

УДК 616.155.392.8-036.11-092:612.482:575](048.8)

Т. Ф. Любарець✉

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01024, Україна

TP53 ТА ІОНІЗУЮЧЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗІ І ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ (огляд літератури)

В огляді представлені дані літератури стосовно ролі гена *TP53* та іонізуючого випромінювання (ІВ) в патогенезі гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). Проаналізовано порушення функціонування *TP53* як промотора індукції ГМЛ за умов впливу негативних зовнішніх чинників (ІВ, хіміотерапевтичні агенти). Представлено нові напрямки стратифікації ГМЛ, що дозволять в перспективі оптимізувати терапію і подовжити тривалість життя цієї категорії хворих.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія; опції лікування; *TP53*; іонізуюче випромінювання.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 67–78. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-67-78

T. F. Liubarets✉

Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Blvd, 13, Kyiv, 01024, Ukraine

TR53 AND IONIZING RADIATION: THE ROLE IN THE PATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF THE COURSE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA (literature review)

The review presents literature data on the role of the *TP53* gene and ionizing radiation (IR) in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML). The violation of *TP53* functioning as a promoter of AML induction under the influence of negative external factors (IR, chemotherapeutic agents) was analyzed. New directions of AML stratification are presented, which will allow to optimize the future therapy and extend the life expectancy of this category of patients.

Key words: acute myeloid leukemia, treatment options, *TP53*, ionizing radiation.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:67-78. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-67-78

✉ Любарець Тетяна Федорівна, e-mail: tliubarets@yahoo.com

✉ Tetiana F. Liubarets, e-mail: tliubarets@yahoo.com

Гострі лейкемії (ГЛ) становлять суттєву частку онкогематологічної патології, останніми роками має місце тенденція до підвищення захворюваності на ГЛ як у світі, так і в Україні. За даними Канцер-реєстру України [1], станом на 2021 рік стандартизований показник (кількість випадків захворювання на 100 000 населення) становив, без урахування статі пацієнтів, 5,8 (для чоловіків – 7,1, для жінок – 4,7) на світовому рівні, в Україні загальна захворюваність на ГЛ визначалась, відповідно, на рівні 7,1 (для чоловіків – 9,1, для жінок – 5,7). Стандартизований показник летальності від ГЛ на світовому рівні відповідав 2,0 (чоловіки – 2,6, жінки – 1,7), в Україні – 2,9 (чоловіки – 4,0, жінки – 2,3). Наведені дані свідчать, що показники захворюваності і летальності для ГЛ в Україні мають тенденцію до перевищення світового рівня.

Гостра міелоїдна лейкемія (ГМЛ) складає близько 80 % від загальної кількості ГЛ [2]. Покращення лікування цього захворювання останніми роками підвищило показники виживаності до 40 % для хворих віком до 60 років і до 15 % для пацієнтів, старших за 60 років. Однак, незважаючи на наявність нових опцій лікування із включенням хімотерапевтичних агентів і аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК), результати лікування хворих на ГМЛ похилого віку залишаються незадовільними.

Численні епідеміологічні дослідження підтверджують роль іонізуючого випромінювання (ІВ) як чинника індукції лейкемій загалом і ГМЛ, зокрема. Підвищення захворюваності на лейкемію було першим стохастичним ефектом у опромінених після атомного бомбардування в Хіросімі та Нагасакі [3, 4]. Подальші дослідження контингентів, які зазнали впливу радіаційного чинника у варіабельному діапазоні доз протягом різних проміжків часу (гостре та пролонговане (хронічне) опромінення), підтвердили цей феномен. Наслідки впливу ІВ як чинника індукції ГМЛ у різних категорій опромінених осіб (тих, хто професійно контактує з джерелами ІВ; хворих, яким призначалась променева терапія; учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС) вивчені багатьма дослідниками [5–12].

В плані оцінки рівня безпечності порогових доз ІВ, привертає увагу дослідження [13], в якому вивчалась захворюваність на лейкемію та інші міелоїдні неоплазії в осіб, опромінених у молодому віці (до 21 року) в діапазоні низьких (< 100 мЗв) кумулятивних доз на кістковий мозок. До аналізу було

Acute leukemias (AL) constitute a significant part of hematological oncopathology, in recent years there has been a tendency to increase the incidence of AL both in the world and in Ukraine. According to the Cancer Register of Ukraine [1], as of 2021 the standardized rate (number of cases per 100,000 population) was, without taking into account the gender of the patients, respectively, 5.8 (for men – 7.1, for women – 4.7) at the global level, in Ukraine the total incidence of AL was determined, respectively, at the level of 7.1 (for men – 9.1, for women – 5.7). The standardized mortality rate from AL at the global level corresponded to 2.0 (men – 2.6, women – 1.7), in Ukraine – 2.9 (men – 4.0, women – 2.3). The given data show that the morbidity and mortality rates for AL in Ukraine tend to exceed the world level.

Acute myeloid leukemia (AML) accounts for about 80 % of the total number of AL [2]. Improvements in the treatment of this disease in recent years have increased cure rates to 40 % for patients under 60 years of age and to 15 % for patients over 60 years of age. However, despite the availability of new treatment options including chemotherapeutic agents and allogeneic hematopoietic stem cell (HSC) transplantation, the results of treatment of elderly AML patients remain unsatisfactory.

Numerous epidemiological studies confirm the role of ionizing radiation (IR) as a factor in the induction of leukemia in general and AML in particular. An increase in the incidence of leukemia was the first stochastic effect in those irradiated after the atomic bombings in Hiroshima and Nagasaki [3, 4]. Further studies of contingents that were exposed to the radiation factor in a variable range of doses for different periods of time (acute and prolonged (chronic) exposure) confirmed this phenomenon. The consequences of exposure to IR as a factor in the induction of AML in various categories of irradiated persons (those who have professional contact with sources of IR; patients who were prescribed radiation therapy; participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl NPP) have been studied by many researchers [5–12].

In terms of assessing the level of safety of IR threshold doses, the study attracts attention [13], in which the incidence of leukemia and other myeloid neoplasias in persons irradiated at a young age (up to 21 years) in the range of low (< 100 mSv) cumulative doses to the bone marrow. The analysis included 9 cohorts from Canada, France, Japan, Sweden,

включено 9 когорт із Канади, Франції, Японії, Швеції, Великобританії та США (262 573 осіб), які було сформовано, починаючи з 4 червня 1915 р. по 31 грудня 2004 р. Серед обстежених було виявлено 154 випадки злоякісних мієлоїдних новоутворень, включаючи 79 випадків ГМЛ, 8 – мієлодиспластичного синдрому (МДС), 36 – хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), інші варіанти захворювань були віднесені до неуточнених мієлоїдних неоплазій. Відповідно, відносні ризики для дозового рівня 100 мЗв становили 3,09 (95 % ДІ 1,41–5,92; $p_{\text{trend}} = 0,008$) для ГМЛ та МДС разом; 2,56 (95 % ДІ 1,09–5,06; $p_{\text{trend}} = 0,033$) для ГМЛ; відносний ризик для ХМЛ виявлено на рівні 0,36 (95 % ДІ 0,00–2,36; $p_{\text{trend}} = 0,394$). Таким чином, показано [13], що ризики злоякісних гематологічних захворювань, зокрема ГМЛ, суттєво зростають в діапазоні доз до 100 мЗв у опромінених в дитинстві або підлітковому віці, підвищений ризик також спостерігався для окремих мієлоїдних нозологій при інкорпорованих дозах, нижчих за 50 мЗв. Отримані результати свідчать, що існуючі рекомендації системи радіологічного захисту стосовно дозових навантажень не повністю забезпечують від негативних наслідків опромінення.

Одне з останніх досліджень, INWORKS [3, 7], до когорти якого було включено французьких, американських і британських працівників атомної промисловості, також підтвердило зв'язок між дозою ІВ та ризиком лейкемії. Виявлені ризики були зіставними з ризиками опромінених в діапазоні низьких доз при атомному бомбардуванні в Японії [6, 14].

Показано [3], що ІВ є промотором проліферації мутантного клону ГСК також у пацієнтів, які отримували променеви терапію. Виявлено, що наявність клонального кровотворення у опромінених пацієнтів зростає в межах до 25 % (порівняно з 1 % виявлення мутантних ГСК у здорових осіб). Залишається відкритим питання, чи опромінення сприяє промощі клонів з наявністю певних мутацій, чи процес відбору клону клітин є випадковим. Отримані на сьогоднішні дані підтверджують, що мутаційний спектр терапія-обумовленої ГМЛ (з наявністю в анамнезі пацієнтів опромінення) подібний до *de novo* ГМЛ. Мутації, які сприяють виникненню ГМЛ (включаючи мутації *TP53*), і подібні до індукованих ІВ, визначаються також після терапії алкілюючими препаратами [3]. Наведені результати дослідження INWORKS свідчать, що аналіз особливостей дії радіаційного чинника як індуктора виникнення ГМЛ, наявні невизначеності, пов'язані з ефектами низьких величин і низьких потужностей доз ІВ, пот-

Great Britain and the USA (262,573 people), which were formed starting from June 4, 1915 to December 31, 2004. Among the examined, 154 cases of malignant myeloid neoplasms were found (including 79 cases of AML, 8 – of myelodysplastic syndrome (MDS), 36 – of chronic myeloid leukemia (CML), other disease variants were classified as unspecified myeloid neoplasias). Accordingly, the relative risks for a dose level of 100 mSv were 3.09 (95 % CI 1.41–5.92; $p_{\text{trend}}=0.008$) for AML and MDS combined; 2.56 (95 % CI 1.09–5.06; $p_{\text{trend}} = 0.033$) for AML; the relative risk for CML was found to be 0.36 (95 % CI 0.00–2.36; $p_{\text{trend}} = 0.394$). Thus, [13] it is shown that the risks of malignant hematological diseases, in particular AML, increase significantly in the range of doses up to 100 mSv in those irradiated in childhood or adolescence, an increased risk was also observed for certain myeloid nosologies at incorporated doses lower than 50 mSv. The obtained results indicate that the existing recommendations of the radiological protection system regarding dose loads do not fully protect against the negative consequences of exposure.

One of the more recent studies, INWORKS [3, 7], whose cohort included French, American, and British nuclear workers, also confirmed the relationship between IR dose and leukemia risk. The identified risks were comparable to the risks of those irradiated in the range of low doses during the atomic bombing in Japan [6, 14].

It was shown [3] that IR is a promoter of the proliferation of the mutant HSC clone also in patients who received radiation therapy. It was found that the presence of clonal hematopoiesis in irradiated patients increases up to 25 % (compared to 1 % detection of mutant HSCs in healthy individuals). It remains an open question whether irradiation promotes the promotion of clones with the presence of certain mutations, or whether the process of cell clone selection is random. Data obtained to date confirm that the mutational spectrum of therapy-induced AML (with a history of radiation exposure) is similar to *de novo* AML. Mutations that contribute to the occurrence of AML (including *TP53* mutations) and are similar to those induced by IR are also determined after therapy with alkylating drugs [3]. The given results of the INWORKS study indicate that the analysis of the specifics of the action of the radiation factor as an inducer of the occurrence of AML, the existing

ребують подальшого епідеміологічного моніторингу.

Оскільки клональне порушення гемопоезу при ГМЛ є наслідком мутацій на рівні ГСК, важливим є вивчення процесів відновлення їх функціонування із залученням різних шляхів, один з яких – за участю *TP53* [15].

Білок p53 було відкрито в 1979 році [16]. Ген *TP53*, який кодує цей протеїн, було клоновано в 1983 році, він наявний у всіх типах клітин організму людини і локалізується на 13 сегменті короткого плеча хромосоми 17 (17p13). Пізніше, у 1989 році, було встановлено, що продукт синтезу *TP53*, білок p53, є інгібітором зляккісно трансформованих клітин, однак, за наявності мутацій гена, цей протеїн асоційований з онкологічними і гематологічними захворюваннями [16]. *TP53* відіграє вирішальну роль у процесах відновлення пошкодженої ДНК, контролі клітинного циклу та апоптозі. Функцією p53 при клітинному стресі, зумовленому впливом негативних чинників, у тому числі – при пошкодженні ДНК внаслідок опромінення, є трансактивація певних генів-мішеней. Наявність мутованого *TP53* призводить до порушень репарації ДНК і диференціювання клітин, пригнічення апоптозу і проліферації зляккісно трансформованого клону клітин. Таким чином, мутований *TP53* підвищує онкогенний потенціал і резистентність аномально змінених клітин до хіміотерапевтичних агентів [17], призводить до геномної нестабільності і потенціює лейкемогенез [18]. Мутації *TP53* мають місце у близько 10 % пацієнтів із вперше діагностованою ГМЛ, при терапія-обумовленій ГМЛ вони визначаються у 27–50 % хворих.

Одним із механізмів регуляції активності *TP53* є відповідь клітини на наявність пошкодження ДНК. Відомо, що ДНК-залежна протеїнкіназа (DNA-ПК) є важливим компонентом відновлення дволанцюгових розривів ДНК (DSB) [19]. Інгібітори DNA-ПК сприяють протипухлинному ефекту чинників, які індукують DSB (ІВ, антрацикліни) і застосовуються при лікуванні зляккісних захворювань. Протеїну p53, як основному супресору пухлин, належить важлива роль у зупинці клітинного циклу та/або апоптозу клітин з DSB. За наявності DSB відбувається фосфорилування p53 та активація його АТМ-кіназою, яка ініціалізує сигналізацію контрольної точки і захищає клітини від дії негативних чинників.

Відомо, що пухлинний білок p53 кодує фактор транскрипції, який бере участь у зупинці клітинного циклу та ініціації апоптозу [20]. Мутації гена

uncertainties associated with the effects of low amounts and low doses of IR doses, require further epidemiological monitoring.

Since clonal disruption of hematopoiesis in AML is a consequence of mutations at the HSC level, it is important to study the processes of restoring their functioning with the involvement of various pathways, one of which involves *TR53* [15].

Protein p53 was discovered in 1979 [16]. The *TP53* gene, which codes this protein, was cloned in 1983, it is present in all types of cells of the human body and is localized on segment 13 of the short arm of chromosome 17 (17p13). Later, in 1989, it was established that the product of *TP53* synthesis, p53 protein, is an inhibitor of malignantly transformed cells, however, in the presence of gene mutations, this protein is associated with oncological and hematological diseases [16]. *TP53* plays a critical role in DNA damage repair, cell cycle control, and apoptosis. The function of p53 in cellular stress caused by the influence of negative factors, including DNA damage due to radiation, is transactivation of certain target genes. The presence of mutated *TP53* leads to violations of DNA repair and cell differentiation, inhibition of apoptosis and proliferation of a malignantly transformed clone of cells. Thus, mutated *TP53* increases the oncogenic potential and resistance of abnormally changed cells to chemotherapy agents [17], leads to genomic instability and potentiates leukemogenesis [18]. *TP53* mutations occur in about 10 % of patients with newly diagnosed AML, therapy-ined AML are determined in 27–50 % of patients.

One of the mechanisms of regulation of *TP53* activity is the cell's response to DNA damage. We know that DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) is an essential component of DNA double-strand break (DSB) repair [19]. DNA-PK inhibitors contribute antitumor effect of factors that induce DSB (IR, anthracyclines) and are used in the treatment of malignant diseases. The p53 protein, as the main tumor suppressor, has an important role in cell cycle arrest and/or apoptosis of cells with DSB. In the presence of a DSB, p53 is phosphorylated and activated by ATM kinase, which initiates checkpoint signaling and protects cells from negative factors.

It is known that the tumor protein p53 encodes a transcription factor that participates in the arrest of the cell cycle and the initiation of apoptosis [20]. Mutations of the *TP53* gene occur in about 12 % of patients with AML, these disorders are more often

TP53 мають місце у близько 12 % пацієнтів з ГМЛ, ці порушення частіше визначаються при вторинних/терапія-обумовлених варіантах захворювання і, переважно, в осіб літнього віку. За умов наявності складного каріотипу, близько 70 % випадків ГМЛ мають також мутації *TP53*, який є незалежним негативним прогностичним чинником для вищезазначеної категорії пацієнтів. Повна ремісія (complete remission, CR) у цих пацієнтів визначається на рівні нижче 30 %. Показано, що аномалії *TP53* в ГСК визначаються за багато років до дебюту ГМЛ як у пацієнтів, які не отримували специфічного хіміотерапевтичного (ХТ) лікування, так і у хворих, яким проводилась ХТ у зв'язку з іншими злоякісними захворюваннями.

Одним із чинників регуляції *TP53* є білок-протоонкоген MDM2 (mouse double minute 2; HDM2 – human double minute 2) [16]. MDM2 інгібує стабільний p53 і його трансактиваційну функцію по типу негативного зворотного зв'язку. За відсутності дії стресогенних чинників наявність комплексу «MDM2-p53» забезпечує протеоліз p53 і його низьку концентрацію в клітині. Навпаки, при активації p53 експресія гена MDM2 підвищується. Клінічні випробування, спрямовані на відновлення функції p53 («генна» терапія p53, відновлення p53 «дикого» типу за допомогою дрібних молекул-антагоністів MDM2), підтвердили, що за цих умов має місце відновлення активності p53 і регресія пухлин [16].

Існують і інші механізми регуляції активності гена *TP53*, серед яких окреме місце посідають епігенетичні чинники, а саме новий клас РНК – мікроРНК [16]. МікроРНК – це клас некодуючих РНК довжиною приблизно 22 нуклеотиди, які відіграють важливу роль в регуляції, трансляції та деградації мРНК і повністю або частково пригнічують роботу певних генів. Підтверджена можливість взаємодії мікроРНК безпосередньо з ДНК в процесі РНК-залежного метилування ДНК, що є одним із ключових механізмів репресії генів, у тому числі *TP53*.

Вивчення особливостей функціонування *TP53* як промотора виникнення ГМЛ на сьогодні продовжує залишатись в центрі уваги науковців. Проаналізовано [15] механізми репарації ГСК, які залежать від нормального функціонування *TP53* та його роль в індукції ГМЛ. За умов дії різноманітних стресогенних чинників, які призводять до пошкодження ДНК, показано, що p53 стимулює експресію протеїнової фосфатази магній-залежної 1-дельта (PPM1D). Висока експресія PPM1D, яка є негативним регулятором p53 і захищає клітини від запрогра-

determined in secondary/therapy-induced variants of the disease and, mainly, in elderly people. With a complex karyotype, about 70 % of AML cases also have *TP53* mutations, which is an independent negative prognostic factor for the above category of patients. Complete remission (CR) in these patients is defined at a level below 30 %. It has been shown that *TP53* abnormalities in HSC are detected many years before the onset of AML both in patients who did not receive specific chemotherapy (ChT) treatment and in patients who underwent ChT in connection with other malignant diseases.

One of the factors of regulation *TP53* is proto-oncogene protein MDM2 (mouse double minute 2; HDM2 – human double minute 2) [16]. MDM2 inhibits stable p53 and its transactivation function in a negative feedback fashion. In the absence of stressogenic factors, the presence of the «MDM2-p53» complex ensures p53 proteolysis and its low concentration in the cell. On the contrary, when p53 is activated, the expression of the MDM2 gene increases. Clinical trials aimed at restoring p53 function («gene» therapy of p53, restoration of «wild» type p53 with the help of small molecule antagonists of MDM2) confirmed that under these conditions restoration of p53 activity and regression of tumors takes place [16].

There are other mechanisms of regulation of *TP53* gene activity, among which epigenetic factors occupy a special place, namely a new class of RNA – microRNA [16]. MicroRNAs are a class of non-coding RNAs approximately 22 nucleotides in length that play an important role in the regulation, translation, and degradation of mRNAs and completely or partially suppress the activity of certain genes. The possibility of microRNA interaction directly with DNA in the process of RNA-dependent DNA methylation, which is one of the key mechanisms of gene repression, including *TP53*, was confirmed.

The study of the peculiarities of the functioning of *TP53* as a promoter of the occurrence of AML continues to remain in the center of attention of scientists today. Mechanisms of HSC repair, which depend on normal functioning [15] and *TP53* and its role in the induction of AML were analyzed. It has been shown that p53 stimulates the expression of magnesium-dependent protein phosphatase 1-delta (PPM1D) under the influence of various stressogenic factors that lead to DNA

мованої клітинної смерті, надає можливість для виживання клітин з аномальною ДНК [15]. Крім супресії відповіді на дію p53, PPM1D впливає на інші шляхи регуляції нормального функціонування клітин (p38-MAPK і mTORC1). Експериментальні дослідження [15] свідчать, що наявність «усічених» мутацій (truncating mutations) в останньому екзоні PPM1D зумовлює синтез аномального активного білка, який підтримує проліферацію клонозлякисно трансформованих клітин. У PPM1D-/- мишей мало місце суттєве збільшення кількості аномальних мієлоїдних клітин, знижувалась можливість ГСК до репарації, що сприяла індукції агресивної ГМЛ. Хоча супресія PPM1D пригнічувала проліферацію лейкемічних ГСК і клітин-попередників з «усіченою» PPM1D, водночас інгібування PPM1D захищало від проліферації трансформованих клітин, індукованої ІВ. Наявність «усіченої» PPM1D сприяє виживанню аномальних ГСК, а вплив на цей патогенетичний шлях може бути одним із напрямків лікування терапія-обумовленої ГМЛ.

Актуальною проблемою на сьогодні залишається прогнозування наслідків опромінення в контексті індукції ГМЛ. Нещодавно увагу фахівців з радіаційного захисту привернула концепція «Шлях несприятливих наслідків» (Adverse Outcome Pathway, AOP) [3], яка первинно була розроблена Організацією економічного співробітництва та розвитку (Organization for Economic Cooperation and Development, ОЕСР) для вивчення токсичного впливу хімічних речовин на організм людини та навколишнє середовище. Ця концепція пов'язує дію на організм стресогенного чинника, розвиток молекулярної ініціюючої події (molecular initiating event, MIE) і появу негативного наслідку/хвороби. У квітні 2021 р. Інститут радіаційного захисту та ядерної безпеки (Institut de Radioprotection et de Surete Nucleaire, IRSN) спільно з асоціацією MELODI (Multidisciplinary European Low Dose Initiative – Мультидисциплінарна Європейська ініціатива з низьких доз) та ALLIANCE (European Radioecology Alliance – Європейський радіоекологічний альянс) організували семінар з AOP для фахівців з радіаційного захисту [3]. Завданням однієї з груп експертів було вивчення особливостей радіаційно-асоційованих лейкемій, зокрема РА-ГМЛ.

Відомо, що в патогенезі РА-ГМЛ певну роль відіграють мутації різного типу, які індукують двониткові розриви ДНК [3]. В експерименті показано, що так звані драйверні мутації, до яких нале-

damage. High expression of PPM1D, which is a negative regulator of p53 and protects cells from programmed cell death, provides an opportunity for the survival of cells with abnormal DNA [15]. In addition to suppressing the response to p53, PPM1D affects other pathways regulating normal cell functioning (p38-MAPK and mTORC1). Experimental studies [15] show that the presence of «truncating» mutations in the last exon of PPM1D causes the synthesis of an abnormally active protein that supports the proliferation of a clone of malignantly transformed cells. In PPM1D-/- mice, there was a significant increase in the number of abnormal myeloid cells, the ability of HSCs to repair decreased, which contributed to the induction of aggressive AML. Although suppression of PPM1D inhibited the proliferation of leukemic HSCs and progenitor cells with a «truncated» PPM1D, at the same time, inhibition of PPM1D protected against IR-induced proliferation of transformed cells. The presence of «truncated» PPM1D contributes to the survival of abnormal HSCs, and influencing this pathogenetic pathway can be one of the directions of treatment of therapy-induced AML.

Forecasting the effects of exposure in the context of AML induction remains an urgent problem today. Recently, the attention of radiation protection specialists was drawn to the concept of Adverse Outcome Pathway (AOP) [3], which was originally developed by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) to study the toxic effects of chemicals on the human body and the environment. This concept connects the effect on the organism of a stressogenic factor, the development of a molecular initiating event (MIE) and the appearance of a negative consequence/disease. In April 2021, the Institute of Radiation Protection and Nuclear Safety (Institut de Radioprotection et de Surete Nucleaire, IRSN) together with the MELODI association (Multidisciplinary European Low Dose Initiative) and ALLIANCE (European Radioecology Alliance) organized a seminar on AOP for radiation protection specialists [3]. The task of one of the groups of experts was to study the characteristics of radiation-associated leukemias, in particular, RA-AML.

It is known that various types of mutations that induce DNA DSB play a role in the pathogenesis of RA-AML [3]. The experiment showed that the so-called driver mutations, which include *TP53* mutations, are detected long before the diagnosis of

жать мутації *TP53*, виявляються задовго до діагностування ГМЛ, вони можуть модулювати темпи росту прелейкемічних клонів. Наявність ранніх драйверних мутацій в ГСК у здорових осіб підвищує ризики ГМЛ при контакті з радіаційним чинником. Таким чином, драйверні мутації малігнізують певний субклон клітин, виникають на початкових етапах лейкемогенезу [3]. Відповідно, мутації, які посилюють ступінь малігнізації клітин, відносять до категорії модифікуючих.

Зазвичай, первинні (ініціюючі) – драйверні мутації надають клону проліферативну перевагу, сприяють активації онкогена, обумовлюють незалежність клітин від обмежень росту і можуть виникати в різних клітинах одного і того ж клону [3]. Модифікуючі мутації забезпечують резистентність злякано трансформованих клітин до дії хіміотерапевтичних агентів. У випадках РА-ГМЛ виявлено 8 функціональних категорій генів, мутації яких є драйверними, причому у 86 % випадків визначаються дві або більше драйверні мутації. Драйверні мутації виявляються і у здорових осіб, але їхні мутовані ГСК здатні до самовідновлення. Це явище називається «клональним гемопоезом невизначеного потенціалу». Частота мутацій генів, характерних для ГМЛ, також зростає з віком, що обумовлює наявність так званого «вікового клонального кровотворення» і може розглядатись як передлейкемічний стан [3].

ІВ як чинник індукції пошкодження ДНК може виступати в якості «першого удару» або відігравати роль промотора вже існуючого мутантного клону ГСК [3]. Стосовно мутаційного спектру, частина дослідників вважає, що *de novo* ГМЛ і РА-ГМЛ подібні з молекулярно-генетичної точки зору, інші вважають, що певні генетичні аномалії, такі як мутації *TP53*, більш часто зустрічаються при РА-ГМЛ і подібні до мутацій при терапія-обумовленій ГМЛ.

Таким чином, наявність різних типів мутацій, дозволяє, з одного боку, злякано трансформованим клітинам уникати процесів біологічної регуляції, з іншого боку, створює підґрунтя для розробки і застосування таргетної терапії.

Вищенаведені дані свідчать, що поглиблене вивчення патогенетичних механізмів підтверджує роль генетичних порушень у виникненні ГМЛ. Це важливо в контексті діагностики та прогнозування перебігу захворювання, оцінці відповіді на терапію із застосуванням новітніх методів лікування, у тому числі – алогенної трансплантації ГСК. Актуальною проблемою також залишається оцінка радіаційних ризиків гематологічних захворювань. В цьому кон-

AML, they can modulate the growth rates of preleukemic clones. The presence of early driver mutations in HSC in healthy individuals increases the risk of AML when exposed to a radiation factor. Thus, driver mutations malign a certain subclone of cells, occur at the initial stages of leukemogenesis [3]. Accordingly, mutations that increase the degree of malignancy of cells are classified as modifiers.

Usually, primary (initiating) – driver mutations give the clone a proliferative advantage, contribute to the activation of the oncogene, determine the independence of cells from growth restrictions and can occur in different cells of the same clone [3]. Modifying mutations ensure the resistance of malignantly transformed cells to the action of chemotherapeutic agents. In cases of RA-AML, 8 functional categories of genes were identified, the mutations of which are drivers, and in 86 % of cases, two or more driver mutations are identified. Driver mutations are also found in healthy individuals, but their mutated HSCs are capable of self-repair. This phenomenon is called «clonal hematopoiesis of undetermined potential». The frequency of gene mutations specific for AML also increases with age, which determines the presence of the so-called «age-related clonal hematopoiesis» and can be considered as a preleukemic status [3].

IR as a factor inducing DNA damage can act as a «first hit» or play the role of a promoter of an already existing mutant HSC clone [3]. Regarding the mutation spectrum, some researchers believe that *de novo* AML and RA-AML are similar from a molecular genetic point of view, others believe that certain genetic abnormalities, such as *TP53* mutations, are more common in RA-AML and are similar to mutations in therapy-related AML.

Thus, the presence of various types of mutations allows, on the one hand, malignantly transformed cells to avoid the processes of biological regulation, on the other hand, creates a basis for the development and application of targeted therapy.

The above data show that an in-depth study of pathogenetic mechanisms confirms the role of genetic disorders in the occurrence of AML. This is important in the context of diagnosis and prognosis of the course of the disease, assessment of the response to therapy using the latest treatment methods, including allogeneic HSC transplantation. Assessment of radiation risks of hematological diseases also remains an urgent problem. In this

тексті, адаптована до потреб фахівців з радіаційного захисту концепція AOP, яка на сьогодні використовується для оцінки впливу ІВ на здоров'я людини, є корисною і дозволяє в комплексі оцінити роль ключових подій лейкемогенеза [3].

В центрі уваги дослідників продовжує залишатись пошук нових опцій для лікування пацієнтів з ГМЛ, однією з яких є відновлення двониткових пошкоджень ДНК [19]. Відомо, що ДНК-залежна протеїнкіназа (ДНК-ПК) є головним промотором відновлення дволанцюгових розривів ДНК (DSB). Було показано, що інгібітори її каталітичної активності, включаючи ІВ та антрацикліни, сприяють протипухлинному ефекту. В якості такого препарату в дослідженні I фази було вивчено активність пепосертибу (M3814) – потужного селективного інгібітора ДНК-ПК. Пепосертиб блокує негомологічну репарацію DSB, посилює передачу сигналів АТМ/p53, підвищує рівень і транскрипційну активність p53. Протилейкемічний ефект пепосертибу посилювався у поєднанні з антрацикліном (даунорубіцином), який індукує диференціацію міелоїдних клітин. Застосування комбінації пепосертибу з ліпосомальними формами даунорубіцину та цитарабіну, сприяло значному підвищенню його ефективності як *in vitro*, так і *in vivo*, без збільшення ступеня гемопоетичної токсичності [19]. Пепосертиб, як промотор протипухлинного ефекту ІВ і хіміотерапевтичних агентів при лікуванні ГМЛ, є перспективним для подальших клінічних досліджень.

Застосування деметилуючих агентів, зокрема децитабіну, може бути однією з опцій лікування ГМЛ з наявною мутацією *TP53* [20], цей препарат підвищує частоту отримання CR, хоча вона залишається не досить тривалою. З метою покращення лікування, у пацієнтів з наявною мутацією *TP53* була застосована комбінація децитабіну з новою «малою» молекулою APR-246 (епренетапopt). При цьому частота відповіді на лікування (overall response rate, ORR) сягала 64 %, CR – 36 %, середня тривалість життя хворих становила 10,8 міс.

Препарат APR-246 також оцінювали в дослідженні II фази у пацієнтів з ГМЛ з мутаціями *TP53*, включаючи хворих з перевищенням 30 % бластних клітин у кістковому мозку [20]. ORR у цих пацієнтів становила 33 %, CR – 27 %, але, в цілому, медіана загальної виживаності (overall survival) не перевищувала 3 міс. Продовжується дослідження ефективності нової індукційної «триплетної» терапії з додаванням до комбінації децитабіну з епренетапoptом венетоклаксу, також оцінюється можливість застосування її як

context, the AOP concept adapted to the needs of radiation protection specialists, which is currently used to assess the impact of radiation on human health, is useful and allows in a complex to evaluate the role of key events of leukemogenesis [3].

The search for new options for the treatment of AML patients continues to be in the center of attention of researchers, one of which is the repair of double-stranded DNA damage [19]. We know that DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) is a major promoter of DNA DSB repair. It was shown that inhibitors of its catalytic activity, including IR and anthracyclines, contribute to the antitumor effect. As such a drug, the activity of peposertib (M3814) – a powerful selective inhibitor of DNA-PC was studied in a phase I study. Peposertib blocks non-homologous DSB repair, enhances ATM/p53 signaling, and increases the level and transcriptional activity of p53. The anti-leukemic effect of peposertib was enhanced in combination with an anthracycline (daunorubicin), which induces the differentiation of myeloid cells. The use of a combination of peposertib with liposomal forms of daunorubicin and cytarabine contributed to a significant increase in its effectiveness both *in vitro* and *in vivo*, without increasing the degree of hematopoietic toxicity [19]. Peposertib, as a promoter of the antitumor effect of IR and chemotherapeutic agents in the treatment of AML, is promising for further clinical studies.

The use of demethylating agents, in particular decitabine, can be one of the options for the treatment of AML with a *TP53* mutation [20], this drug increases the frequency of CR, although it remains not long enough. In order to improve treatment, a combination of decitabine with the new «small» molecule APR-246 (eprenetapopt) was used in patients with an existing *TP53* mutation. With the frequency of response to treatment (overall response rate, ORR) reached 64 %, CR – 36 %, the average life expectancy of patients was 10.8 months.

The drug APR-246 was also evaluated in a phase II study in patients with AML with *TP53* mutations, including patients with an excess of 30 % blast cells in the bone marrow [20]. The ORR in these patients was 33 %, CR – 27 %, but overall median overall survival did not exceed 3 months. The study of the effectiveness of the new induction «triplet» therapy with the addition of decitabine to the combination of eprenetapopt and venetoclax continues, and the possibility of its use as mainte-

терапії підтримки після трансплантації ГСК [20]. При проведенні терапії венетоклаксом / азацитидином, було отримано відповідь на лікування у вперше діагностованих пацієнтів з ГМЛ з мутаціями *TP53*, проте ефект був нетривалим.

Вищенаведені результати зумовлюють необхідність подальшої розробки нових підходів до лікування хворих на ГМЛ. Показано [20], що для досягнення максимальної клінічної ефективності необхідно призначати препарати, спрямовані на комбіноване інгібування декількох сигнальних шляхів. Тому оцінка генетичного «профілю» пацієнта на етапі встановлення діагнозу і в подальшому, на етапах лікування ГМЛ, є обов'язковою для всіх пацієнтів. Актуальним залишається питання щодо підходів до лікування цього захворювання: застосовувати інтенсивні чи неінтенсивні схеми ХТ, яким чином вирішувати питання стосовно підтримуючої терапії, як найбільш ефективно використовувати наявні на сьогодні найбільш сучасні опції із включенням моноклональних антитіл і препаратів імунного спрямування.

Незважаючи на успіхи в розумінні механізмів виникнення ГМЛ, покращенні молекулярно-генетичних аспектів діагностики цього захворювання, його стратифікація потребує подальшої оптимізації. В останніх рекомендаціях «Європейської мережі з вивчення лейкемій» (European Leukemia Net, ELN) акценти зміщені саме на визначення генетичних аномалій в контексті діагностики та прогнозування перебігу ГМЛ, аналізу спадкової схильності до розвитку цього захворювання та молекулярно-генетичної оцінки відповіді на лікування (включаючи наявність залишкової хвороби) із застосуванням новітніх препаратів та аlogenної трансплантації ГСК [21]. Зазначається, що ГМЛ з мутацією *TP53* є специфічною категорією захворювання, цю аномалію, як окрему, мають близько 50 % пацієнтів, у інших вона визначається в спектрі складного каріотипу. Випадки ГМЛ з мутацією *TP53* характеризуються надзвичайно несприятливим прогнозом [21]. Відповідно до рекомендацій ELN, ГМЛ з наявною мутацією *TP53* (у варіантній фракції алеля не менше 10 %, з втратою або без втрати алеля *TP53* «дикого» типу) діагностується як окрема нозологічна одиниця.

За даними ELN, терапія-обумовлена ГМЛ, становить 10–15 % від усіх вперше діагностованих випадків ГМЛ і кількість їх продовжує зростати [21]. Понад 90 % таких варіантів ГМЛ мають аномальний каріотип. У близько 75 % випадків, терапія-обумовлена ГМЛ діагностується через 5–7 років після лікування алкілюючими препаратами або проведення

nance therapy after HSC transplantation is also being evaluated [20]. With venetoclax/azacytidine therapy, a response was obtained in newly diagnosed AML patients with *TP53* mutations, but the effect was short-lived.

The above results make it necessary to further develop new approaches to the treatment of patients with AML. It was shown [20], to achieve maximum clinical effectiveness it is necessary to prescribe drugs aimed at the combined inhibition of several signaling pathways. Therefore, the assessment of the patient's genetic «profile» at the stage of establishing the diagnosis and, subsequently, at the stages of treatment of AML, is mandatory for all patients. The question of approaches to the treatment of this disease remains relevant: to use intensive or non-intensive ChT regimens, how to solve issues related to supportive therapy, how to most effectively use the most modern options available today, including monoclonal antibodies and immune-directing drugs.

Despite the progress in understanding the mechanisms of the occurrence of AML, the improvement of the molecular genetic aspects of the diagnosis of this disease, its stratification needs further optimization. In the latest recommendations of the European Leukemia Net (ELN), the emphasis is on the identification of genetic abnormalities in the context of diagnosing and predicting the course of AML, analysis of hereditary predisposition to the development of this disease, and molecular genetic assessment of response to treatment (including the presence of residual disease) with the use of the latest drugs and allogeneic HSC transplantation [21]. It is noted that AML with a *TP53* mutation is a specific category of the disease, about 50 % of patients have this abnormality as a separate one, in others it is determined in the spectrum of a complex karyotype. Cases of AML with a *TP53* mutation are characterized by an extremely unfavorable prognosis [21]. According to the ELN recommendations, AML with an existing *TP53* mutation (in the variant allele fraction of at least 10 %, with or without loss of the «wild» *TP53* allele) is diagnosed as a separate nosological entity.

According to ELN, therapy-induced AML, accounts for 10–15 % of all newly diagnosed cases of AML and their number continues to grow [21]. More than 90 % of such AML variants have an abnormal karyotype. In about 75 % of cases, therapy-induced AML is diagnosed 5–7 years after

променевої терапії. У таких пацієнтів молекулярні і цитогенетичні порушення включають мутації *TP53*, аберації хромосом 5 та/або 7 і складний каріотип.

В дослідженні ELN [21] також показано, що мутації *TP53* можуть виявлятися на незначному рівні за багато років до дебюту терапія-обумовленої ГМЛ. Це дозволяє припустити, що ГСК з мутацією *TP53* за умов проведення цитотоксичного лікування піддаються позитивній селекції і обумовлюють розвиток захворювання. На відміну від дорослих, у дітей з ГМЛ наявність мутації *TP53* у більшості випадків свідчить про виникнення незалежних клонів як наслідку цитотоксичної терапії, а не про попереднє існування мінорних клонів.

Мутація *TP53* також належить до мутацій, які визначаються при «сімейній» схильності до розвитку онкологічної патології, і поєднуються з іншими генетичними аномаліями у 20 % пацієнтів. Таким чином, наявність мутації *TP53* необхідно враховувати при первинній діагностиці ГМЛ і плануванні лікування, а також при відборі «сімейних» донорів для алогенної трансплантації ГСК [21].

Враховуючи важливість проблеми діагностики та лікування ГМЛ в нашій країні, останні рекомендації фахівців міжнародного рівня [21], експертами Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я було розроблено та адаптовано до потреб сьогодення Стандарт медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз», затверджений у жовтні 2023 р. [22], і який на сьогодні є керівництвом до дії в Україні. Наявність стандартизованого протоколу дозволяє фахівцям-гематологам діагностувати та проводити лікування цього тяжкого захворювання з урахуванням останніх досягнень світового рівня і водночас враховувати індивідуальні особливості пацієнтів.

Підсумовуючи усе наведене вище, незаперечно, що мутаціям гена *TP53* належить суттєва роль в патогенезі ГМЛ. Вивчення особливостей порушень функціонування *TP53* як промотора індукції ГМЛ за умов впливу негативних зовнішніх чинників (ІВ, хіміотерапевтичні агенти) надає можливість покращити діагностику ГМЛ, оптимізувати терапію і подовжити тривалість життя цієї категорії хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2021. № 22. Режим доступу:

treatment with alkylating drugs or radiation therapy. In such patients, molecular and cytogenetic abnormalities include *TP53* mutations, chromosome 5 and/or 7 aberrations, and a complex karyotype.

In the ELN study [21] it is also shown that *TP53* mutations may be detected at a low level many years before the onset of therapy-induced AML. This allows us to assume that HSCs with a *TP53* mutation under the conditions of cytotoxic treatment undergo positive selection and determine the development of the disease. In contrast to adults, in children with AML, the presence of a *TP53* mutation in most cases indicates the emergence of independent clones as a consequence of cytotoxic therapy, and not the prior existence of minor clones.

The *TP53* mutation also belongs to the mutations that are determined in «family» predisposition to the development of oncological pathology, and are combined with other genetic abnormalities in 20 % of patients. Thus, the presence of a *TP53* mutation must be taken into account in the initial diagnosis of AML and treatment planning, as well as in the selection of «family» donors for allogeneic HSC transplantation [21].

Given the importance of the problem of diagnosis and treatment of AML in our country, the latest recommendations of the specialists of the international level [21], the experts of the State Expert Center of the Ministry of Health developed and adapted to today's needs the Medical Care Standard «Acute Myeloid Leukemia», approved in October 2023 [22], which is currently a guide for action in Ukraine. The presence of a standardized protocol allows hematologists to diagnose and treat this severe disease taking into account the latest world-class achievements and, at the same time, to take into account the individual characteristics of patients.

Summarizing all of the above, it is undeniable that mutations of the *TP53* gene belongs essential role in the pathogenesis of AML. Study of features violations of the functioning of *TP53* as a promoter of AML induction under the influence of negative external factors (IR, chemotherapeutic agents) provides an opportunity to improve the diagnosis of AML, optimizetherapy and extend the life expectancy of this category of patients.

REFERENCES

1. Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych YuY, Gorokh YeL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, Kutsenko LB. Cancer in Ukraine, 2019-2020. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*.

- http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm (дата звернення: 05.03.2024).
- Vakiti A., Mewawalla P. Acute myeloid leukemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. 2024 Jan. 2023 Aug 8. Bookshelf ID: NBK507875.
 - International expert group collaboration for developing an adverse outcome pathway for radiation induced leukemia / D. Klokov, K. Applegate, Ch. Badie et al. *Int. J Rad Biol.* 2022. Vol. 98(12). P. 1802-1815. doi.org/10.1080/09553002.2022.2117873.
 - Folley J. H., Borges W., Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am. J. Med.* 1952. Vol. 13(3). P. 311-321.
 - Hunter N., Haylock R. Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1955-2011. *J. Radiol. Prot.* 2022. Vol. 42(1). doi: 10.1088/1361-6498/abee96.
 - The incidence of leukaemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001 / W.-L. Hsu, D. L. Preston, M. Soda et al. *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179(3). P. 361-382. doi:10.1667/RR2892.1.
 - The International Nuclear Workers Study (INWORKS): A Collaborative Epidemiological Study to Improve Knowledge About Health Effects of Protracted Low-Dose Exposure / D. Laurier, D. B. Richardson, E. Cardis et al. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2017. Vol. 173(1-3). P. 21-25. doi:10.1093/rpd/ncw314.
 - Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers / R. G. E. Haylock, M. Gillies, N. Hunter et al. *Br. J. Cancer.* 2018. Vol. 119(5). P. 631-637. doi: 10.1038/s41416-018-0184-9.
 - Occupational radiation and haematopoietic malignancy mortality in the retrospective cohort study of US radiologic technologists, 1983-2012 / M. S. Linet, M. P. Little, C. M. Kitahara et al. *Occup. Environ. Med.* 2020. Vol. 77(12). P. 822-831. doi: 10.1136/oemed-2019-106346.
 - Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chernobyl cleanup workers / D. Bazyka, A. Prysyzhnyuk, N. Gudzenko et al. *Health Phys.* 2018. Vol. 115(1). P. 161-169. doi:10.1097/HP.0000000000000868.
 - Gale R. P. Radiation and leukaemia: Which leukaemias and what doses? *Blood Rev.* 2023. Vol. 58. P. 101017. doi: 10.1016/j.blre.2022.101017 Epub 2022 Sep 27. PMID: 36220737
 - Risk of hematological malignancies from CT radiation exposure in children, adolescents and young adults / M. Bosch de Basea Gomez, I. Thierry-Chef, R. Harbron et al. *Nat. Med.* 2023. Vol. 29(12). P. 3111-3119. doi: 10.1038/s41591-023-02620-0.
 - Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies / M. P. Little, R. Wakeford, D. Borrego et al. *Lancet Haematol.* 2018. Vol. 5(8). P. e346-e358. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30092-9.
 2021. No. 22. Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm. Application date:03/05/2024.
 - Vakiti A, Mewawalla P. Acute myeloid leukemia [Internet]. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Aug 8. Bookshelf ID: NBK507875.
 - Klokov D, Applegate K, Badie Ch, Brede DA, Dekkers F, Karabulutoglu M, et al. International expert group collaboration for developing an adverse outcome pathway for radiation induced leukemia. *Int J Rad Biol.* 2022;98(12):1802-15. doi.org/10.1080/09553002.2022.2117873.
 - Folley JH, Borges W, Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med.* 1952;13(3):311-21.
 - Hunter N, Haylock R. Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1955-2011. *J Radiol Prot.* 2022;42(1). doi: 10.1088/1361-6498/abee96.
 - Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, et al. The incidence of leukaemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* 2013; 179(3):361-82. doi:10.1667/RR2892.1.
 - Laurier D, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan J, et al. The International Nuclear Workers Study (INWORKS): A Collaborative Epidemiological Study to Improve Knowledge About Health Effects of Protracted Low-Dose Exposure. *Radiat Prot Dosimetry.* 2017;173(1-3):21-5. doi:10.1093/rpd/ncw314.
 - Haylock RGE, Gillies M, Hunter N, Zhang W, Phillipson M. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers. *Br J Cancer.* 2018;119(5):631-37. doi: 10.1038/s41416-018-0184-9.
 - Linet MS, Little MP, Kitahara CM, Cahoon EK, Doody MM, Simon SL, et al. Occupational radiation and haematopoietic malignancy mortality in the retrospective cohort study of US radiologic technologists, 1983-2012. *Occup Environ Med.* 2020;77(12):822-31. doi: 10.1136/oemed-2019-106346.
 - Bazyka D, Prysyzhnyuk A, Gudzenko N, Dyagil I, Belyi D, Chumak V, Buzunov V. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chernobyl cleanup workers. *Health Phys.* 2018;115(1):161-69. doi:10.1097/HP.0000000000000868.
 - Gale RP. Radiation and leukaemia: Which leukaemias and what doses? *Blood Rev.* 2023;58:101017. doi: 10.1016/j.blre.2022.101017.
 - Bosch de Basea Gomez M, Thierry-Chef I, Harbron R, Hauptmann M, Byrnes G, Bernier MO, et al. Risk of hematological malignancies from CT radiation exposure in children, adolescents and young adults. *Nat Med.* 2023;29(12):3111-9. doi: 10.1038/s41591-023-02620-0.
 - Little MP, Wakeford R, Borrego D, French B, Zablotska LB, Adams MJ, et al. Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies. *Lancet Haematol.* 2018 Aug;5(8):e346-e358. doi:10.1016/S2352-3026(18)30092-9.

14. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study / K. Leuraud, D. B. Richardson, E. Cardis et al. *Lancet Haematol.* 2015. Vol. 2(7). P. 276-281. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0.
15. Ppm1d truncating mutations promote the development of genotoxic stress-induced AML / M. Burocziova, P. Danek, A. Oravetzova et al. *Leukemia.* 2023. Vol. 37(11). P. 2209-2220. doi:10.1038/s41375-023-02030-8.
16. Роль змін регуляції p53/MDM2 шляху в прогресуванні нейробластоми / Н. М. Храновська, М. В. Іюмістова, Н. М. Свергун та ін. *Клінічна онкологія.* 2014. № 4(16). С. 18-21.
17. Muller P. A. J., Vousden K. H. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell.* 2014. Vol. 25(3). P. 304-317. doi: 10.1016/j.ccr.2014.01.021.
18. Therapy-related myeloid neoplasms – what have we learned so far? / M. F. Zahid, A. Parnes, B. N. Savani et al. *World J. Stem Cells.* 2016. Vol. 8(8). P. 231-242. doi: 10.4252/wjsc.v8.i8.231.
19. DNA-PK inhibitor peposertib enhances p53-dependent cytotoxicity of DNA double-strand break inducing therapy in acute leukemia / E. Haines, Y. Nishida, M. I. Carr et al. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11(1). P. 12148. doi: 10.1038/s41598-021-90500-3
20. Kayser S., Levis M. J. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2023. Vol. 108(2). P. 308-320. doi: 10.3324/haematol.2022.280801
21. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN / H. Dohner, A. H. Wei, F. R. Appelbaum et al. *Blood.* 2022. Vol. 140(12). P. 1345-1377. doi 10.1182/blood.2022016867
22. Стандарт медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз», реєстровий № ГС 2023-1873, опубліковано 30.10.2023.
14. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2(7):276-81. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0.
15. Burocziova M, Danek P, Oravetzova A, Chalupova Z, Alberich-Jorda M, Macurek L. Ppm1d truncating mutations promote the development of genotoxic stress-induced AML. *Leukemia.* 2023;37(11):2209-20. doi:10.1038/s41375-023-02030-8.
16. Khranovska NM, Inomistova MV, Svergun NM, Skachkova OV, Klymniuk GI. [The role of changes in regulation of the p53/MDM2 pathway in the progression of neuroblastoma]. *Clin Oncology.* 2014;4(16):18-21. Ukrainian.
17. Muller PAJ, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell.* 2014;25(3):304-17. doi: 10.1016/j.ccr.2014.01.021.
18. Zahid MF, Parnes A, Savani BN, Litzow MR, Hashmi SK. Therapy-related myeloid neoplasms – what have we learned so far? *World J Stem Cells.* 2016;8(8):231-42. doi: 10.4252/wjsc.v8.i8.231.
19. Haines E, Nishida Y, Carr MI, Montoya RH, Ostermann LB, Zhang W, et al. DNA-PK inhibitor peposertib enhances p53-dependent cytotoxicity of DNA double-strand break inducing therapy in acute leukemia. *Sci Rep.* 2021;11(1):12148. doi: 10.1038/s41598-021-90500-3
20. Kayser S, Levis MJ. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2023;108(2):308-20. doi: 10.3324/haematol.2022.280801
21. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-1377 doi 10.1182/blood.2022016867
22. Standard of Medical Care «Acute Myeloid Leukemia», registration no GC 2023-1873, published on October 30, 2023.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Тетяна Федорівна Любарець, професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Tetiana Fedorivna Liubarets, Professor of the Department of General Practice (Family Medicine) of the Bogomolets National Medical University, Doctor of Medical Sciences
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>

Стаття надійшла до редакції 26.03.2024

Received: 26.03.2024