

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-173-181>



Метаболический профиль бластных клеток при остром миелоидном лейкозе. Обзор литературы

А.В. Халиулин, И.И. Занин, А.В. Лямин, И.Л. Давыдкин, И.А. Селезнева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Контакты: Алмаз Вадимович Халиулин a.v.haliulin@samsmu.ru

Представлен обзор новых данных о метаболизме и механизмах его регулирования в бластных клетках при остром миелоидном лейкозе. Основное внимание уделено роли активных форм кислорода в регуляции сигнальных путей и метаболических процессов, а также их влиянию на агрессивность острого миелоидного лейкоза и его резистентность к химиотерапевтическим препаратам. Повышенные уровни активных форм кислорода ассоциированы с измененной активностью ферментов и белков, участвующих в клеточной пролиферации и выживании. Также рассмотрены данные о роли железа в формировании злокачественности острого миелоидного лейкоза.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, метаболизм, активные формы кислорода, железо, патобиохимия

Для цитирования: Халиулин А.В., Занин И.И., Лямин А.В. и др. Метаболический профиль бластных клеток при остром миелоидном лейкозе. Обзор литературы. Онкогематология 2024;19(4):173–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-173-181>

Metabolic profile of blast cells in acute myeloid leukemia. Literature review

A.V. Khaliulin, I.I. Zanin, A.V. Lyamin, I.L. Davydkin, I.A. Selezneva

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

Contacts: Almaz Vadimovich Khaliulin a.v.haliulin@samsmu.ru

The article presents a review of new data on blast cells metabolism and its regulatory mechanisms in acute myeloid leukemia. Particular attention is given to the role of reactive oxygen species in the regulation of signaling pathways and metabolic processes, as well as their influence on the aggressiveness and resistance to chemotherapeutic agents in acute myeloid leukemia. Elevated levels of reactive oxygen species are associated with altered activity of enzymes and proteins involved in cell proliferation and survival. The article also discusses data on the iron role in the formation of malignancy in acute myeloid leukemia.

Keywords: acute myeloid leukemia, metabolism, reactive oxygen species, iron, pathobiochemistry

For citation: Khaliulin A.V., Zanin I.I., Lyamin A.V. et al. Metabolic profile of blast cells in acute myeloid leukemia. Literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(4):173–81. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-173-181>

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — гетерогенная группа заболеваний с поражением гемопоэтических клеток-предшественников, характеризующаяся блоком дифференцировки и неконтролируемой пролиферацией [1]. Это заболевание является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале стволовой кроветворной клетки. Бесконтрольная пролиферация в отсутствие дифференцировки приводит к накоплению патологических клеток [2].

Классификаций ОМЛ несколько: франко-американско-британская система (1991), классификация

Всемирной организации здравоохранения (2017), ICC (International Consensus Classification) Европейской организации по лечению лейкозов (2022). В новых классификациях наблюдается последовательный переход от морфологии к цитогенетическим и молекулярным маркерам. В ICC предложена иерархическая классификация, основанная на генетических и цитологических характеристиках [3]. Однако в клинической практике при первичной постановке диагноза продолжает использоваться франко-американско-британская система из-за нетребовательности микроскопического исследования мазков к оснащению лабораторий

и относительно небольших временных затрат на исследование.

Данные о заболеваемости ОМЛ в России разнятся: 2; 1,32; 2,9 случая на 100 тыс. населения [4–6]. Мужчины несколько более подвержены заболеванию: 3,3 против 2,6 случая на 100 тыс. населения. Данные о заболеваемости варьируют в зависимости от возраста, пола, региона [7, 8].

Диагностические программы ОМЛ включают данные жалоб, анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза, полное физикальное обследование, лабораторные методы, включающие исследование клеточного состава крови, подсчет лейкоцитарной формулы периферической крови, исследование биоптата костного мозга, иммунофенотипирование клеток крови и костного мозга методом проточной цитофлуориметрии, цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования с выявлением наиболее характерных мутаций (FLT3, IDH1, IDH2, СЕВРА, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1 и др.) [2, 3].

Протоколы химиотерапевтических программ включают как давно вошедшие в арсенал онкологов и гематологов лекарственные средства, так и препараты, находящиеся в стадии клинических испытаний либо же не так широко распространенные в клинической практике. Тактика терапевтического ведения пациента основывается на данных о принадлежности бластной популяции к определенным клеточным линиям дифференцировки, соматическом статусе и коморбидности пациента и др.

При ОМЛ в качестве индукционной терапии используется известный режим химиотерапии 7 + 3, подразумевающий 7 дней непрерывного внутривенного введения цитозина арабинозида и 3 дня болюсного введения антрациклинового антибиотика, обычно даунорубицина, возможно применение митоксантрона, идарубицина. В случае отсутствия эффекта терапии применяют и другие аналоги нуклеозидов, такие как флударабин, кладрибин. Существует комбинированная лекарственная форма, содержащая компоненты 7 + 3 в виде липосом для инъекции. При мутациях FLT3 в режим могут включать ингибиторы киназ мидостаурин и гилтеритиниб, недавно одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), пероральный ингибитор квизартиниб, а консолидирующая и поддерживающая терапии могут включать гипометилирующие агенты, например азациитидин.

Если пациент имеет противопоказания к назначению режима 7 + 3, целесообразно использовать азациитидин или цитарабин в низкой дозировке совместно с ингибитором Vcl-2 венетоклаксом. Для пациентов >75 лет и коморбидных пациентов показан гласдегид. При мутациях в гене изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) применяют ингибитор этого фермента ивосидениб, в гене изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2) — энасидениб. Для пациентов со значительным риском рецидива

рекомендуется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [3, 9]. При CD33⁺-ОМЛ возможно применение гемтузумаба озогамидина — конъюгата гуманизированного антитела и противобластного препарата калихеамицина.

Отдельная группа исследуемых лекарств — иммунотерапевтические средства: анти-PD-1 антитела (ниволумаб), анти-CD-47 антитела (магролимаб), антитела — биспецифические активаторы лимфоцитов (JNJ-67571244) [9]. В разработке также находятся платиносодержащие препараты и препараты на основе платиновых наночастиц, которые ведут к перегрузке злокачественных клеток активными формами кислорода (АФК) [10, 11]. АФК — двойственные по своей сути вторичные посредники. С одной стороны, они действительно вызывают перекисное окисление липидов, повреждают белки и нуклеиновые кислоты. Однако есть противоположные данные [12]. АФК через такие сигнальные пути, как JAK/STAT, MAPK, АФК, способны поддерживать злокачественность лейкемических клеток. Также предложены серосодержащие препараты и производные растительного происхождения [13, 14].

Терапия обычно сопровождается трансфузиями крови, использование ее эритроцитарных компонентов с заместительной целью для быстрой коррекции анемии может приводить к перегрузке организма железом [15]. Железо, являясь активным переходным металлом, способно вступать в реакции Фентона с образованием АФК, влияя на внутренний регуляторный аппарат клетки. Также проводится трансфузия тромбомассы при количестве тромбоцитов в периферической крови <20 × 10⁹/л, при геморрагическом синдроме переливание рекомендуется уже при <50 × 10⁹/л [2].

Варианты течения и ответной реакции организма на терапию ОМЛ непосредственно зависят от программированного клеточного метаболизма — одного из отличительных признаков злокачественной клетки, позволяющего лейкемическим клонам вести активную пролиферацию [16]. В связи с этим имеется потребность в анализе имеющихся данных литературы об особенностях метаболизма бластных клеток при ОМЛ и механизмах его регулирования.

Обмен углеводов

Известно, что активно пролиферирующие клетки, в отличие от покоящихся тканей, получают большую часть энергии окисления углеводов за счет гликолиза, даже при достаточном поступлении кислорода. Такой феномен получил название аэробного гликолиза, при этом феномен переключения окисления углеводов с анаэробного процесса на аэробный получил название «эффект Варбурга» [17]. Это справедливо как для злокачественных новообразований, так и для нормально функционирующих тканей организма, например при клональном размножении лимфоцитов при иммунном ответе [18]. Биологический смысл такого

метаболического сдвига заключается в поддержании активного биосинтеза азотистых оснований для деления клеток. Для импорта глюкозы клетки используют семейство белков GLUT. Главным является GLUT1, выключение которого приводит к снижению вдвое поступлению глюкозы в клетку и существенно понижает промежуточные метаболиты анаболических путей (пентозофосфатный путь, синтез пуриновых и пиримидиновых оснований), повышает уровень ацилкарнитинов, свидетельствуя об усилении окисления высших жирных кислот как компенсаторном механизме. Интересно, что методом меченых атомов установлено, что почти вся глюкоза расходуется на синтез [19].

По данным метаболомного исследования сыворотки крови пациентов с ОМЛ выявлены снижение уровня лактата, глицерол-3-фосфата и цитрата, повышение уровня 2-кетоглутарата, пирувата и 2-гидроксиглутарата по сравнению со здоровыми участниками. Параллельно обнаружено увеличение экспрессии генов метаболизма серина/треонина/глицина и метионина/цистеина, что, вероятно, связано с процессами синтеза пирувата [20].

Кроме того, показано, что при недостатке глюкозы клетками может использоваться фруктоза, транспорт которой в клетку обеспечивается транспортером GLUT5. В сыворотке пациентов с увеличенной экспрессией GLUT5 был понижен уровень фруктозы. В культуре клеток лучшую пролиферативную активность показывали клетки, способные в больших объемах поглощать фруктозу при наличии ее в среде [21].

Важным метаболическим путем, использующим глюкозу, является пентозофосфатный путь (ПФП), в результате которого клетка получает никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФН) и рибозо-5-фосфат для синтеза нуклеотидов. Методом анализа GSEA (gene set enrichment analysis – анализ обогащения по функциональной принадлежности) данных Атласа ракового генома установлено, что в 61 % случаев ОМЛ увеличена экспрессия генов, катализирующих протекание реакций ПФП. На модельной культуре клеток промиелоцитарной лейкемии ингибирование ПФП привело к увеличению потребления клетками кислорода, увеличению секреции лактата, уменьшению инвазии и пролиферации клеток культуры. Также уменьшается концентрация восстановленного глутатиона, что может говорить о существенном вкладе ПФП в редокс-гомеостаз клетки [22].

Обмен жиров

Клетка может как синтезировать жирные кислоты для строительства мембран либо запасания энергии, так и окислять их при так называемом β -окислении жирных кислот, происходящем в митохондриях. Обнаружен интересный возможный переключатель процессов – α -кетоглутаратзависимый фермент семейства пролилгидроксилаз (PHD3) [23]. При наличии α -кетоглутарата (высокий уровень энергии клетки)

происходит гидроксирование (и активация) белком PHD3 ацетилкарнитинкарбоксилазы 2 (ACC2), которая расположена на внешней мембране митохондрий и превращает ацетил-КоА в малонил-КоА, являющийся ингибитором для карнитин-пальмитоилтрансферазы (CPT1). CPT1 – лимитирующий фактор для β -окисления. При этом PHD3 не затрагивает ACC1, локализованный в цитозоли, позволяя синтезировать жирные кислоты. При подавлении экспрессии ACC2/PHD3 увеличивается уровень окисления жирных кислот даже при достаточном уровне питательных веществ. Отмечено, что при индуцированном увеличении экспрессии PHD3 в культурах клеток острой моноцитарной лейкемии (MOLM14 и THP-1) пролиферация клеток уменьшилась [24]. Кроме того, CPT1 может являться объектом для ингибирования ксенометаболитом ST1236 [24], при этом показано отсутствие токсического эффекта на нормальные гемопоэтические стволовые клетки.

Эффект, противоположный подавлению экспрессии PHD3, описали при ОМЛ с мутантным *IDH1/2* [25]. Показано увеличение промежуточных метаболитов синтеза липидов, что соответствовало параллельному увеличению экспрессии генов, связанных с этим метаболическим путем. Возможный механизм действия – через продукт мутантного *IDH1/2* – 2-гидроксиглутарат, который, взаимодействуя с белками – факторами транскрипции TET2 (Ten-Eleven Translocation), приводит к увеличению уровня экспрессии факторов транскрипции, ответственных за регуляцию генов липидного обмена, в особенности СЕВРа [26]. Авторы исследования также показали, что 2-гидроксиглутарат ингибирует диметилазу лизиновых остатков гистоновых белков, что говорит о возможности эпигенетических изменений *IDH1/2*-мутантных клеток [27].

В недавнем исследовании выявлено, что именно начальные стадии окисления длинноцепочечных жирных кислот играют важную роль в метаболизме бластной клетки [28]. При выключении ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD) уменьшаются потребление кислорода клетками, концентрация АТФ, способность к трансплантации в мышечных моделях. При введении С7-жирных кислот блокаторный эффект сходил на нет. Замечено, что при блокаде VLCAD увеличивается активность пируватдегидрогеназы, однако этого не хватает для продолжения функционирования клеток. Предложен длинноцепочечный полигидроксированный спирт с концевым алкином (AYNE) в качестве ингибитора VLCAD, не оказывающий токсического эффекта на нормальные клетки.

Обмен аминокислот

Аминокислоты с разветвленной углеродной цепью (лейцин, валин, изолейцин) могут использоваться клеткой как источник аминогруппы для синтеза глутамата из α -кетоглутарата, синтеза белков, а углеродный скелет

может быть утилизирован в ацетил-КоА либо сукцинил-КоА, которые могут утилизироваться в цикле трикарбоновых кислот [29]. Важную роль играют аминотрансферазы аминокислот с разветвленной цепью 1 и 2 (BCAT1/2): первая локализована в цитозоли, вторая — в матриксе митохондрий. Повышенный уровень экспрессии BCAT1 в мышечных моделях приводил к меньшей выживаемости, а статистический анализ базы данных TCGA установил наличие повышенной экспрессии BCAT1 у больных ОМЛ [30]. Возможно, это связано с понижением внутриклеточного уровня α -кетоглутарата и понижением активности зависимых от него белков TET2 и EGLN1. Первый из них представляет собой транскрипционный фактор, активность которого приводит к гиперметилированию ДНК и повышению агрессивности лейкемии [31], а второй разрушает HIF1 α , стабилизация которого важна для активации путей выживания и пролиферации, особенно для стволовых лейкемических клеток.

Аргинин может быть целью терапии, так как у некоторых клеток может быть недостаток ферментов орнитинового цикла (орнитинтранскарбамилаза, аргининосукцинатсинтетазы). Такие клетки используют катионные переносчики аминокислот CAT-1, CAT-2B [32]. Искусственная аргиназа BCT-100, понижая содержание аргинина в крови, уменьшает шанс на приживание лейкемических клеток в мышах, а цитотоксический эффект синергирует с цитозином арабинозидом.

Глутамин широко используется клеткой, интересны данные о его участии в качестве субстрата для цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и синтеза глутатиона. Оба этих процесса связаны с гидролитическим дезаминированием и получением глутамата, катализ реакции осуществляется глутаминазами GLS1 и GLS2. Понижение активности ЦТК в клетках с выключенным GLS1 приводит к уменьшению потребления кислорода, снижению уровня АТФ и повышению апоптоза через внутренний каспаз-3-зависимый путь [33]. Также наблюдается повышенный уровень митоАФК и пониженный уровень глутатиона. Это позволяет рассматривать комбинированные терапии с ингибиторами GLS и индуцирующими АФК-агентами, например СВ-839, триоксид мышьяка [34]. Примечательно, что при насыщении среды α -кетоглутаровой кислотой либо глутатионом цитотоксический эффект уменьшался. Имеются данные о широких возможностях известного химиотерапевтического препарата L-аспарагиназы для лечения ОМЛ [35]. У линий клеток с резистентностью к L-аспарагиназе повышена экспрессия аспарагинсинтетазы.

Особенности метаболизма, связанные с активными формами кислорода

Активные формы кислорода представляют собой группу молекул и свободных радикалов (НО, O_2^- , H_2O_2 , ClO^- , $ONOO^-$), уровень которых в среде регулирует

протекание нормальных клеточных процессов [36]. В частности, есть данные о необходимости низкого содержания АФК для нормального протекания гемопоэза. Например, показано, что ниши стволовых клеток находятся в гипоксических условиях [37], что уменьшает возможность случайного выброса АФК и позволяет стволовым гемопоэтическим клеткам сохранять свои свойства [38]. При взятии и последующей трансплантации стволовых клеток в среде с низким содержанием кислорода сохраняются их свойства самообновления и увеличивается эффективность трансплантации. Исследователи связали подобный негативный эффект сверхфизиологической концентрации кислорода с белком митохондриальной поры. Известно, что данный белок участвует в развитии изменений ткани миокарда при ишемии/инфаркте, открывая митохондриальные поры и нарушая их работу, что ведет к некрозу кардиомиоцитов [39]. Циклоспорин А, являющийся ингибитором белка митохондриальной поры, нивелировал эффект кислорода [38].

Для того чтобы понять, как АФК регулирует сигнальные пути, необходимо кратко рассмотреть механизм изменения функции белков под их действием. Переход белков из одного функционального состояния в другое состоит в основном из окислительно-восстановительной реакции с участием остатков цистеина на белках. При окислении этих остатков образуется реактивная сульфеновая кислота (-SOH), которая может образовывать дисульфидные связи с близлежащими цистеинами (-S-S-) или подвергаться дальнейшему окислению до сульфиновой (-SO₂H) или сульфоновой (-SO₃H) кислоты; при наличии поблизости азота сульфеновая кислота может также образовывать сульфенамид. Эти окислительные модификации приводят к изменению структуры и/или функции белка. За исключением сульфеновой и в меньшей степени сульфиновой кислоты эти окислительно-восстановительные модификации обратимы под действием восстановительных систем, таких как тиоредоксин и пероксиредоксин [40].

Генерация АФК клеткой может обеспечиваться несколькими путями: митохондриальным окислением, ксантиноксидазной системой, микросомальным окислением, а также активностью НАДФН-оксидазы (NOX). NOX используется в физиологических условиях при иммунном ответе, контролирует фагоцитоз, участвует в борьбе с патогенами, обработке и презентации антигенов [41]. По данным литературы, реакции, катализируемые семейством NOX, являются основным источником повышенного уровня АФК при ОМЛ [42]. NOX представляет собой трансмембранный комплекс, использующий цитоплазматический НАДФН в качестве донора электронов для производства супероксидного аниона из внеклеточного O_2 . Существует 7 изоформ: NOX1–5 и двойные оксидазы DUOX1 и DUOX2, которые подразделяются на р22^{phox}-зависимые (NOX1–4) и Ca²⁺-зависимые (NOX5, DUOX1–2). NOX 2, самая

изученная изоформа, требует для активации присоединения ряда цитозольных белков: p47^{phox}, p40^{phox}, p67^{phox}, RAC [43]. В последующем внеклеточный O₂ под действием внеклеточной супероксиддисмутазы SOD3 превращается в O₂ и H₂O₂, и пероксид водорода через белки аквапорины проникает внутрь клетки [44].

Но каким образом изменение уровня внутриклеточных АФК влияет на жизнедеятельность и метаболическую активность бластной клетки? Один из возможных ответов связан с последовательностью аминокислот некоторых регуляторных белков, а именно с цистеиновыми остатками, которые при взаимодействии с пероксидом и последующем превращении в окисленные формы изменяют активность этих белков. Во время изучения воздействия пероксида на серин/треониновую киназу аутогана А, принимающую участие в процессе формирования веретена деления и сборки центросом, обнаружено дозозависимое ингибирование активности при добавлении перекиси [45]. Данные анализа других серин/треониновых киназ выявили консервативные участки идентичного строения, что позволило предположить схожие механизмы регуляции у этой группы активирующих киназ, связанных с окислительным стрессом. Однако описано и активирующее влияние АФК: установлено, что сульфенирование пероксидом водорода цистеиновых остатков в положениях 185 и 277 белка саркомы Рауса Src вело к уменьшению влияния аутоингибиторного остатка тирозина в положении 527 и переходу в псевдоактивное состояние с последующим аутофосфорилированием тирозина в положении 416 [46]. В результате увеличился уровень активной Src-киназы в среде с высоким содержанием АФК. Семейство Src-киназ — передатчики сигнала с рецепторных тирозинкиназ на нижележащие эффекторы: транскрипционные факторы семейства передатчиков сигналов и активации транскрипции (STAT), киназы MAPK, RAS. Обнаружено, что активность Src-киназ приводит к приобретению злокачественности, что позволило считать Src онкогенным белком [47].

Характеризуя ОМЛ, необходимо отметить ряд работ, в которых рассмотрены данные о повышенной активности АФК-производных ферментной системы NOX у лейкоэмических клеток и ее роли в формировании злокачественности. Описано, что увеличенный уровень АФК относительно здоровых лиц встречался у 65 % пациентов, а уровень фосфорилированной формы p38^{MAPK}, который является белком-сенсором уровня стресса с проапоптотической активностью, уменьшается с повышением концентрации пероксида [42, 48]. В исследовании С. Ijuro и соавт. определен набор из 29 генов, связанных с иммунным ответом, активностью NOX, метаболизмом глюкозы, окислительным фосфорилированием, биосинтезом жирных кислот и активностью пути p53 [49]. Индекс экспрессии этой группы генов отрицательно коррелировал с выживаемостью [50]. Авторы методом анализа обогащения по функциональ-

ной принадлежности сравнили экспрессию генов 3 культур клеток острого промиелоцитарного лейкоза HL-60: 1-я культура клеток была устойчива к терапии даунорубицином; 2-я — к терапии цитозином арабинозидом; 3-я культура клеток была чувствительна к их воздействию. Выяснилось, что гены, активно экспрессирующиеся в обеих резистентных культурах, отвечают за иммунные реакции и нейтрофильную дегрануляцию. Также наблюдались повышенный уровень АФК и индекс экспрессии генов, отвечающих за субъединицы NOX2 (CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, RAC2), что коррелировало с хеморезистентностью [50].

Какова точка приложения дисбаланса окислительно-восстановительного потенциала в клетках при ОМЛ? Есть данные, что ею могут являться одновременно как промежуточные цепи сигнальных путей ответа на внешние стимулы, так и ключевые ферменты метаболических процессов. Например, внутренняя тандемная дупликация fms-подобной киназы 3 (FLT3 семейства рецепторов тромбоцитарного фактора роста) — важная драйверная мутация, при этом пациентов с FLT3^{ITD} насчитывается около 20–25 % от общего числа [51]. На основании результатов исследований окисления цистеиновых остатков других белков А. Вöhmг и соавт. выявили, что микромолярные концентрации H₂O₂ увеличивают степень фосфорилирования как самой киназы FLT3, так и нижележащей цепи субстратов; киназа связывает селективный к сульфеновой кислоте реагент (DCP-Bio1), это показывает нахождение цистеина киназы в окисленном виде; при этом мутации цистеиновых остатков в положениях 694, 807, 925 значительно уменьшали фосфорилирование белка и формирование колоний в среде с культурой клеток [52]. В другом исследовании, где изучалось глобальное обратимое окисление цистеиновых остатков, выявлено значительное отличие в степени окисленности 46 белков в сравнении между FLT3^{ITD} и нативным вариантом FLT3 [13]. Интересно, что мутантная киназа FLT3^{ITD} повышает уровень экспрессии NOX2, однако уровень окисления цистеиновых остатков мог как повышаться, так и понижаться — можно предположить существование механизмов избирательного действия АФК на белки. Среди этих белков находятся субъединицы NOX2, киназы семейства Src, регуляторная фосфатаза PTPRJ (известно деактивирующее действие АФК на ее активность, сама она негативно регулирует действие FLT3), фосфатаза PTRPC (негативно влияет на киназы семейства Src), транскрипционные факторы STAT. Пока нет данных о механизмах влияния на функции многих белков окисления цистеина, однако можно высказать предположение об обратимом окислении цистеина как обязательном атрибуте действия FLT3^{ITD}.

Другой аспект — изменение метаболизма бластных клеток. А. J. Robinson и соавт. обнаружили увеличенную экспрессию генов, продукты которых метаболизируют глюкозу у клеток с высоким уровнем экспрессии

основной субъединицы NOX2 [53]. Применяв ингибитор NOX2 дифенилйодоний, они наблюдали уменьшение как потребления глюкозы, так и уровня промежуточных метаболитов. Предложенный авторами механизм регуляции утилизации глюкозы осуществляется через ось «разобщающий белок 2 (UCP2) – АМФ-зависимая протеинкиназа (АМРК) – фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бифосфатаза (PFKFB3)». UCP2 – белок, расположенный на внутренней мембране митохондрий, служит сенсором АФК и предохраняет клетку от их избыточного производства в митохондриях посредством обмена неорганического фосфора и иона водорода на метаболит ЦТК с 4 атомами углерода (оксалоацетат, аспартат, малат), одновременно понижая мембранный потенциал и лишая ЦТК возможности создания большего количества восстановленных форм коферментов. Это ведет к уменьшению выхода окислительного фосфорилирования с уменьшением генерации АФК [54]. Следствием этого является повышение соотношения АМФ/АТФ, в результате чего АМРК активируется и фосфорилирует PFKFB3, которая производит прогликолитический регуляторный метаболит фруктозо-2,6-бифосфат [55]. Добавление специфичного ингибитора UCP2 *genipin* нивелировало эффект от повышенного уровня АФК [53]. Положительная корреляция между гликолизом и уровнем АФК подтверждена в последующем исследовании, где также показано изменение основного энергетического субстрата с глюкозы на липиды при выключении генов NOX2 с одновременным уменьшением потребляемого клеткой кислорода [56].

В комплексном исследовании линий бластных клеток изучена зависимость метаболома (обмен липидов, углеводный обмен, обмен аминокислот и пуриновых оснований) от уровня АФК [57]. Для этого взяли 2 линии клеток: с изначально высоким (ТНР-1, НОМО-1) и низким (Mv4;11) уровнем экспрессии NOX2. Для определения роли АФК изменяли его уровень: к линиям с низким уровнем добавляли глюкозооксидазу, а с высоким – дифенилйодоний либо короткошпильковые РНК – ингибиторы трансляции NOX2. Показано, что концентрация длинноцепочечных жирных кислот в случаях с низким уровнем АФК была понижена, что свидетельствует об их активном окислении. Можно предположить, что ответ на высокий уровень перекисных радикалов клеткой включает переход из персистирующего состояния с окислением жиров в состояние, попадающее под эффект Варбурга. При этом уровень аминокислот был низок в средах с низким уровнем АФК в сравнении с высоким, также при низком уровне АФК был увеличен уровень метаболитов катаболизма пуриновых оснований, а при понижении уровня АФК понижался уровень метаболитов гликолитического пути.

Можно предположить существование дополнительного уровня настройки сигнальных путей, заложенного в виде конформационной лабильности, либо

изменение активного центра белковой молекулы в ответ на изменение АФК. Подобный процесс происходит, как правило, при воспалении либо стрессе организма, что открывает новые возможности в понимании биологии и терапии ОМЛ.

Особенности обмена железа

Железо необходимо клетке для выполнения жизненно важных функций, таких как клеточное дыхание, некоторые ферментативные реакции, синтез ДНК, однако одновременно оно способно являться источником АФК через реакцию Фентона, а при критических концентрациях – вызывать так называемый ферроптоз – тип программируемой клеточной смерти, описанный в 2012 г. [58, 59]. При этом характерны накопление АФК, окисление липидов, но одно лишь повышение АФК не может запустить процесс ферроптоза, так как для этого необходимо железо.

Железо поступает в организм 2 путями: 10 % абсорбируется из пищи в двенадцатиперстной кишке, а 90 % – из разрушения красных клеток крови макрофагами. Пищевое трехвалентное железо (Fe^{3+}) транспортируется в энтероциты, восстанавливается до Fe^{2+} с помощью дуоденального цитохрома b (DCYTB) и транспортера металлов DMT1. В то же время гемовое Fe^{2+} переносится в эпителиоцит белком – переносчиком гема 1 (HCP1), где дальше высвобождается из гема под действием гемоксигеназы. Затем Fe^{2+} выводится в кровь ферропортином (FPN1) и гепестинном (HEPN), где вновь окисляется до Fe^{3+} и связывается с трансферрином (ТФ) для доставки к тканям. Избыток железа хранится в печени, где гепсидин регулирует его абсорбцию, связываясь с FPN1 и вызывая его деградацию [60].

В клетке Fe^{3+} в эндосомах восстанавливается семейством металлоредуктаз STEAP, повышенная экспрессия которых показана при некоторых онкологических заболеваниях [61]. Для ОМЛ это STEAP3, восстанавливающий Fe^{3+} до Fe^{2+} , которое формирует так называемый лабильный пул железа в клетке, способный использоваться внутриклеточными компонентами на такие процессы, как синтез ДНК (железо при этом является кофактором фермента рибонуклеотидредуктазы), гема, железо-серных кластеров для компонентов электронотранспортной цепи [62]. Избыточное железо запасается в ферритине и также может быть выведено ферропортином. Внутриклеточная регуляция осуществляется с помощью системы IRE/IRP (железочувствительные участки/белки). На матричной РНК (мРНК) белков-эффекторов этой системы, например на мРНК трансферринового рецептора (TFR) и ферритина, в нетранслируемых участках расположены шпилькообразные участки цепи РНК – IRE. IRP1/2, связываясь с железом, становятся неспособными присоединяться к IRE. Это взаимодействие выражается в одном из 2 возможных исходов: ингибировании трансляции с мРНК (наличие связи IRP

с мРНК ферритина ингибирует трансляцию) либо активации трансляции (отсутствие связи IRP с мРНК TFR ведет к деградации матрицы) [63].

Поскольку при терапии лейкемии часто необходимо применение трансфузий донорских эритроцитов, возникает экзогенная нагрузка железом, что можно наблюдать при удвоении общего железа организма, т.е. с 5 до 10 г, при этом наблюдаются повышенный уровень ферритина в сыворотке (>1000 мкг/л), повышение насыщения трансферрина железом (>60 %), повышение содержания железа в печени (>6,9 мг/г), а также в сердце, выявляемые при магнитно-резонансной томографии [16]. В исследовании на мышинной модели радиоиндуцированной миелоидной лейкемии показано дозозависимое действие железа: при 7,5 мг общей дозы железо обладало пролейкемическим действием, при 30 мг, однако, вызывало общий токсический эффект с большим разнообразием онкологических заболеваний [64].

При ОМЛ есть данные о нескольких направлениях измененного гомеостаза железа как в клетке, так и в организме. S. Vertoli и соавт. доказали, что увеличение экспрессии ферритина является отрицательным прогностическим фактором, что способствовало хеморезистентности к araC, а при проведении химиотерапии наблюдались воспалительный ответ и повышение уровня ферритина в сыворотке [65]. В другом исследовании заявлено об уменьшенном уровне экспрессии FPN1 как о факторе благоприятного прогноза для пациентов, увеличенной подверженности бластных клеток терапии araC и ионами Fe²⁺ [66]. Таким образом, возможность быстро избавляться от лабильного пула железа дает бластным клеткам некоторые преимущества. С другой стороны, недавно обнаруженная сериновая протеаза SPINK2 соотносится с плохим прогнозом, при этом положительно влияя на концентрацию железа, переносчики цистеина и концентрацию глутатиона [67]. Показано, что ингибирование

данного фермента приводит к экспрессии молекулы адгезии лейкоцитов – активатора Т-лимфоцитов, а хелирующие агенты, такие как деферазирокс и элтромбопаг, в качестве дополнительной терапии могут улучшать антинеопластическое действие araC при детском ОМЛ [68].

Заключение

Результаты современных исследований в области метаболизма бластных клеток при ОМЛ свидетельствуют об особенностях обмена углеводов, жиров и аминокислот, роли активных форм кислорода и изменении баланса железа лейкемического клона. Ключевые метаболические пути, такие как аэробный гликолиз (эффект Варбурга), пентозофосфатный путь, окисление жирных кислот и использование аминокислот с разветвленной цепью, играют значительную роль в поддержании пролиферации и выживаемости лейкемических клеток.

Особую роль в регуляции сигнальных путей и метаболических процессов, непосредственно влияющих на агрессивность и хеморезистентность ОМЛ, играют АФК. Показано, что повышенные уровни АФК связаны с измененной активностью ферментов и белков, участвующих в клеточной пролиферации и выживании. Важным аспектом является также дисбаланс обмена железа, который может способствовать ферроптозу и изменению чувствительности клеток к химиотерапии. Знание подобных особенностей метаболического профиля бластных клеток при ОМЛ позволяет в перспективе применять как патогенетически обоснованную терапию, так и лабораторные методы диагностики, направленные на детекцию и количественное измерение маркеров измененного метаболизма костного мозга при ОМЛ. С этих позиций перспективным и интересным, на наш взгляд, является исследование неклеточной фракции (миелоплазмы) аспирата костного мозга на биохимическом анализаторе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 5-е изд., доп. М., Тверь: Триада, 2023. 546 с. Lugovskaya S.A., Pochtjar M.E. Hematological atlas. 5th edn, additional. Moscow, Tver: Triada, 2023. 546 p. (In Russ.).
2. 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(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
3. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. 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):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
4. Агакишиев М.М., Ковынев И.Б., Поспелова Т.И. и др. Эпидемиология и молекулярная генетика острых лейкозов взрослых в г. Новосибирске и Новосибирской области. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2017;10(4):519–20. Agakishiev M.M., Kovynev I.B., Pospelova T.I. et al. Epidemiology and molecular genetics of acute leukemia in adults in Novosibirsk and Novosibirsk region. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2017;10(4):519–20. (In Russ.).
5. Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Русинов М.А. и др. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в пяти регионах Российской Федерации. Гематология и трансфузиология 2017;62(1):46–51. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-46-51 Akhmerzaeva Z.Kh., Parovichnikova E.N., Rusinov M.A. et al. The epidemiological study of acute leukemia in five regions of the Russian Federation. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2017;62(1):46–51. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-46-51
6. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных

- лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. *Терапевтический архив* 2015;87(7):26–32. DOI: 10.17116/terarkh201587726-321
- Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow. *Терапевтический архив = Therapeutic Archive* 2015;87(7):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587726-321
7. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/>
 8. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
 9. Liu H. Emerging agents and regimens for AML. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):49. DOI: 10.1186/s13045-021-01062-w
 10. Oliveira M.S., Barbosa M.I.F., De Souza T.B. et al. A novel platinum complex containing a piplartine derivative exhibits enhanced cytotoxicity, causes oxidative stress and triggers apoptotic cell death by ERK/p38 pathway in human acute promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Redox Biol* 2019;20:182–94. DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.006
 11. Gurunathan S., Jeyaraj M., La H. et al. Anisotropic platinum nanoparticle-induced cytotoxicity, apoptosis, inflammatory response, and transcriptomic and molecular pathways in human acute monocytic leukemia cells. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):440. DOI: 10.3390/ijms21020440
 12. Germon Z.P., Sillar J.R., Mannan A. et al. Blockade of redox second messengers inhibits JAK/STAT and MEK/ERK signaling sensitizing FLT3-mutant acute myeloid leukemia to targeted therapies. 2022. DOI: 10.1101/2022.03.09.483687
 13. Prata C., Facchini C., Leoncini E. et al. Sulforaphane modulates AQP8-linked redox signalling in leukemia cells. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:4125297. DOI: 10.1155/2018/4125297
 14. Arévalo-Ferrin J.J., García-Ortiz J.A., Arévalo-Olaya C.M. et al. Plant-derived extracts P2Et and Anamu-SC affect NO and ROS levels in leukemic cells. *Univ Sci* 2023;28(2):201–16. DOI: 10.11144/Javeriana.SC282.pdep
 15. Романенко Н.А., Кайтанжан Е.И., Кулешова А.В. и др. Инфекционные, геморрагические, тромботические и другие осложнения, ассоциированные с катетеризацией центральной вены у онкогематологических больных. *Вестник гематологии* 2020;16(3):52–3. Romanenko N.A., Kaitanjan E.I., Kuleshova A.V. et al. Infectious, hemorrhagic, thrombotic and other complications associated with central vein catheterization in oncohematologic patients. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2020;16(3):52–3. (In Russ.).
 16. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
 17. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324(5930):1029–33. DOI: 10.1126/science.1160809
 18. Macintyre A.N., Gerriets V.A., Nichols A.G. et al. The glucose transporter *glut1* is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab* 2014;20(1):61–72. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.004
 19. Liu T., Kishton R.J., Macintyre A.N. et al. Glucose transporter 1-mediated glucose uptake is limiting for B-cell acute lymphoblastic leukemia anabolic metabolism and resistance to apoptosis. *Cell Death Dis* 2014;5(10):e1470. DOI: 10.1038/cddis.2014.431
 20. Chen W.L., Wang J.H., Zhao A.H. et al. A distinct glucose metabolism signature of acute myeloid leukemia with prognostic value [published correction appears in *Blood* 2014;124(18):2893]. *Blood* 2014;124(10):1645–54. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554204
 21. Chen W.L., Wang Y.Y., Zhao A.H. et al. Enhanced fructose utilization mediated by SLC2A5 is a unique metabolic feature of acute myeloid leukemia with therapeutic potential. *Cancer Cell* 2016;30(5):779–91. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.006
 22. Chen Y., Xu Q., Ji D. et al. Inhibition of pentose phosphate pathway suppresses acute myelogenous leukemia. *Tumor Biol* 2016;37(5):6027–34. DOI: 10.1007/s13277-015-4428-5
 23. German N.J., Yoon H., Yusuf R.Z. et al. PHD3 loss in cancer enables metabolic reliance on fatty acid oxidation via deactivation of ACC2. *Mol Cell* 2016;63(6):1006–20. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.08.014
 24. Ricciardi M.R., Mirabilii S., Allegretti M. et al. Targeting the leukemia cell metabolism by the CPT1a inhibition: functional preclinical effects in leukemias. *Blood* 2015;126(16):1925–9. DOI: 10.1182/blood-2014-12-617498
 25. Stuaní L., Riols F., Millard P. et al. Stable isotope labeling highlights enhanced fatty acid and lipid metabolism in human acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3325. DOI: 10.3390/ijms19113325
 26. Boutzen H., Saland E., Larrue C. et al. Isocitrate dehydrogenase 1 mutations prime the all-trans retinoic acid myeloid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2016;213(4):483–97. DOI: 10.1084/jem.20150736
 27. Gunn K., Myllykoski M., Cao J.Z. et al. (R)-2-hydroxyglutarate inhibits KDM5 histone lysine demethylases to drive transformation in IDH-mutant cancers. *Cancer Discov* 2023;13(6):1478–97. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0825
 28. Tchong M., Roma A., Ahmed N. et al. Very long chain fatty acid metabolism is required in acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;137(25):3518–32. DOI: 10.1182/blood.202008551
 29. Ananieva E.A., Wilkinson A.C. Branched-chain amino acid metabolism in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21(1):64–70. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000430
 30. Hattori A., Tsunoda M., Konuma T. et al. Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukaemia. *Nature* 2017;545(7655):500–4. DOI: 10.1038/nature22314
 31. Raffel S., Falcone M., Kneisel N. et al. BCAT1 restricts α KG levels in AML stem cells leading to IDHmut-like DNA hypermethylation. *Nature* 2017;551(7680):384–8. DOI: 10.1038/nature24294
 32. Mussai F., Egan S., Higginbotham-Jones J. et al. Arginine dependence of acute myeloid leukemia blast proliferation: a novel therapeutic target. *Blood* 2015;125(15):2386–96. DOI: 10.1182/blood-2014-09-600643
 33. Jacque N., Ronchetti A.M., Larrue C. et al. Targeting glutaminolysis has antileukemic activity in acute myeloid leukemia and synergizes with BCL-2 inhibition. *Blood* 2015;126(11):1346–56. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621870
 34. Gregory M.A., Nemkov T., Park H.J. et al. Targeting glutamine metabolism and redox state for leukemia therapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(13):4079–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3223
 35. He Y., Li B., Zhang H. et al. L-asparaginase induces in AML U937 cells apoptosis via an AIF-mediated mechanism. *Front Biosci* 2014;19(3):515. DOI: 10.2741/4222
 36. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012;24(5):981–90. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008
 37. Spencer J.A., Ferraro F., Roussakis E. et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. *Nature* 2014;508(7495):269–73. DOI: 10.1038/nature13034
 38. Mantel C.R., O’Leary H.A., Chitteti B.R. et al. Enhancing hematopoietic stem cell transplantation efficacy by mitigating oxygen shock. *Cell* 2015;161(7):1553–65. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.054
 39. Robichaux D.J., Harata M., Murphy E., Karch J. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2023;174:47–55. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.11.003
 40. Roos G., Messens J. Protein sulfenic acid formation: from cellular damage to redox regulation. *Free Radic Biol Med* 2011;51(2):314–26. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.031
 41. Taylor J.P., Tse H.M. The role of NADPH oxidases in infectious and inflammatory diseases. *Redox Biol* 2021;48:102159. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102159
 42. Hole P.S., Zabkiewicz J., Munje C. et al. Overproduction of NOX-derived ROS in AML promotes proliferation and is associated with

- defective oxidative stress signaling. *Blood* 2013;122(19):3322–30. DOI: 10.1182/blood-2013-04-491944
43. Bedard K., Krause K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007;87(1):245–313. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005
 44. Bienert G.P., Møller A.L., Kristiansen K.A. et al. Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes. *J Biol Chem* 2007;282(2):1183–92. DOI: 10.1074/jbc.M603761200
 45. Byrne D.P., Shrestha S., Galler M. et al. Aurora A regulation by reversible cysteine oxidation reveals evolutionarily conserved redox control of Ser/Thr protein kinase activity. *Sci Signal* 2020;13(639):2713. DOI: 10.1126/scisignal.aax2713
 46. Heppner D.E., Dustin C.M., Liao C. et al. Direct cysteine sulfenylation drives activation of the Src kinase. *Nat Commun* 2018;9(1):4522. DOI: 10.1038/s41467-018-06790-1
 47. Guarino M. Src signaling in cancer invasion. *J Cell Physiol* 2010;223(1):14–26. DOI: 10.1002/jcp.22011
 48. Martínez-Limón A., Joaquín M., Caballero M. et al. The p38 pathway: from biology to cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):1913. DOI: 10.3390/ijms21061913
 49. Ijurko C., González-García N., Galindo-Villardón P., Hernández-Hernández Á. A 29-gene signature associated with NOX2 discriminates acute myeloid leukemia prognosis and survival. *Am J Hematol* 2022;97(4):448–57. DOI: 10.1002/ajh.26477
 50. Paolillo R., Boulanger M., Gâtel P. et al. The NADPH oxidase NOX2 is a marker of adverse prognosis involved in chemoresistance of acute myeloid leukemias. *Haematologica* 2022;107(11):2562–75. DOI: 10.3324/haematol.2021.279889
 51. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
 52. Böhmer A., Barz S., Schwab K. et al. Modulation of FLT3 signal transduction through cytoplasmic cysteine residues indicates the potential for redox regulation. *Redox Biol* 2020;28:101325. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101325
 53. Robinson A.J., Hopkins G.L., Rastogi N. et al. Reactive oxygen species drive proliferation in acute myeloid leukemia via the glycolytic regulator PFKFB3. *Cancer Res* 2020;80(5):937–49. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1920
 54. Luby A., Alves-Guerra M.C. UCP2 as a cancer target through energy metabolism and oxidative stress control. *Int J Mol Sci* 2022;23(23):15077. DOI: 10.3390/ijms232315077
 55. Doménech E., Maestre C., Esteban-Martínez L. et al. AMPK and PFKFB3 mediate glycolysis and survival in response to mitophagy during mitotic arrest. *Nat Cell Biol* 2015;17(10):1304–16. DOI: 10.1038/ncb3231
 56. Ijurko C., Romo-González M., García-Calvo C. et al. NOX2 control over energy metabolism plays a role in acute myeloid leukaemia prognosis and survival. *Free Radic Biol Med* 2023;209:18–28. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.013
 57. Robinson A.J., Davies S., Darley R.L., Tonks A. Reactive oxygen species rewires metabolic activity in acute myeloid leukemia. *Front Oncol* 2021;11:632623. DOI: 10.3389/fonc.2021.632623
 58. Dixon S.J., Stockwell B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol* 2014;10(1):9–17. DOI: 10.1038/nchembio.1416
 59. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
 60. Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 2013;13(5):342–55. DOI: 10.1038/nrc3495
 61. Gomes I.M., Maia C.J., Santos C.R. STEAP proteins: from structure to applications in cancer therapy. *Mol Cancer Res* 2012;10(5):573–87. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0281
 62. Rocha S.M., Socorro S., Passarinha L.A., Maia C.J. Comprehensive landscape of STEAP family members expression in human cancers: unraveling the potential usefulness in clinical practice using integrated bioinformatics analysis. *Data* 2022;7(5):64. DOI: 10.3390/data7050064
 63. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012(1):1–13. DOI: 10.1196/annals.1306.001
 64. Chan L.S.A., Gu L.C., Wells R.A. The effects of secondary iron overload and iron chelation on a radiation-induced acute myeloid leukemia mouse model. *BMC Cancer* 2021;21(1):509. DOI: 10.1186/s12885-021-08259-9
 65. Bertoli S., Paubelle E., Bérard E. et al. Ferritin heavy/light chain (FTH1/FTL) expression, serum ferritin levels, and their functional as well as prognostic roles in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2019;102(2):131–42. DOI: 10.1111/ejh.13183
 66. Gasparetto M., Pei S., Minhajuddin M. et al. Low ferroportin expression in AML is correlated with good risk cytogenetics, improved outcomes and increased sensitivity to chemotherapy. *Leuk Res* 2019;80:1–10. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.02.011
 67. Pitts H.A., Cheng C.K., Cheung J.S. et al. SPINK2 protein expression is an independent adverse prognostic marker in AML and is potentially implicated in the regulation of ferroptosis and immune response. *Int J Mol Sci* 2023;24(11):9696. DOI: 10.3390/ijms24119696
 68. Argenziano M., Tortora C., Paola A.D. et al. Eltrombopag and its iron chelating properties in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2021;12(14):1377–87. DOI: 10.18632/oncotarget.28000

Вклад авторов

А.В. Халиулин: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи;

И.И. Занин: обзор публикаций по теме статьи, подготовка статьи;

А.В. Лямин, И.Л. Давыдкин, И.А. Селезнева: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.V. Khaliulin: review of publications on the article topic, article editing, monitoring article integrity;

I.I. Zanin: review of publications on the article topic, article writing,

A.V. Lyamin, I.L. Davydkin, I.A. Selezneva: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Халиулин / A.V. Khaliulin: <https://orcid.org/0000-0003-4689-8904>

И.И. Занин / I.I. Zanin: <https://orcid.org/0009-0008-2721-4152>

А.В. Лямин / A.V. Lyamin: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>

И.Л. Давыдкин / I.L. Davydkin: <https://orcid.org/0000-0002-4318-4247>

И.А. Селезнева / I.A. Selezneva: <https://orcid.org/0000-0001-6647-5330>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.09.2024. **Принята к публикации:** 24.10.2024. **Опубликована онлайн:** 15.11.2024.

Article submitted: 16.09.2024. **Accepted for publication:** 24.10.2024. **Published online:** 15.11.2024.