

## РЯД ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ И ИХ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ЛЕЙКЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Фазилова Шарифа Мирхамидовна**

*PhD доцент кафедры «Военно-полевой терапии и гематологии»*

*Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии*

*E-mail; fazilova sharifa @mail.ru*

**Юнусова Зулхумор Джумабаевна**

*Врач-гематолог высшей категории, кандидат медицинских наук,  
заведующий 2-м отделением гематологии, специалист гематолог*

*Здравоохранения Республики Узбекистан*

*E-mail; zulkhumor\_blood@gmail.com*

**Пулатова Наргиза Сирожиддиновна**

*Врач-гематолог высшей категории*

### **Xulosa**

Gemoblastozlar bilan kasallanish strukturasi va leykemiya patogenezida asosiy muhim omil, bu genlarda mutatsiyalarning paydo bo'lishi hisoblanadi. O'simta klonidagi molekulyar genetik o'zgarishlarni aniqlash, shuningdek, o'simta hujayralaridagi asosiy signalizatsiya yo'llarini har tomonlama baholash, nafaqat o'simta biologiyasini tushunish imkonini beradi, balki, o'tkir leykoz bilan o'rgan bemorlarda yangi diagnostic va davolash mezonlarni ishlab chiqishda yordam beradigan qo'shimcha ilmiy izlanishlarni talab qiladi.

### **Summary**

The main important factor in the structure of hemoblastosis and the pathogenesis of leukemia is the occurrence of mutations in these genes. The identification of molecular genetic changes in the tumor clone, as well as the comprehensive assessment of the main signaling pathways in tumor cells, will not only allow us to understand tumor biology, but also lead to new diagnostics and treatment in patients with acute leukemia. requires further scientific research to help develop criteria.

**Kalit so'zlar:** gemoblastozlar, mutatsiya, talab qilish, imkon berish.

**Key words:** hemoblastosis, mutations, allows, requires

**Распространённость.** Острый лейкоз (ОЛ) – опухолевое заболевание костного мозга, зачастую в обиходе называемое «раком крови», в своем естественном течении неизбежно приводящее к летальному исходу[16].

Наследственная предрасположенность к развитию злокачественных опухолей была известна давно, только после повторного открытия законов Менделя в 1900 году стало возможным научное объяснение этого факта. К этому

времени уже было известно, что клетки опухолей имеют изменённый набор хромосом Теодор Вовери, внёс вклад в понимание генетики рака: он предположил, что есть хромосомы, которые стимулируют деление клетки и есть хромосомы, которые его ингибируют. Сегодня мы знаем, что гены обоих типов действительно существуют.

При ОЛ нарушается нормальное кроветворение: производится избыточное количество аномальных незрелых клеток крови, обычно предшественников лейкоцитов (бластных клеток), которые размножаясь и накапливаясь в костном мозге, мешают выработке и функционированию нормальных клеток крови, что и обуславливает основные симптомы заболевания. ОЛ занимают ведущее место в структуре заболеваемости гемобластозами составляя приблизительно 1\3 от общего их числа. Заболеваемость ОЛ в среднем составляет 3-5 случаев на 100 тысяч населения. В 75% случаев заболевание диагностируется у взрослых, в 25%- у детей [12]. Первый пик заболеваемости ОЛЛ отмечается в возрасте 3 - 4 лет, повышение заболевания у взрослых отмечается приблизительно в 40-50 лет, пик заболеваемости в 84 года [2]. **Медиана возраста больных острыми нелимфобластными лейкозами составляет 60-65 лет, острыми лимфобластными лейкозами 10 лет [6].** Соотношение между мужчиной и женщиной равно 1:4. В Европе ежегодно диагностируется 8 10 000 новых случаев ОЛЛ среди взрослых с показателем заболеваемости у мужчин 1,3 и 0,9 у женщин. По данным Национального ракового института показатель заболеваемости ОЛЛ (2010-2014гг.) в США составил 1,7 на 100 000 населения [9, 10, 11].

Общегеографические отличия в гемобластозах могут быть частично объяснены качеством и доступом к системам здравоохранения, связанным с уровнями ресурсов, хотя, вероятно, существует роль этиологических факторов, в том числе взаимодействия генов и окружающей среды.

По данным литературных источников, широкомасштабно на территории стран постсоветского пространства использовались пестициды и в том числе в республике Узбекистан, с этой целью использовались пестициды, что привело к экологической катастрофе. По результатам 30 исследования с 2001 по 2010 гг. показатель заболеваемости на 100 000 населения в Андижанской области составил 13,8 %, в Самарканде 12,3 %, в Бухаре 9,1 %, в Намангане 8,1 %. В том числе в первом пятилетии (2001-2005 гг.) взрослых больных лейкозами — 323 человека (40,1 %) во втором пятилетии (2006-2010 гг.) — 482 (59,9 %) больных, при сравнении показателей заболеваемости наглядно видно, что заболеваемость в каждом пятилетии увеличивается в среднем в 1,5 раза. Среди детей эти цифры

также как у взрослых возросли: в 1-м пятилетии 61 (42 %) больной, во 2-м пятилетии — 84 (58 %), что на 16 % больше [5,1].

Распределения географических особенностей играют важную роль в формировании эпидемиологической характеристики определенной нозологической единицы. Воздействие климатических факторов, а также экзогенных канцерогенов (химических и сельскохозяйственных агентов, физического воздействия) прямо пропорционально влияют на заболеваемость злокачественными новообразованиями в определенном регионе. Практически при всех локализациях, заболеваемость в городе, как очаге большего воздействия канцерогенных агентов, выше по сравнению с заболеваемостью в сельской местности.

Установление молекулярных механизмов действия различных ферментов, структуры генома человека, животных и растений явилось основополагающей революцией в биологии, которая оказывает значительное влияние на развитие медицины XXI века. Открываются тысячи генов, устанавливается их функциональное значение и роль при различных заболеваниях, появляются уникальные возможности для выяснения причины многих наследственных и онкологических заболеваний, для мониторинга влияния окружающей среды, 9 ожидается стремительное развитие фармакогенетики и прогностической медицины [8].

В 2016 году две вышеописанные нозологические формы были включены экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в качестве предварительных классификационных единиц в раздел В-лимфобластных лейкозов/лимфом современной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [13].

Опираясь на исследования, удастся не только определять молекулярно-генетические маркеры заболевания, но и выделять новые подтипы ОЛ, которые впоследствии входят в современные классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [3].

Несмотря на успехи последних десятилетий, общий показатель летальности от ОЛ остается достаточно высоким [14]. Изучение механизмов развития, прогрессии острых лейкозов, а также поиск ранних диагностических и направленных терапевтических подходов является приоритетным направлением современной онкогематологии.

Результаты исследований, свидетельствующие о вкладе генов-супрессоров опухолей (антионкоген, опухолевый супрессор) в развитии ОЛ. Белковые продукты генов-супрессоров (антионкогены) могут кодировать и микроРНК. Гены-супрессоры обычно обнаруживаются при инактивирующих мутациях, которые фенотипически проявляются в формировании опухолей.

Исследования последних лет с применением массивного параллельного секвенирования выявили у больных ОЛ спектр соматических мутаций в генах, вовлеченных в многочисленные сигнальные пути, которые регулируют транскрипцию, лимфоидную дифференцировку, клеточный цикл, модификацию структуры хроматина, эпигенетическую регуляцию, а также TP53-, RAS/RAF/MEK/ERK -, JAK/STAT-, NOTCH-, PI3K/AKT/mTOR-, Wnt/ $\beta$ -катенин-зависимые передачи сигнала [15].

Нарушения гена *TP53* описаны при множестве опухолей, при ОЛЛ они встречаются достаточно редко, за исключением рецидивов ОЛЛ и ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом [7]. Примечательно, что более половины мутаций Arg72Pro гена *TP53* у больных ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом детектируют в неопухолевых клетках, что позволяет предположить наследственный характер этих мутаций, и в этом случае лейкоз может считаться проявлением синдрома ЛиФраумени (СЛФ) [9].

По данным Francisco G. [4] при изучении влияние мутации гена TP53 из всех исследуемых пациентов, только в 8% были выявлены изменения генотипа, однако полученные результаты показали, что мутации гена TP53 у пациентов ОЛЛ не влияют на гематологический ответ при проведении химиотерапии, но четко коррелирована связь с ранним рецидивом заболевания и низким показателем выживаемости.

Эти данные имеют значение для понимания генетического патогенеза ОЛ. Вместе с этим, у пациентов при разных вариантах программной терапии возникают рецидивы заболевания [17].

**Заключение.** Обобщая вышесказанное, можно заключить, что в структуре заболеваемости гемобластозами основным значимым фактором в патогенезе лейкемии является возникновение мутаций в генах.

Таким образом, выявление молекулярно-генетических изменений опухолевого клона, а также комплексная оценка ключевых сигнальных путей в опухолевых клетках не только дает представление о биологии опухоли, но и открывает новые возможности для прогнозирования раннего развития и терапии заболевания, что приведет к снижению его рецидивов, осложнений и повышению качества жизни пациентов с ОЛЛ.

#### Список литературы:

1. Алиева М.Д., В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевич, С.А. Маяковой. – М.: Детская онкология. Национальное руководство; под ред. Издательская группа РОНЦ, 2012. – 681 с.

2. Баранова, О.Ю. Возможности современной терапии острых нелимфобластных лейкозов взрослых / О.Ю. Баранова, М.А. Волкова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 22. – С. 999.
3. Зарубина К. И., 2021.
4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Афанасьев Б.В. «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых» Гематол. и трансфузиол. Россия 2014 т56 №1
5. Салиев Д. Динамика распространения лейкозов в Каракалпакстане и в пяти областях Узбекистана за два последних пятилетних периода (2001- 2005 и 2006-2010 гг.) / Д. Салиев, К.К. Салиев // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, №2. – С. 133-136.
6. Ходжиева Г.Б., М.К. Рахматов, Дж.М. Хасанов, К.З. Ураков, 2018.
7. Фазоил И. А., Новичкова Г.А., Кузнецова С.А. «Способ дифференциальной диагностики острых лейкозов с помощью клеточного биочипа» Россия 2017.12.18.
8. Arber D.A. et al., 2016.
9. Chan, G.C.F. Current Status of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children / G.C.F. Chan, C.H. Pui // J. Peadiatr. – 2003. – № 8. – P. 170-183.
10. David, A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001–2014 / A. David, S. Jane Henley, Lori A. Pollack, // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2017. - Vol. 66. – P. 950–954.
11. Descher, B. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology / B. Descher, M.Lubbert // Cancer. – 2006. – № 107. – P. 2099-2107.
12. Evangelisti C., A.Cappellini, M. Oliveira, 2021; R. Fragoso, J.T.Barata, A. Bertaina, 2019; F. Locatelli, 2020.
13. Groves F.D., B.T.Watkins, D.J.Roberts, T.C.Tucker, T. Shen, T.J.Flood, 2019).
14. Harrison C.J., 2019; H.Inaba , 2019.
15. Holmfeldt L., Wei L., Diaz-Flores E., Walsh M., Zhang J., Ding L., et al. 2019; Hsiao M.H., Yu A.L., Yeargin J., Ku D., Haas M. 2020.
16. Jerchel I.S., A.Q.Hoogkamer, I.M.Ariës, E.M.Steeghs, 2020; J.M.Boer, N.J.Besselink, A.Boeree, 2021.
17. Tian, X. Association between TP53 Arg72Pro polymorphism and leukemia risk: a meta-analysis of 14 case-control studies / X. Tian, D. Shundong, S. Jing // Published online. - 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 1152.