

**Зульфия САБИТОВА,**

Магистрантка Ташкентского международного химического университета

E-mail: [sabitova-9191@mail.ru](mailto:sabitova-9191@mail.ru)

Тел: (99) 1803113

**Кодиржон БОБОЕВ,**

Гематологический республиканский специализированный научно-практический медицинский центр.

Д.т.н., профессор

E-mail: [abdukadir\\_babaev@mail.ru](mailto:abdukadir_babaev@mail.ru)

Тел: (90) 3193957

**Полвонжии ГАНИЖОНОВ,**

Ф.Ж.С.Т.И Доцент кафедры физиологии

E-mail: [ganizhonov94@mail.ru](mailto:ganizhonov94@mail.ru)

Тел: (33) 5704383

По материалам отзыва Мирзарахметовой Д., доцента Ташкентского международного химического университета.

## "THE FUNCTION OF GENES RESPONSIBLE FOR THE BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS IN THE PROGRESSION OF TUMORS IN ACUTE LEUKEMIA" (LITERATURE REVIEW)

Аннотация

Relevance: The significance of the problem lies in the fact that oncogenesis, like any pathogenetic process, is formed due to the activity of systemic genes in the gene network. Oncogenes and suppressor genes play the main role in this network, while other genes, including those involved in the biotransformation of xenobiotics, function as modifiers of the main genes

**Key words:** Oncogenesis, gene network, suppressor genes, xenobiotic biotransformation, modifier genes, MDR1 gene, C3435T gene polymorphism, acute leukemia

## "ФУНКЦИЯ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА БИОТРАНСФОРМАЦИЮ КСЕНОБИОТИКОВ, В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ" (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация

Актуальность: Значимость проблемы заключается в том, что онкогенез, как и любой патогенетический процесс, формируется за счет активности системных генов в геной сети. Основную роль в этой сети играют онкогены и гены-супрессоры, в то время как другие гены, включая те, что участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, выполняют функцию модификаторов главных генов [3].

**Ключевые слова:** Онкогенез, геновая сеть, гены-супрессоры, биотрансформация ксенобиотиков, гены-модификаторы, ген MDR1, полиморфизм гена C3435T, острый лейкоз

## "O‘TKIR LEYKEMIYADA O‘SMALARNING RIVOJLANISHIDA KSENOBIOTIKLARNING BIOTRANSFORMATSIYASI UCHUN MAS‘UL BO‘LGAN GENLARNING VAZIFASI" (ADABIYOTLARNI KO‘RIB SHIQISH)

Аннотация

Dolzarbli: muammoning ahamiyati shundaki, onkogenez, har qanday patogenetik jarayon singari, gen tarmog‘idagi tizimli genlarning faolligi tufayli hosil bo‘ladi. Ushbu tarmoqda onkogenlar va bostiruvchi genlar asosiy rol o‘ynaydi, boshqa genlar, shu jumladan ksenobiotiklarning biotransformatsiyasida ishtirok etadiganlar asosiy gen modifikatorlari vazifasini bajaradi [3].

**Kalit so‘zlar:** Onkogenez, gen tarmog‘i, bostiruvchi genlar, ksenobiotik biotransformatsiya, modifikator genlar, mdr1 geni, c3435t gen polimorfizmi, o‘tkir leykemiya

**Введение.** Гены "внешней среды", такие как ген MDR1, отвечающий за метаболизм и инактивацию ксенобиотиков, часто выступают в качестве модификаторов онкогенеза. Мутации в гене MDR1, такие как вариант C3435T, которые приводят к снижению функции соответствующего фермента гликопротеина, рассматриваются как факторы риска возникновения опухолевых клеток различной природы. У людей с ослабленной функцией генотипа процессы инактивации и детоксикации ксенобиотиков, включая промышленные и сельскохозяйственные яды, а также лекарственные средства, происходят медленно [8].

**Цель исследования.** Определить влияние полиморфизма C3435T гена MDR1 на формирование и прогрессирование опухолевых клеток при острой форме лейкоза и разработать метод детекции данного полиморфизма на основе ПЦР для использования в диагностике и прогнозировании заболевания.

**Задачи исследования:** Включают подбор и оптимизацию тестовых систем, изучение частоты распределения вариантов полиморфизма C3435T гена MDR1, а также оценку его вклада в формирование опухолевых клеток и их прогрессию при остром лейкозе.

**Предмет исследования.** Предметом исследования послужили образцы венозной крови обследуемых и ДНК.

**Материалы и методы исследования.** Материалами данного исследования явились статьи, тезисы, авторефераты взятые из медицинских сайтов PubMed, Elsevier, Google academia, Cyberleninca. Произведен их ретроспективный анализ.

**Практическая значимость:** Исследования заключается в использовании разработанного метода на основе ПЦР для анализа генетической предрасположенности к острым лейкозам. Роль полиморфизма гена C3435T гена MDR1 в развитии опухолей гемопоэза может быть использована как диагностический и прогностический маркер для выявления групп риска развития острого лейкоза.

Данная статья предоставляет обзор тактик лечения пациентов с индолентными патологиями (ИП), эссенциальной тромбоцитозом (ЭТ) и первичной миелофиброзом (ПМФ), сосредоточившись на выборе стратегий в зависимости от риска тромбгеморрагических осложнений и ответа на проводимое лечение. Основные методы лечения включают

кровопускания, ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел для профилактики тромботических осложнений, и дополнительную терапию для предотвращения развития осложнений [11].

Существенные изменения в понимании биологии острых лейкозов в последние десятилетия произошли благодаря увеличению аналитических возможностей лабораторной диагностики: совершенствованию метода иммунофенотипирования, развитию новых чувствительных молекулярно-цитогенетических методов, включая флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с анализом целевых участков генов и секвенирование следующего поколения (NGS). Годы активного прицельного изучения патогенеза острых лейкозов, становления и развития диагностических и лечебных стратегий этого заболевания одновременно стали временем объединения фундаментальных открытий в биологии и биотехнологии в целом. Интенсивная расшифровка механизмов нормального кроветворения началась несколько десятилетий назад [3].

В современной медицине клеточная терапия становится все более признанным методом лечения различных заболеваний, особенно онкологических. За последние годы было разработано множество форм иммунотерапии, среди которых моноклональные антитела, ингибиторы контрольных путей (checkpoint inhibitors), генетически модифицированные дендритные клетки, противоопухолевые вакцины, онколитические вирусы, интерлейкин-27, натуральные киллеры (NK-клетки) и адаптивная иммунотерапия. В сравнении с тремя основными методами лечения онкологических заболеваний - хирургическим вмешательством, лучевой терапией и химиотерапией, иммунотерапия является относительно новым направлением. Развитие молекулярной биологии, генетики и иммунологии позволяет не только получать новые знания о функционировании иммунной системы, но и уточнять уже имеющиеся данные о способах воздействия на нее [7].

Ф-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) относятся к группе редких онкогематологических заболеваний, характеризующихся длительным индолентным течением. Эпидемиологические данные о таких заболеваниях значительно различаются в различных географических регионах и периодах исследований. Прорыв, сделанный в начале 2000-х годов в понимании патогенеза МПН, позволил детально разработать подходы к их дифференциальной диагностике и лечению, что заметно улучшило прогноз пациентов с Ph-негативными МПН. Несмотря на то, что эти подходы зарегистрированы в Российских клинических рекомендациях, врачи по-прежнему сталкиваются с препятствиями при их интеграции в медицинскую практику [5].

С момента первого упоминания в 1948 году о краткосрочной ремиссии лейкоза, индуцированной химиотерапией, детский острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) стал надежной моделью улучшения выживаемости среди пациентов с раком. Это обеспечивается постоянным совершенствованием эффективности полихимиотерапии (ПХТ), стратификацией групп риска и индивидуализацией лечения в соответствии с клиническими и биологическими характеристиками пациентов, а также ранним откликом на терапию [12].

Истинная полицитемия (ИП) представляет собой хроническое миелопролиферативное заболевание, связанное с поражением стволовой клетки, характеризующееся мутацией в гене JAK2 рецепторов цитокинов. Это приводит к пролиферации мие-лоидного ростка кроветворения, возможному экстрамедуллярному кроветворению, тромботическим осложнениям и возможной трансформации в постполицитемический миелофиброз или бластную трансформацию. Ранее данное заболевание называли истинной эритремией, красной эритремией, болезнью Вакеза и другими синонимами, но наиболее широкое распространение получило название истинная полицитемия. Это название подчеркивает важность дифференциальной диагностики с вторичными формами эритроцитоза [1].

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) представляет собой наиболее распространенный гемобластоз среди взрослых, частота которого составляет от 3 до 4 случаев на 100 тысяч населения. Большинство пациентов с ОМЛ выявляются в возрасте старше 60 лет. Это заболевание является клинически гетерогенной группой, характеризующейся патологической пролиферацией предшественников клеток, что приводит к блокировке их нормального созревания, подавлению дифференцировки и активации антиапоптотических путей, увеличивая объем лейкоэмических клеток [6].

Работа представляет собой исследование, посвященное оценке прогностического значения комбинации цитогенетической группы риска и молекулярно-генетических показателей при лечении острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей. Авторы данного исследования выбрали первоначальный подход, основанный на выделении генетических групп риска по работе А. Моогтап и коллег, и применили его для оценки прогностической ценности у детей, получавших лечение согласно протоколам группы Москва—Берлин (МВ) [15].

Молекулярная диагностика сегодня занимает ключевое место в сфере медицины, особенно в онкологии, поскольку возникновение онкологических заболеваний напрямую связано с накоплением мутаций в ДНК. В настоящее время для анализа нуклеотидной последовательности ДНК применяются традиционные методы, такие как секвенирование по методу Сэнгера, пиро-секвенирование и аллель-специфическая ПЦР [10].

Исследование направлено на прогнозирование эффективности цитостатической терапии и определение риска возникновения рецидива у пациентов, страдающих от острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Улучшение качества медицинской помощи в случае тяжелых онкогематологических заболеваний, таких как ОМЛ, является важным аспектом, и для этого необходимо предвидеть течение заболевания и риск его возврата. Обычно до начала индукционной терапии рассматриваются такие факторы риска, как возраст пациента, количество лейкоцитов и характер молекулярно-генетических изменений. Однако, в постремиссионном периоде выбор прогностических маркеров ограничен. Целью данного исследования было определить клиническую значимость уровня металлопротеиназы-9 (ММП-9) в плазме аспиринов костного мозга пациентов с ОМЛ в качестве предиктора характера течения заболевания в постиндукционном периоде [8].

Данная работа представляет собой обзор существенных изменений в терапевтической концепции лейкологии. В отличие от предыдущего фокуса на продлении жизни, сейчас основной целью стало достижение длительной безрецидивной выживаемости, приравненной к общей продолжительности жизни. Авторы подчеркивают, что эффективность лечения острых лейкозов непосредственно зависит от нескольких факторов: целенаправленного воздействия цитостатиков или эпигенетической терапии, точной сопроводительной терапии и адекватного трансфузионного обеспечения. Важным также является непрерывный мониторинг эффективности лечения с использованием современных методов оценки минимальной остаточной болезни [9].

Исследование активирующих мутаций генов (NRAS, KRAS, FLT3, JAK2, CRLF2) в сигнальных каскадах RAS/RAF/MEK/ERK и JAK/STAT при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ) у взрослых пациентов в

рамках российских многоцентровых исследований ставит целью изучить генетические особенности заболевания. Исследование включило 119 взрослых пациентов с В-ОЛЛ, проведенных в проспективной и ретроспективной манере. Группа с BCR-ABL1-негативным В-ОЛЛ состояла из 93 пациентов (48 женщин и 45 мужчин от 17 до 59 лет), которым предоставлена терапия по протоколам ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016. Группа с BCR-ABL1-позитивным В-ОЛЛ включала 26 пациентов (16 женщин и 10 мужчин от 23 до 78 лет), лечившихся по протоколам ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2012 с ингибиторами тирозинкиназ. Методы молекулярного анализа включали секвенирование по Сэнгеру для исследования мутаций NRAS, KRAS, FLT3, JAK2, CRLF2 и фрагментный анализ для обнаружения внутренних tandemных повторов (ITD) гена FLT3. Экспрессия белка CRLF2 анализировалась методом проточной цитофлуориметрии [2].

Рассмотренная работа подчеркивает важность внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, как серьезной угрозы, особенно для пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Она уточняет, что данное заболевание характеризуется повышенной степенью резистентности к антибактериальным препаратам, что усиливает его патогенность, особенно у иммуносупрессированных пациентов. Работа обращает внимание на широкий разброс летальности при внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, у пациентов с острыми лейкозами, который составляет от 18 до 72% [13].

Данная статья обращает внимание на потенциальные риски развития эпилептических приступов, связанных с применением различных антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Основываясь на литературных данных и метаанализе, в статье описаны различные препараты и их связь с развитием эпилептических приступов. Некоторые антибактериальные препараты, такие как линезолид, имипенем и карбапенемы, ассоциированы с увеличенным риском возникновения эпилептических приступов у пациентов после трансплантации. Кроме того, исследования указывают на потенциальную ассоциацию эпилептических приступов с противогрибковыми препаратами и даже использованием антибиотиков при краниотомии. Авторы также подчеркивают важность учета межлекарственных взаимодействий, которые могут увеличивать риск развития эпилептических приступов, а также ухудшать общий прогноз заболевания [14].

**Вывод.** Обзор литературы, представленный в данной работе, представляет значимый вклад в исследование и применение комбинированного подхода, включающего цитогенетические и молекулярно-генетические данные для предсказания результатов лечения острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей. Он подчеркивает значимость индивидуализированного подхода к лечению рака и указывает на потенциальные направления для дальнейших исследований в данной области.

Современная молекулярная диагностика играет ключевую роль в медицине, особенно в онкологии, поскольку развитие онкологических заболеваний напрямую связано с мутациями в ДНК. Несмотря на то, что традиционные методы анализа ДНК, такие как метод Сэнгера, пиро-секвенирование и аллель-специфическая ПЦР, ориентированы на обнаружение распространенных мутаций, они имеют свои ограничения в точности и производительности.

#### ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К. М. и др. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии //Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11. – №. 1. – С. 4-46.
2. Бальжанова Я. Б., Савченко В. Г. Роль интерлейкина-3 и его рецептора в патогенезе острых лейкозов //Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – №. 3. – С. 335-350.
3. Баранова О. Ю., Ширин А. Д. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение отдельных редких вариантов острых лейкозов //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15. – №. 4. – С. 307-326.
4. Зарубина К. И. и др. Исследование активирующих мутаций генов сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK и JAK/STAT при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых //Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 7. – С. 31-42.
5. Иванова М. О. и др. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования: проблемы диагностики и терапии в России на примере Санкт-Петербурга //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14. – №. 1. – С. 45-52.
6. Козич Ж. М., Новик Д. К., Смирнова Л. А. Прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров при остром миелобластном лейкозе //Медицинские новости. – 2015. – №. 9 (252). – С. 4-6.
7. Кувшинов А. Ю. и др. Современные представления о CAR T-клеточной терапии //Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15. – №. 2. – С. 4-13.
8. Лесниченко И. Ф. и др. Клиническое значение уровня матриксной металло-протеиназы-9 (ММП-9) в плазме аспиратов костного мозга больных острым миелоидным лейкозом //Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13. – №. 3. – С. 49-49.
9. Мамасаидов Ж.Т., & Ганижонов П.Х. (2023). МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ СТЕЦСЕ. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 4(5), 541-546. Retrieved from <https://cajmns.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS/article/view/1860>
10. Новикова Е. И., Снигирева Г. П. Секвенирование «нового поколения»(NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2016. – Т. 16. – №. 1. – С. 6.
11. Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 7. – С. 4-15.
12. Румянцев А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2016. – Т. 95. – №. 4. – С. 11-22.
13. Сахаров В. И. и др. Особенности клинического течения тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с острым лейкозом //Здравоохранение Таджикистана. – 2023. – №. 4. – С. 76-82.
14. Скиба Я. Б. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток //Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 65-82.

15. Цаур Г. А. и др. Использование комбинации цитогенетических факторов риска и молекулярно-генетических показателей, выявляемых методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, для прогнозирования исходов лечения острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников у детей не дает существенных преимуществ по сравнению с изолированной оценкой делеций в гене IKZF1 //Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – №. 1. – С. 34-43.
16. Krajinovic M. et al. Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia //Clinical cancer research. – 2002. – Т. 8. – №. 3. – С. 802-810.
17. Croom E. Metabolism of xenobiotics of human environments //Progress in molecular biology and translational science. – 2012. – Т. 112. – С. 31-88.
18. Guengerich F. P. Pharmacogenomics of cytochrome P450 and other enzymes involved in biotransformation of xenobiotics //Drug development research. – 2000. – Т. 49. – №. 1. – С. 4-16.
19. Abou-Donia M. B. Metabolic biotransformation of xenobiotics //Mammalian Toxicology. – 2015. – С. 101-129.
- 20.