal aberrations.

ЎТКИР ЛЕЙКОЗЛАРДА ЦИТОГЕНЕТИКА

Эгамова С.К.

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро Давлат тиббёи институти

✓ Резюме

Ўткир миелобластли лейкоз (ЎМЛ) ва ўткир лимфобластли лейкозларда (ЎЛЛ) ўтказиладиган цитогенетик таҳлил орқали номаркер бўлган хромосома аномалиялари аниқланади. Кўпгина ҳолларда бу аномалиялар лейкемогенез жараёнида иштирок этувчи махсус генларда молекуляр тадқиқотлар ёрдамида аниқланади. Кенг тарқалган хромосома aberrациялари лаборатор ва клиник характеристикага боғлиқ бўлиб, ҳозирги кунда диагностик ва прогностик маркер сифатида даволовчи шифокорларга самарали даволаш усуллари танилашга имкон бермоқда. Махсус хромосома aberrациялари ва уларнинг молекуляр аналоглари жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти таснифига киритилган ва морфология, иммунофенотиплаш ва клиник белгилар билан бирга касалликнинг турли шакллари аниқлашда фойдаланилади. Ушбу шарҳда клиник аҳамиятга эга бўлган катталарда учрайдиган ЎМЛ ва ЎЛЛнинг асосий цитогенетик маълумотлар ҳақидаги қарашлар умумлаштирилган.

Калит сўзлар: ўткир лейкоз, диагностика, цитогенетика, хромосома aberrацияла

Актуальность

Стандартный цитогенетический анализ имеет наибольшее значение для диагностики опухолей кроветворной системы, в основе развития, которых лежат генетические изменения в клетке-предшественнице-гемопоэтической стволовой клетке. Как правило, цитогенетические изменения представлены мутациями хромосом.

Метафазная пластинка — особый способ выделения и локализации хромосом в процессе деления клеток, при котором хромосомы выстраиваются так, что их центромеры перпендикулярны плоскости плеча хромосомы. После дифференциальной окраски метафазных хромосом появляется уникальная для каждой пары хромосом поперечная исчерченность. Наиболее часто используемая методика дифференциальной окраски хромосом — G-дифференциальная окраска (G-bands, Giemsa bands) красителем Гимзы или Райта. Окрашенные хромосомы исследуют с помощью световой микроскопии. Дифференциальная окраска хромосом позволяет описать кариотип полностью, обнаружить диагностические, варианты и дополнительные перестройки хромосомного аппарата клетки. Обычно кариотируют 20–25 метафаз. Основным недостатком этого метода — отсутствие в некоторых случаях митозов или низкое качество метафазных пластинок. Последовательности G-полос, получаемых при дифференциальном окрашивании каждой из хромосом, была создана единая цитогенетическая классификация и номенклатура («An International System for Human Cytogenetic Nomenclature», ISCN), согласно которой описывают кариотип [1,3].

Короткое и длинное плечи хромосомы с учетом цитогенетической классификации и номенклатуры обозначают буквами p и q соответственно. Транслокацию обозначают буквой t, после которой в первых скобках

указывают номера aberrантных хромосом, а во вторых скобках — сегменты этих хромосом, участвующие в транслокации. Инверсию обозначают inv, инсерцию — ins, делецию — del. Нормальный кариотип мужчины при подсчете метафаз, указываемых в квадратных скобках, — 46XY[20], женщины — 46XX[20]. При описании патологического кариотипа указывают количество митозов с измененным и нормальным кариотипом, если таковые присутствуют. Например, кариотип 46XY,t(9;22)[19]/46XY[1] — кариотип мужчины с филадельфийской хромосомой (Ph-хромосома) в 19 из 20 подсчитанных метафаз, что в пересчете на 100 метафаз означает наличие 95% опухолевых клеток (2,4,5).

К настоящему времени выявлено несколько десятков различных хромосомных аномалий, характерных для острых лейкозов; большей частью это транслокации. Среди них есть такие, которые обнаруживаются почти исключительно при определенных морфологических формах другие при различных формах (9).

Цитогенетические особенности острого миелобластного лейкоза. Изменения количества хромосом (ануплодия) или их структуры (псевдодиплоидия), или то и другое вместе наблюдается в 50% случаев острого миелоидного лейкоза. Наиболее частыми аномалиями является трисомия 8, моносомия 7, трисомия 21, потеря X или Y-хромосомы. При лечении острого миелобластного лейкоза химиотерапевтическими средствами, а также при использовании лучевой терапии характерной особенностью является частичная или полная утрата 5 хромосомы. Наиболее часто встречающиеся хромосомные аномалии и транслокации при остром миелобластном лейкозе представлены в табл. 1.

Табл. 1. Наиболее частые хромосомные аномалии при остром миелобластном лейкозе.

Хромосомная аномалия	Клинические корреляции
Потеря или увеличение количества хромосом	
Делеция части или всей 5 или 7 хромосомы	Наблюдается у больных острым миелоидным лейкозом (чаще M ₁ и M ₂) de novo, а также у пациентов, получавших химиотерапию или лучевую терапию, прогноз плохой.
Трисомия 8	Характерна для всех типов острого миелоидного лейкоза, прогноз плохой.
Трисомия 21	Наиболее характерна для типов острого миелоидного лейкоза M ₁ , M ₇ .

Трисомия 13	Характерна для бифенотипических лейкозов
Моносомия 7	Наблюдается при M2, M4, M5 вариантах острого миелоидного лейкоза
Делеция (11)	Наблюдается при вариантах M5, M4, M2
Транслокации	
t(8;21)	Имеется у 10% больных с острым миелоидным лейкозом (чаще при M2, M4 вариантах), в половине случаев сочетается с потерей Y-хромосомы у мужчин или X-хромосомы у женщин. Высокая частота развития гранулоцитарной саркомы.
t(15;17)	Наблюдается более чем у 70% больных с острым промиелоцитарным лейкозом, при этом нарушается расположение генов рецептора ретиноевой кислоты; прогноз лучше.
t(9;22)	Имеется у 4% больных с острым миелоидным лейкозом (обычно при варианте M ₁)
t(4;11)	Ассоциируется с острым моноцитарным лейкозом (M5), особенно часто у детей.
t(6; 9)	Наблюдается у 0,5% больных с острым миелоидным лейкозом (вариант M ₁ , M2, M ₁), при этом увеличено количество базофилов в костном мозге, характерен плохой ответ на проводимое лечение.
t(6; 11) t(9; 11) t(11;17) t(11; 19)	Ассоциируются с острым моноцитарным лейкозом; 11 q23- транслокации чаще встречаются у детей, характеризуются плохим прогнозом и нарушением расположения гена MLL
Другие структурные аномалии	
inv(16)(p13;q22); del(16)(q22); t(16;16)(p13;q22) t(8-16) (q11: q22)	Наблюдается при остром миелоидном лейкозе с увеличенным количеством эозинофилов в костном мозге

t(15;17)(q22;q21). Транслокация специфична для острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), при котором она наблюдается почти во всех случаях (90-95%). Частота же самого промиелоцитарного лейкоза (M₃) сильно варьирует в разных регионах мира, составляя от 5 до 50% от всех ОМЛ. Транслокация t(15;17) не обнаружена ни при одном гемобластозе, кроме ОПЛ и промиелоцитарного бластного криза ХМЛ. Эта транслокация приводит к образованию химерного гена за счет слияния фрагмента гена PML из хромосомы 15 с фрагментом гена, кодирующего рецептор α-ретиноевой кислоты (RARα) из хромосомы 17.

Иногда возникают трудности при дифференциальном диагнозе между FAB вариантами M₂ и M₃ или M₄ и M₃. Уточнить диагноз помогает стандартное цитогенетическое исследование, а в случаях,

когда транслокацию t(15;17) обнаружить не удастся, следует уточнить диагноз с помощью FISH или ПЦР. Кроме того, в настоящее время разработаны антитела, позволяющие отличить M₃ вариант от других типов ОМЛ.

t(8;21)(q22;q22). Транслокация характерна для M2 варианта и очень редко наблюдается для M2 варианта и очень редко наблюдается при M₁, M₄, M₅. Американские исследователи выделяют 6 морфологических особенностей клеток костного мозга, сочетание которых характерно для ОМЛ с t(8;21) в отличие от миелобластных лейкозов с другими специфическими изменениями кариотипа. Кроме того, при этой аномалии нередко наблюдается повышенное содержание эозинофилов в костном мозге.

Молекулярно-генетические исследования показали, что при t(8;21) происходят разрывы в двух генах ETO (хромосома 8) и AML1

(хромосома 21). При слиянии образовавшихся фрагментов ДНК на хромосоме 8 образуется химерный ген: AML1-ETO. Продукты этого гена - РНК и белок можно обнаружить у 100% больных.

inv(16)(p13;q22) и t(16;16)(p13;q22) Эти изменения кариотипа характерны для острого миелонобластного лейкоза: М4Ео и М4, где их выявляют с частотой 100% и 40% соответственно. Причем обычно речь идет об инверсии хромосомы 16, транслокация t(16;16) – аномалия значительно более редкая. Необходимо подчеркнуть тесную связь между наличием инверсии хромосомы 16 и присутствием в костном мозге аномальных эозинофилов, даже в небольшом количестве. Иными словами: названные хромосомные перестройки обнаруживаются изредка и при различных других морфологических вариантах ОМЛ (не только при М4Ео и М4), однако практически все случаи с инверсией хромосомы 16 характеризуются присутствием аномальных эозинофилов. Медиана выживаемости у больных с inv(16) и t(16;16) составляла 18 месяцев, а при наиболее интенсивной терапии - 27 месяцев; 14% пациентов были живы через 4 года от начала лечения. В настоящее время результаты лечения этой формы существенно улучшились: полные ремиссии достигаются в 90%, а медиана выживаемости составляет 77 месяцев.

t(3;3)(q21;q26) и inv(3)(q21q26). Эти хромосомные аномалии характерны для ОМЛ и миелодисплазий, протекающих со своеобразной клинико-гематологической картиной: повышен чем у пациентов с t(10;11).

В настоящее время рекомендуется проводить исследование кариотипа у каждого больного ОМЛ, поскольку неслучайные хромосомные аномалии имеют независимое прогностическое значение. В то же время ясно, что каждая группа лейкозов с идентичными изменениями кариотипа - неоднородна. В группе с относительно хорошим прогнозом доля больных, которые живут более 5 лет, значительно выше, чем в группе с плохим прогнозом, но не все больные в каждой группе будут иметь одинаковую продолжительность жизни при однотипном лечении. Например, только 70-80% пациентов с миелобластным лейкозом и транслокацией t(8;21) переживают 5-летний рубеж, каждый же больной из оставшихся 30% может прожить значительно меньше. Все сказанное имеет целью подчеркнуть мысль об относительном значении цитогенетического прогноза в каждом конкретном случае. С другой стороны, результаты хромосомного анализа очень важны

при оценке эффективности новых терапевтических протоколов, поскольку цитогенетическая характеристика группы дает представление о доле случаев с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (6,7).

Цитогенетические особенности острого В-клеточного лимфобластного лейкоза. Цитогенетические исследования выявляют различные хромосомные аномалии при остром лимфобластном лейкозе. При анализе кариотипа могут обнаруживаться псевдодишитоидия (46 хромосом со структурными аномалиями, чаще транслокациями). Гипердиплоидия, I группы (от 47 до 50 хромосом), гипердиплоидия I группы (более 50 хромосом), гиподиплоидия для острого лимфобластного лейкоза не характерна. Гипердиплоидия наиболее часто выявляется у детей.

С препре-В-ОЛЛ и значительно реже при пре-В-ОЛЛ. Очень характерны для ОЛЛ транслокации.

Специфическими транслокациями являются t(8;14) (у больных с В-клеточном ОЛЛ с морфологическим типом) L3 с поверхностным иммуноглобулином); t(9;22) или филодельфийская хромосома; t(4;11); наблюдается при пре-В-ОЛЛ). Транслокация 1(4; 11) наиболее часто наблюдается в властных клетках с лимфоидными и миелоидными маркерами. Наиболее важной хромосомной аномалией при ОЛЛ является транслокация t(9;22) с образованием химерного гена BCR-ABL. При этой транслокации ген ABL перемещается из хромосомы 9 в точку разрыва в кластерной области (breakpoint cluster region) хромосомы 22. В результате синтезируется одна из двух аномальных протеинкиназ- p210 или p190. Тип p210 чаще является при хроническом лимфолейкозе, а тип p190- чаще при ОЛЛ. Наиболее часто t(9;22) наблюдается у больных с ОЛЛ, blasts которых имеют CALL (CD10) антиген. Характерной общей транслокацией для В-клеточного лимфолейкоза и лимфомы Беркитта для В-клеточного лимфолейкоза и лимфомы Беркитта является t(8;14) (q24;q32), нередко бывает t(2;8) (p11-13;q24) и t(8;22) (q24;q11).

Транслокация t(5;14) (q31;q32) часто наблюдается при В-ОЛЛ в сочетании с эозинофилией. Эта транслокация представляет большой интерес, так как обуславливает изменение генов тяжелой цепи иммуноглобулина и интерлейкина-3. Предполагается, что неконтролируемый рост клеток является результатом активации гена интерлейкина-3. В табл.2 суммированы наиболее частые хромосомные аномалии при ОЛЛ.

Табл. 2. Наиболее характерные хромосомные аномалии при остром В-клеточном лимфобластном лейкозе.

Иммунофенотип	Хромосомная аномалия	Гены, вовлеченные в патологический процесс
В-ОЛЛ	t(4;11)(q21;q23) t(5;14)(q31;q32) t(8;14) (q24;q32) t(2;8) (p11;q24)	IL3,Igh c-myc, Igh c-myc, Igk
Пре-В-ОЛЛ	t(8;22)(q24;q11) t(1;19)(q23;p13)	c-myc, Igλ Prt, E2A

Примечание: IL3 — интерлейкин 3; Igh — тяжелая цепь иммуноглобулина; κ и λ - легкие цепи иммуноглобулинов.

Цитогенетические особенности острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза. У больных острыми Т-клеточными лимфобластными лейкозами выявлены различные транслокации хромосом, которые затрагивают гены Т-клеточного рецептора, состоящего из α-, β-, γ-, δ-субъединиц. Наиболее характерным является повреждение хромосомы 14q11 участка α/β цепи Т-клеточного рецептора. Транслокация t(1;14) (p13;q11) встречается приблизительно у 25%, а t(1;14) (p34;q11) — у 3% детей с Т-клеточным вариантом острого

лимфобластного лейкоза. Повреждение в хромосоме 7(q32-q36), на участке f гена β-субъединицы Т-клеточного рецептора часто наблюдается при Т-клеточном ОЛЛ, но не при β-клеточном ОЛЛ. Точки разрыва в транслокациях t(10;14) (q24;q11) повреждают гены α-субъединицы Т-клеточного рецептора и терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT). Наиболее характерные хромосомные аномалии при Т-клеточном лимфобластном лейкозе представлены в табл.3.

Табл.3. Характерные хромосомные аномалии при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе.

Хромосомные аномалии	Гены, вовлеченные в патологический процесс
t(11,14)(p13,q11)	tcl-2,TCRa
t(1,14)(p34,q11)	TCRa
t(8,14) (q24,q11)	c-myc,TCRa
t(10,14)(q24,q11)	tcl-3,TCRa
t(1,14) (p32,q11)	TCRa
t(14,14)(q11,q32)	TCRa
t(7,9) (q35,q34)	TCRβ
t(7,14)(q35-36,q11)	TCRp
t(7,7)(p15,q11)	TCRγ
t(7,14)(p15,q11)	TCRγ
inv(14) (q11,q32)	TCRa , tcl-1

Обозначения: TCRα, β, γ — гены субъединиц Т-клеточного рецептора.

При различных иммунофенотипических вариантах острого лимфобластного лейкоза в 10% случаев наблюдается делеция короткого плеча 9 хромосомы с вовлечением участков p21 и 22. В этом регионе локализируются гены α- и β 1-интерферона. Эта делеция приводит к потере гена супрессора опухоли, которым может быть ген интерферона (7,5).

Самые известные специфические аномалии при ОЛЛ следующие:

t(9;22)(q34;q11). Транслокация наблюдается у 20-30% взрослых и у 5-10% детей с ОЛЛ. При стандартном цитогенетическом анализе транслокация между 9 и 22 хромосомами при ОЛЛ не отличима от таковой при ХМЛ. На молекулярном уровне примерно в половине случаев у взрослых и у 20% детей изменения такие же, как при ХМЛ; у остальных пациентов разрыв в хромосоме 22 (ген BCR) расположен ближе к центромере. Образующийся химерный белок - P190 BCR/ABL обладает более высокой

протеинкиназной активностью, чем характерный для ХМЛ P210 BCR/ABL (2,8)

t(1;14)(p32-34;q11). Сравнительно редкая транслокация, характерная для Т-клеточного ОЛЛ. На молекулярном уровне обнаружено образование химерного гена из фрагментов двух генов - гена Т-клеточных рецепторов (локализованного в 14q11) и гена TAL(1p32). Интересно, что ген TAL экспрессируется только в лейкозных, но не в нормальных лимфоидных клетках предшественниках. Установлено, что приблизительно в 5-25% случаев при Т-клеточных острых лейкозах имеют место интерстициальные делеции в коротком плече хромосомы 1, в результате которых 5'конец гена TAL соединяется с другим геном — SCL, расположенным ближе к центромере, чем ген TAL. В результате образуется химерный ген SCL-TAL. Во всех этих случаях, так же, как и при t(1;14), происходит активация гена TAL. Такие лейкозы имеют относительно

благоприятное течение: 3-летняя выживаемость составляет 60-70%.

t(4;11)(q21;q23). Специфическая хромосомная транслокация, которую удается обнаружить при различных вариантах острого лейкоза. Чаще всего она встречается при ОЛЛ и бифенотипических ОЛ. Эта транслокация наиболее характерна для детей младше 1 года (более 50% от общего количества ОЛ), при лейкозах у младенцев до полугода она обнаруживается еще чаще, а у детей старше года и у взрослых людей с ОЛЛ ее частота составляет 10-15%. На молекулярном уровне при данной транслокации обнаружены разрывы в гене MLL (11q23) и AF4 (4q21). При слиянии образовавшихся фрагментов образуются химерные гены. Принято считать, что химерный ген, сформировавшийся на хромосоме 11, играет решающую роль в развитии лейкоза. В настоящее время разработаны очень чувствительные молекулярные зонды, позволяющие выявлять практически все перестройки гена MLL. Лейкозы с транслокацией t(4;11) или с другими транслокациями, в которых участвует хромосомный район 11q23 (ген MLL), характеризуются высоким лейкоцитозом и крайне неблагоприятны в прогностическом отношении. У взрослых пациентов прогноз практически такой же, как при Ph-транслокации, у детей до года - еще хуже. Наихудший прогноз отмечен у младенцев до полугода, у которых острый лейкоз протекает с t(4;11). Так, медиана безрецидивного течения мониторинга лечения, не является абсолютно независимым диагностическим критерием. Он должен применяться в комплексе с другими клинко-лабораторными исследованиями [3,6].

Важность цитогенетической диагностики опухолей гемопоэтической ткани обусловлена специфическим и прогностическим характером ряда хромосомных аномалий. Специфический характер цитогенетических аномалий означает преимущественное или абсолютное сочетание аномалии с определенным иммунофенотипом опухолевых клеток. Например: t(9;22) — абсолютный критерий хронического миелолейкоза, t(15;17) — острого промиелоцитарного лейкоза. На сегодняшний день наиболее достоверное прогностическое значение в отношении cureability (излечимости) острого лейкоза имеют именно цитогенетические аномалии, лежащие в основе острого лейкоза и относящиеся к аномалиям благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Вывод

Кариотип имеет решающее значение для оценки острого лейкоза при постановке

диагноза. Цитогенетические аномалии, обнаруженные при острых лейкозах, являются одним из самых сильных независимых прогностических факторов. Это влияет на выбор лечения в клинических испытаниях. Все хромосомы могут быть нацелены, общие хромосомные аномалии являются повторяющимися и могут быть связаны с четко определенным цитологическим типом. В 40% случаев кариотип является нормальным и должен быть связан с исследованиями молекулярной биологии, которые могут уточнить прогноз. Полезность кариотипа более ограничена во время последующего наблюдения за пациентом из-за его ограниченной чувствительности, но он по-прежнему полезен при клиническом ведении рецидива.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Karimov KH.YA., Boboyev K.T., Assessorova YU.YU., Allanazorova B.R.// Tsitogeneticheskiye issledovaniya v meditsine: fundamental'nyye i prikladnyye aspekty. – Monografiya. Tashkent. “Yangi asr avlodi”- 2014-str. 283.
2. Karimov KH.YA., Saidov A.B, Boboyev K.T.// Fundamental'nyye i prikladnyye aspekty molekulyarnoy genetiki v meditsine. – Rukovodstvo. Tashkent. “Uzbekistan”.- 2016 – str.350.
3. Karimov KH.YA., Boboyev K.T., Assessorova YU.YU., Allanazorova B.R.// Molekulyarnaya genetika ostrykh leykozakh. – Rukovodstvo. Tashkent. “Turonzaminziyo”- 2017 - str.373.
4. Misyurin A.V. Tsitogeneticheskiye i molekulyarno – geneticheskiye faktory prognoza ostrykh miyeloidnykh leykozov // Klinicheskaya onkologematologiya. – 2017;10(2). – S.226- 234.
5. Khoduleva S.A., Kravchenko D.V. Sovremennyye aspekty laboratornoy diagnostiki ostrykh leykozov // Problemy zdorov'ya i ekologii. 2010. - S. 96-101.
6. Arber D.A., Borowitz M.J., Cessna M., et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology // Arch Pathol Lab Med. 2017. 141:1342–1393.
7. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel // Blood. 2017. 129:424–447.
8. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia // N Engl J Med. 2016. 374:2209–2221.
9. Walter R.B., Othus M., Burnett A.K., et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/ NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center // Leukemia. 2015. 29:312–320.

Поступила 09.11.2021