

## РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ РЕДОКС-СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

**ОСИКОВ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6487-9083, Scopus Author ID: 16040195100, Resercher ID: DWQ-4192-2022, RSCI Author ID: 156113, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, руководитель научного отдела ГБУЗ «ЧОКБ» 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

**КОРОБКИН ЕГОР АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-7241-1325, Resercher ID: HZK-1427-2023, RSCI AuthorID: 1193419, ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, врач-гематолог ГБУЗ «ЧОКБ» 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, e-mail: doktore77@yandex.ru

**ФЕДОСОВ АЛЕКСЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2224-5175, RSCI Author ID: 649871, канд. мед. наук., доцент кафедры анатомии человека института анатомии и морфологии имени академика Ю.М. Лопухина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия, e-mail: fedosov.76@mail.ru

**СИНЕГЛАЗОВА АЛЬБИНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; Scopus Author ID: 55001894700, RSCI Author ID: 629346, докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

**Реферат. Введение.** Хронический лимфоцитарный лейкоз – гемобластоз из CD5+ В-лимфоцитов с лимфоцитозом, поражением лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, встречающийся преимущественно у стареющих взрослых, этиология и патогенез которого до конца не выяснены. Окислительный стресс является важным фактором регуляции гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток и активации внутриклеточных сигнальных путей выживания в клетках хронического лимфолейкоза. **Цель исследования** – провести анализ современных данных о роли изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфолейкоза. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, научных статей в научных электронных библиографических базах данных PubMed и Social Sciences Citation Index с 2018 года по 2023 год, посвященных патогенезу хронического лимфолейкоза и роли процессов свободнорадикального окисления при нем. **Результаты и их обсуждение.** При хроническом лимфолейкозе окислительный стресс с системным избытком активных форм кислорода, дисбалансом эффективности антиоксидантной защиты обусловлен преимущественно активацией окислительного фосфорилирования в митохондриях, низким уровнем НАДФН-оксидазы 2 типа, повышением экспрессии гемоксигеназы-1, глутатионпероксидазы и ферментов рециркуляции глутатиона, супероксиддисмутазы-2, тиоредоксина и снижением экспрессии каталазы. Последствия окислительного стресса в клетках хронического лимфолейкоза включают активацию транскрипционных факторов, связанных с эритроидным ядерным фактором, нуклеарного фактора каппа В, и транскрипционных факторов семейства FOXO. Зависимый от эритроидного ядерного фактора-2 стресс-реактивный внутриклеточный путь сигнализации активирует в клетках хронического лимфолейкоза экспрессию генов гемоксигеназы-1, каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона, что является одним из механизмов устойчивости опухолевых клеток к окислительному стрессу и противоопухолевой терапии, восстановления энергетического метаболизма. Эритроидный ядерный фактор-2 повышает экспрессию в клетках хронического лимфолейкоза супероксиддисмутазы-2, гемоксигеназы-1, тиоредоксина-1 и -2 что обеспечивает их выживаемость и пролиферацию, ассоциировано с длительностью жизни, хемостатиком и лекарственной устойчивостью клеток хронического лимфолейкоза. Семейство белков FOXO рассматривают, как опухолевые супрессоры, повышающих экспрессию в клетках супероксиддисмутазы-2, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина-3 и -5, активность натуральных киллеров. При хроническом лимфолейкозе снижена активность белка FOXO3a, что существенно повышает выживаемость клеток. **Заключение.** В связи с данными об изменении редокс-статуса разрабатываются фармакологические агенты, способные вызвать накопление активных форм кислорода и истощать резервы антиоксидантной защиты в опухолевых клетках за счет деградации эритроидного ядерного фактора-2, активации НАДФН-хинон оксидоредуктазы-1, прямой индукции образования активных форм кислорода и других механизмов, что открывает новые возможности применения молекулярно-таргетных терапевтических подходов при хроническом лимфолейкозе, основанных на регуляции редокс-статуса опухолевых клеток.

**Ключевые слова:** редокс-статус, окислительный стресс, патогенез, хронический лимфолейкоз.

**Для ссылки:** Осиков М.В., Коробкин Е.А., Федосов А.А., Синеглазова А.В. Роль изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфолейкоза // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.65-71. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).65-71.

## ROLE OF REDOX STATUS CHANGES IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

**OSIKOV MIKHAIL V.**, ORCID ID: 0000-0001-6487-9083, Scopus Author ID: 16040195100, Resercher ID: DWQ-4192-2022, RSCI Author ID: 156113, D. Med. Sci., Professor, Head of Pathophysiology Department, South State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Russia. 64 Vorovsky St., Head of scientific department in Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia, 454048, 70 Vorovsky St., e-mail: prof.osikov@yandex.ru

**KOROBKIN EGOR A.**, ORCID ID: 0000-0001-7241-1325, Resercher ID: HZK-1427-2023, RSCI AuthorID: 1193419, Assistant Professor of Pathophysiology Department, South State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Russia. 64 Vorovsky St., Hematologist in Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia, 454048, 70

Vorovsky St., e-mail: doktore77@yandex.ru

**FEDOSOV ALEKSEY A.**, ORCID ID: 0000-0003-2224-5175, RSCI Author ID: 649871, C. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, e-mail: fedosov.76@mail.ru

**SINEGLAZOVA ALBINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; Scopus Author ID: 55001894700, RSCI Author ID: 629346, D. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Chronic lymphocytic leukemia is a hemoblastosis of CD5+ B lymphocytes characterized by lymphocytosis and damages to lymphatic organs and occurring in the older age group. Its etiology and pathogenesis have not been fully understood as of today. Oxidative stress is an important factor in the regulating the hemostasis of hemopoietic stem cells and in activating intracellular survival signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia cells. **Aim.** This study is aimed at analyzing the current data on the role of redox status changes in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. **Materials and Methods.** We reviewed relevant studies published in 2018-2023 and research articles collected in scientific electronic bibliographic databases PubMed and Social Sciences Citation Index, dealing with the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the role of free-radical oxidation processes in it. **Results and Discussion.** In chronic lymphocytic leukemia, oxidative stress with a systemic excess of reactive oxygen species, an imbalance in the effectiveness of antioxidant defense is caused mainly by activation of oxidative phosphorylation in mitochondria, low levels of NADPH-oxidase type 2, increased expression of hemoxygenase-1, glutathione peroxidase and glutathione recycling enzymes, superoxide dismutase-2, thioredoxins, and decreased expression of catalase. Oxidative stress subsequences in the chronic lymphocytic leukemia cells include the activation of transcription factors related to erythroid nuclear factor, nuclear kappa B factor, and FOXO family transcription factors. One of the mechanisms of resistance to drug therapy and oxidative stress of chronic lymphocytic leukemia cells is the intracellular signaling pathway dependent on erythroid nuclear factor-2, due to the activation of expression in cells of superoxide dismutase-2, catalase, glutathione peroxidase, peroxiredoxin-3 and -5, heme oxygenase-1, thioredoxin-1 and -2, reduced glutathione, natural killer cell activity, which is associated with lifespan, chemotaxis, proliferation and survival. FOXO family proteins are believed to suppress carcinogenesis. FOXO3a increases the expression of superoxide dismutase-2, catalase, glutathione peroxidase, peroxiredoxin-3 and -5, and the activity of natural killer cells, which promotes the survival of tumor cells. **Conclusion.** The development of new targeted pharmacological agents that are capable of accumulating reactive oxygen species and reducing antioxidant protection due to the degradation of erythroid nuclear factor-2 and activation of NADPH-quinone oxidoreductase-1 is underway, which modernizes the therapy of chronic lymphocytic leukemia.

**Keywords:** redox status, oxidative stress, pathogenesis, chronic lymphocytic leukemia.

**For reference:** Osikov MV, Korobkin EA, Fedosov AA, Sineglazova AV. Role of redox status changes in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 65-71.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).65-71.

**Введение.** Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это В-клеточная опухоль, возникающая в результате разрастания одного CD5+ В-лимфоцита, проявляется значительным лимфоцитозом ( $\geq 5 \times 10^9$ /л моноклональных В-лимфоцитов), поражением лимфатических узлов, селезенки, костного мозга. Клинические последствия такого клонального роста разнообразны: некоторые пациенты умирают в течение 2-3 лет после постановки диагноза, другие живут десятилетиями, что обусловлено факторами, присущими лейкоэмической В-клетке (генетические и эпигенетические изменения) и факторами, внешними по отношению к лейкоэмической клетке (активация сигнальных путей в тканевом микроокружении) [1]. В РФ заболеваемость ХЛЛ в 2017 г. составила 2,95 случая, в 2018 г. — 2,94 на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [2].

Этиология и патогенез ХЛЛ остаются недостаточными изученными. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили, что для возникновения ХЛЛ имеют значение около 45 локусов: в активных промоторах или энхансерах, модифицирующих сайты связывания факторов транскрипции (FOX, NFAT и TCF/LEF) и экспрессию более 30 генов [3]. Мета-анализ GWAS выявил 31 однонуклеотидный полиморфизм (SNP), связанный с риском ХЛЛ. Сильные

ассоциации обнаружены для SNP, расположенных в локусе GRAMD1B (11q24.1) (транспортер, опосредующий неvesикулярный транспорт холестерина), IRF8 (фактор транскрипции, регулирующий опосредованную BAFF активацию, выживаемость В-клеток) и др. В патогенезе ХЛЛ имеют значение повреждение ДНК, изменения генома, процессинга РНК и рибосом, клеточного цикла и регулируемой клеточной гибели, внутриклеточных сигнальных путей, включая BCR, Vcl-2, NOTCH1, NF-кВ и др. [4]. Начальные онкогенные события происходят уже на уровне гемопоэтических стволовых клеток человека, которые в ходе многоступенчатого канцерогенеза дают начало клону клеток ХЛЛ. Одним из факторов, вызывающим активацию внутриклеточных сигнальных путей выживания при ХЛЛ, как и при других лейкозах, является окислительный стресс — изменение клеточной среды под влиянием патологических факторов вследствие дисбаланса между системами генерации активных форм кислорода (АФК) и азота и системами антиоксидантной защиты [5]. Сведения о конкретных механизмах развития окислительного стресса, его участия в патогенезе ХЛЛ зачастую противоречивы и не систематизированы, а разработка и обоснование с патогенетических позиций применения фармакологических агентов, влияющих на редокс-статус в клетках ХЛЛ, может быть востребовано в клинических условиях.

**Цель исследования** – провести анализ современных данных о роли изменений процессов свободно-радикального окисления в механизмах возникновения, развития, прогрессирования хронического лимфолейкоза в источниках литературы, индексируемых в РИНЦ, Pubmed, Medline, преимущественно с 2018 по 2023 гг.

**Материалы и методы:** Проведен обзор опубликованных актуальных данных, в источниках литературы, индексируемых в РИНЦ, Pubmed, Medline, преимущественно с 2018 по 2023 гг., о роли изменений процессов свободно-радикального окисления в механизмах возникновения, развития, прогрессирования хронического лимфолейкоза.

**Результаты и их обсуждение.** Последние исследования показали, что изменения редокс-статуса могут участвовать в возникновении, способствовать развитию, тесно связаны с лечением и прогнозом лейкемии. АФК и окислительный стресс совместно с фосфорилированием белков поддерживают злокачественный фенотип клеток при ХЛЛ [6]. АФК включают кислородсодержащие радикалы,

такие как супероксиданион ( $O_2^{\bullet-}$ ), гидроксильный ( $OH^{\bullet}$ ), гидропероксильный радикал ( $OOH^{\bullet}$ ), а также нерадикальные формы, такие как перекись водорода и синглетный кислород. Реактогенными являются и активные формы азота: оксид азота ( $NO^{\bullet}$ ) и пероксинитрит ( $ONOO^-$ ). Основные продуценты АФК и ферменты антиокислительной защиты достаточно хорошо изучены (рис. 1). Большая часть АФК производится ферментами митохондриальной дыхательной цепи, комплексом NADPH-оксидазы, ферментами эндоплазматической сети и пероксисом. Ферментные антиоксидантные системы включают супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу (ГПО) и сопряженные с ней глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, а также гемоксигеназу-1 (HO-1), тиоредоксины, тиоредоксинредуктазу и др. [7]. Субстратом для СОД выступает  $O_2^{\bullet-}$  и она представлена в виде трех изоформ: внутриклеточной СОД-1, или Cu/Zn-СОД, митохондриальной СОД-2, или Mn-СОД, а также СОД-3, или экстрацеллюлярной.

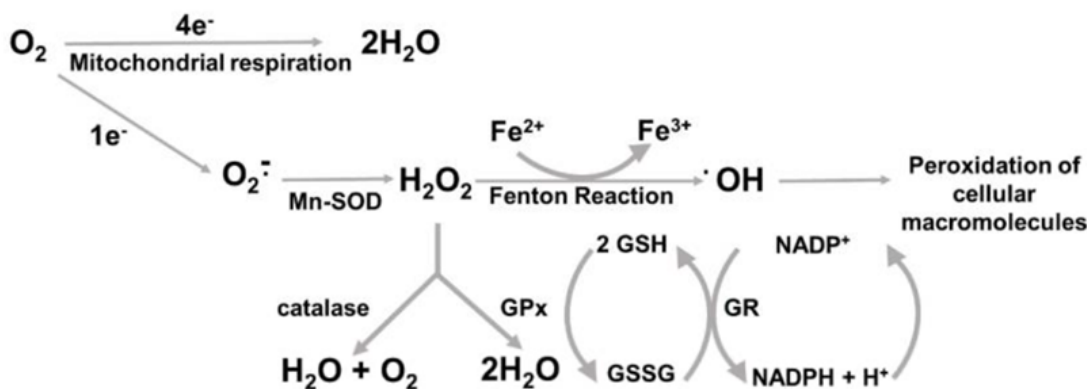


Рис. 1. Основные источники АФК и ферменты АОЗ. По [6].  
Fig. 1. Main sources of ROS and AOP enzymes. According to [6].

АФК, образующиеся в результате метаболизма и обычно считающиеся патогенными из-за их реактивности по отношению к белкам, липидам и ДНК, в настоящее время рассматриваются в качестве важнейших факторов клеточной сигнализации и метаболизма в физиологических и патологических условиях [8]. АФК участвуют в выживании, пролиферации, гибели клеток, тем самым поддерживая внутриклеточный гомеостаз. При окислительном стрессе происходит активация транскрипционных факторов, включая NF-κB, ядерный дыхательный фактор-1 (Nrf-1), Nrf-2 (фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором), протеин-1 (AP-1), p53, гипоксия-индуцируемый фактор-1α (HIF-1α), γ-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR-γ), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), митоген-активированную протеинкиназу (МАРК), трансдуктор сигнала и активатора транскрипции-3 (STAT-3), STAT-5 и др. Активация связанных с окислительным стрессом транскрипционных факторов может влиять на экспрессию более 500 различных генов, включая факторы роста, их сиг-

нальные пути, воспалительные цитокины, хемокины, регуляторы клеточного цикла, противовоспалительные молекулы и т.д.

Окислительный стресс является важным фактором регуляции гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Принято считать, что ГСК очень чувствительны к изменениям уровня АФК, поскольку их жизнедеятельность протекает в отличие от других клеток организма в закрытой среде с низким окислительным потенциалом [9]. Концентрация АФК определяет их эффекты на ГСК: низкие уровни АФК поддерживают ГСК в фазе покоя за счет регуляции активности молекул адгезии в гемопоэтической микросреде; умеренные концентрации АФК активируют пролиферацию ГСК за счет регуляции активности компонентов клеточного цикла; высокие уровни АФК повреждают белки, нуклеопротеины, липиды, нарушают метаболический статус, ускоряют старение и индуцируют гибель ГСК [9]. Избыточная генерация АФК в опухолевых клетках лежит в основе опухолевой прогрессии, может повреждать структуру и нарушать функцию практиче-

ски всех биомолекул [10]. В связи с последним фактом, в опухолевых клетках повышено содержание антиоксидантных ферментов для защиты от повреждающего действия АФК [11]. Роль окислительного стресса в канцерогенезе включает регуляцию сигнальных путей пролиферации и апоптоза и как следствие выживания и избыточного накопления опухолевых клеток; участие в индукции и поддержании хронического воспалительного процесса, воспалительной микросреды опухоли и локальной и системной иммуносупрессии; обеспечение межклеточной и внутриклеточной коммуникации продуктами окислительного стресса; повышение генетической нестабильности путем разрушения ДНК и гистонов и др. факторы [12,13].

При ХЛЛ зафиксирован окислительный стресс с системным избытком АФК, дисбалансом антиоксидантов и эффективности антиоксидантной защиты [11]. Особенности генерации АФК в клетках ХЛЛ является низкий уровень НАДФН-оксидазы 2 типа, в частности ее каталитической субъединицы *gp91phox*, а основными источниками АФК выступают митохондрии с высоким уровнем окислительного фосфорилирования [14]. Избыточное окислительное фосфорилирование в митохондриях в условиях метаболической перестройки с угнетением гликолиза (в отличие от большинства злокачественных клеток) рассматривается как важнейший процесс выживания и самообновления клеток ХЛЛ [15]. Данные об активности антиоксидантных факторов в клетках ХЛЛ являются неоднозначными, но большинство авторов констатируют повышение экспрессии гемоксигеназы-1, ферментов, обеспечивающих биосинтез и рециркуляцию глутатиона, СОД-2, ферментов системы тиоредоксина и снижение экспрессии каталазы [16]. Повышение экспрессии антиоксидантного фермента гемоксигеназы-1 способствует митохондриогенезу, приводит к активации дыхания и генерации АФК в митохондриях, создавая таким образом порочный круг. Другой митохондриальный путь, связанный с генерацией АФК при ХЛЛ, – это метаболизм жирных кислот. STAT3 повышает уровень липопротеиновой липазы, нарушая метаболизм жирных кислот в клетках ХЛЛ, а затем производство АФК в митохондриях [16].

Изменение активности компонентов антиоксидантной защиты в клетках ХЛЛ происходит, как следствие активации транскрипционных факторов, включая Nrf-2, NF-κB, FOXO, Nrf-2 – ключевой фактор транскрипции, состоящий из семи консервативных доменов, который в ответ на окислительный стресс вызывает экспрессию ряда белков, участвующих в антиоксидантной защите [17]. Nrf-2-зависимый стресс-реактивный внутриклеточный путь сигнализации активирует в клетках ХЛЛ экспрессию генов HO-1, каталазы, ГПО и СОД, преобразует активность антиоксидантной защиты за счёт окислительного стресса и фосфорилирования [18]. При ХЛЛ и многих других опухолях наблюдается гиперэкспрессия Nrf-2, что является одним из механизмов устойчивости опухолевых клеток к окис-

лительному стрессу и противоопухолевой терапии, а применение агентов, блокирующих Nrf-2-зависимую сигнализацию, оказывает цитотоксическое действие [18]. В частности, активация Nrf-2 в ответ на генерацию АФК в митохондриях увеличивает синтез восстановленного глутатиона, гемоксигеназы-1 и биогенез митохондрий, поврежденных при окислительном стрессе, восстанавливая таким образом энергетический метаболизм [19].

Экспрессия Nrf-2 в норме регулируется не только редокс-статусом клетки, но и посттрансляционными модификациями, включая фосфорилирование, белок-белковые взаимодействия, эффекты микроРНК [20]. Связь Nrf-2 с адаптерным белком Keap1 обеспечивает протеасомную деградацию Nrf-2 путем взаимодействия с лигазой Cullin3 (Cul3), запуск транскрипции генов антиоксидантной защиты обеспечивает свободная от Keap1 Nrf-2 пути взаимодействия с областью генома ARE (элементы антиоксидантного ответа) [21]. Keap1 подвергается конформации и высвобождает Nrf-2 при окислительном стрессе за счет взаимодействия АФК с цистеиновыми остатками. Протеины p21 и p62 напрямую взаимодействуют с Keap1 и освобождают Nrf-2 [22]. Фосфорилирование отдельных доменов Nrf-2 протеинкиназами (PKC, киназу-3-гликогенсинтазы (GSK3), AMP-киназу, циклин-зависимую киназу 5 (CDK5) и др.) вызывает диссоциацию комплекса Nrf-2/ Keap1. При ХЛЛ гиперактивация Nrf-2 во многом обусловлена изменением активности PKC и GSK3, причем, первая киназа влияет по принципу положительной обратной связи, вызывая диссоциацию комплекса Nrf-2/ Keap1, а вторая – отрицательной, способствуя взаимодействию с лигазой Cullin3, что приводит к KEAP1-независимой протеасомной деградации Nrf2 [17,23,24]. Вышеперечисленное позволяет рассматривать PKC и GSK3 как потенциальные терапевтические мишени при ХЛЛ, регулирующие транскрипционную активность генов антиоксидантной защиты при окислительном стрессе.

NF-κB – плейотропный транскрипционный фактор, связанный с воспалением, иммунным ответом, ростом и выживанием клеток, апоптозом и канцерогенезом, в т.ч. повышающий экспрессию генов СОД-2, гемоксигеназы-1, тиоредоксин-1 и тиоредоксин-2 [6]. В опухолевых клетках при ХЛЛ экспрессия и активность NF-κB всегда повышены, что обеспечивает их выживаемость и пролиферацию [25]. Разновидность NF-κB1 состоит из димерного комплекса p65/p50 и участвует в канонических сигнальных внутриклеточных каскадах, NF-κB2 – из RelB/p52 и неканонических соответственно [26]. NF-κB1 связан с ингибитором NF-κB (IκBα), который при активации димера p65/p50 в условиях воздействия на клетку цитокинов, лигандов TLR, BCR и Т-клеточных рецепторов подвергается фосфорилированию и убиквитин-зависимой деградации. Неканонический путь с участием NF-κB2 опосредован лимфотоксин-рецептором-β (LTβR), CD40 и рецептором В-клеточного фактора (BAFF-R), запускается фосфорилированием и активацией киназы IκB и p100

– предшественника p53. Окислительный стресс в дополнение к фосфорилированию является фактором регуляции активности NF-κB и зависимых внутриклеточных сигнальных путей при канцерогенезе [27]. АФК напрямую окисляют остатки цистеина Cys62 в p53, препятствуя ее связи с ДНК, или опосредованно через комплекс киназы IκB (IKK). В зависимости от концентрации АФК активность IKK может снижаться или повышаться за счет окисления Cys179 при избытке АФК или Cys54 и Cys347 соответственно. Кроме того, активация NF-κB АФК может быть опосредована фосфорилированием без протеасомной деградации IκBα.

Полагают, что аномальная активация канонического и неканонического путей активации NF-κB с соответствующими транскрипционными факторами имеют значение в возникновении опухолей из В-клеток [28]. При ХЛЛ повышение активности генов-мишеней NF-κB, обусловленных как канонической, так и не канонической активацией NF-κB, ассоциировано с длительностью жизни, пролиферацией, хемотаксисом и лекарственной устойчивостью клеток ХЛЛ [25]. Активация NF-κB при ХЛЛ опосредована Toll-подобными рецепторами (TLR), CD40, BAFF-R, антигеном созревания В-клеток (BCMA), трансмембранным активатором и интерактором циклофилина (TACI) при участии протеинкиназы Брутона и др. факторов [29]. Большинство исследований о роли NF-κB в канцерогенезе показывают его значение в экспрессии провоспалительных цитокинов и антиапоптотических молекул, кроме этого, выявлено перекрестное взаимодействие путей внутриклеточной сигнализации, зависимых от NF-κB и Nrf-2, способствуя экспрессии гемоксигеназы-1 и NADPH-хиноноксидоредуктазы [30].

Семейство белков FOXO включают четыре изоформы (FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXO6), участвующие в дифференцировке клеток, остановке клеточного цикла, старении и апоптозе, антиоксидантной защите [31,32]. Результаты исследований в условиях *in vitro* и *in vivo* позволяют рассматривать FOXO как опухолевые супрессоры, в т.ч. при гемобластозах [33]. При окислительном стрессе и невысокой концентрации АФК FOXO за счет посттрансляционных изменений (фосфорилирования) повышают экспрессию в клетках ферментов антиоксидантной защиты СОД-2, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина-3 и пероксиредоксина-5 [34]. Избыточное содержание АФК в клетке нарушает функцию FOXO и подавляет ее транскрипционную активность. Ацетилирование FOXO при окислительном стрессе по остаткам лизина, а также убиквитинирование ослабляет связывание FOXO с ДНК. Кроме этого, противоопухолевая активность FOXO реализуется за счет подавления лиганда контрольной точки гибели-1 (PD-L1) и активации NK-клеток [35]. Активность белков семейства FOXO снижена при многих злокачественных опухолях, при ХЛЛ это особенно отмечено для FOXO3а, что существенно повышает выживаемость клеток ХЛЛ [36]. Несмотря на ингибирование FOXO3а в клетках ХЛЛ содержание в них СОД-2 не снижает-

ся, а даже выше, чем в нормальных В-лимфоцитах, что связано с активацией других транскрипционных факторов. При этом, активность каталазы в клетках ХЛЛ существенно снижена и определяет высокую концентрацию перекиси водорода, что может иметь значение в активации сигнальных путей выживания опухолевых клеток при ХЛЛ, например PI3K/AKT/mTOR [37].

Установленная патогенетическая роль окислительного стресса при ХЛЛ ставит вопрос о возможности применения молекулярно-таргетной терапии, ориентированной на АФК. В настоящее время позиция повсеместного, в том числе при злокачественных опухолях, применения антиоксидантов утратила свое значение, более того неконтрольное применение витаминов С и Е, β-каротина и селена, N-ацетилцистеина и др. может иметь даже пагубные последствия для организма [38,39,40]. Полагают, что применение антиоксидантов ограничивает регуляторную роль АФК в клеточных процессах, зачастую поддерживая канцерогенез или предотвращая гибель опухолевых клеток [41,42]. В тоже время, в опухолевых клетках, как одно из проявлений аллостаза, наблюдается изменение редокс-статуса, обеспечивающее жизнедеятельность опухолевых клеток, их безудержный рост, пролиферацию, отмену апоптоза, устойчивость к противоопухолевой терапии эндогенным факторам противоопухолевой защиты, эволюцию злокачественной опухоли в целом [43,44]. В связи с этим, в настоящее время внимание сосредоточено на новых фармакологических агентах, способных вызвать накопление АФК в опухолевых клетках и истощение в них резервов системы антиоксидантной защиты. В частности, внимания заслуживают агенты (брусатол, галофугинон, К67), вызывающие деградацию Nrf-2, тем самым повышая чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии [43,44]. Противоопухолевый препарат митомицин С, применяемый в клинических условиях, использует NRF2-зависимые клеточные продукты для повышения своей биоактивности [45].

При ХЛЛ возможно применение нескольких соединений, способных вызывать гибель опухолевых клеток, подавляя антиоксидантную защиту за счет избыточного накопления АФК, истощения антиоксидантных ферментов. В частности, эллаговая кислота, а также митохондриотропный агент акадетин, индуцирующий образование АФК, 2-метоксиэстрадиол и β-фенилэтилизотиоцианат, ингибирующие СОД и снижающие уровень восстановленного глутатиона соответственно [46]. Представляют интерес при ХЛЛ производные оридонина, которые действуют как прооксиданты при активации НАДФН-хиноноксидоредуктазы-1 [30]. Ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб в настоящее время используется при лечении ХЛЛ, вызывает выработку АФК механизмами, которые еще полностью не изучены, что приводит к ингибированию фосфатаз, включая регуляторы сигнализации В-клеточных рецепторов SHP-1 и SHIP1. Венетоклак вызывает диссоциацию комплекса Nrf-2/Keap-1, убиквитинирование и протеасомную деградацию Nrf-2, что способствует

срыву антиоксидантной защиты клеток ХЛЛ и др. гемобластозов [47].

**Заключение.** Таким образом, окислительный стресс является важным фактором регуляции гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток, активации внутриклеточных сигнальных путей и при ХЛЛ выступает в роли нового ключевого механизма, поддерживающего выживание и пролиферацию опухолевых В-клеток. Проведенный анализ литературных источников позволил выявить новые данные о механизмах окислительного стресса, особенностях избыточной генерации АФК и дисбалансе факторов антиоксидантной защиты в клетках ХЛЛ в отличие от других опухолей: преимущественную активацию окислительного фосфорилирования в митохондриях, низкий уровень НАДФН-оксидазы 2 типа, повышение экспрессии гемоксигеназы-1, глутатионпероксидазы и ферментов рециркуляции глутатиона, супероксиддисмутазы-2, тиоредоксина и снижение экспрессии каталазы. Впервые обобщены данные о последствиях окислительного стресса в клетках ХЛЛ, включающих активацию транскрипционных факторов Nrf-2, NF-κB, FOXO. Nrf-2-зависимый стресс-реактивный внутриклеточный путь сигнализации активирует в клетках ХЛЛ экспрессию генов гемоксигеназы-1, каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона, что является одним из механизмов устойчивости опухолевых клеток к окислительному стрессу и противоопухолевой терапии, восстановления энергетического метаболизма. NF-κB повышает экспрессию в клетках ХЛЛ супероксиддисмутазы-2, гемоксигеназы-1, тиоредоксина-1 и -2, что обеспечивает их выживаемость и пролиферацию, ассоциировано с длительностью жизни, хемотаксисом и лекарственной устойчивостью клеток ХЛЛ. Семейство белков FOXO рассматривают, как опухолевые супрессоры, повышающих экспрессию в клетках супероксиддисмутазы-2, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина-3 и -5, активность НК-клеток. При ХЛЛ снижена активность FOXO3a, что существенно повышает выживаемость клеток. Представленные сведения об участии окислительного стресса в регуляции активности транскрипционных факторов при ХЛЛ являются предпосылкой проведения исследований для более точного определения роли окислительного стресса в патогенезе ХЛЛ. В связи с данными об изменении редокс-статуса разрабатываются фармакологические агенты, способные вызвать накопление АФК и истощать резервы антиоксидантной защиты в опухолевых клетках за счет деградации Nrf-2, активации НАДФН-хинон оксидоредуктазы-1, прямой индукции образования АФК и др. механизмов, что открывает новые возможности применения молекулярно-таргетных терапевтических подходов при ХЛЛ, основанных на регуляции редокс-статуса опухолевых клеток.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic Lymphocytic Leukemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 Feb 1;11(2):a035220. DOI: 10.1101/cshperspect.a035220
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // М-во здравоохранения Российской Федерации, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». – Москва: Коллектив авторов, 2021. – 252 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'); MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIС radiologii» [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality); National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moskva: Kollektiv avtorov [Moscow: Collective authors]. 2021; 252 p.(In Russ.).]
3. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. Haematologica. 2020 Sep 1;105(9):2205-2217. DOI: 10.3324/haematol.2019.236000
4. Kikushige Y. Pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia and human B1 cell development. Int J Hematol. 2020 May;111(5):634-641. DOI: 10.1007/s12185-019-02788-7
5. D'Arena G, Seneca E, Migliaccio I, et al. Oxidative stress in chronic lymphocytic leukemia: still a matter of debate. Leuk Lymphoma. 2019 Apr;60(4):867-875. DOI: 10.1080/10428194.2018.1509317
6. Pagano MA, Frezzato F, Visentin A, et al. Protein Phosphorylation and Redox Status: An as Yet Elusive Dyad in Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancers (Basel). 2022 Oct 6;14(19):4881. DOI: 10.3390/cancers14194881
7. Ryter SW. Heme Oxygenase-1: An Anti-Inflammatory Effector in Cardiovascular, Lung, and Related Metabolic Disorders. Antioxidants (Basel). 2022 Mar 15;11(3):555. DOI: 10.3390/antiox11030555
8. Rampon C, Vriz S. Hydrogen Peroxide Signaling in Physiology and Pathology. Antioxidants (Basel). 2023 Mar 7;12(3):661. DOI: 10.3390/antiox12030661
9. Romo-González M, Ijurko C, Hernández-Hernández Á. Reactive Oxygen Species and Metabolism in Leukemia: A Dangerous Liaison. Front Immunol. 2022 Jun 9;13:889875. DOI: 10.3389/fimmu.2022.889875
10. Cheung EC, Vousden KH. The role of ROS in tumour development and progression. Nat Rev Cancer. 2022 May;22(5):280-297. DOI: 10.1038/s41568-021-00435-0
11. Tang Y, Zhang Z, Chen Y, et al. Metabolic Adaptation-Mediated Cancer Survival and Progression in Oxidative Stress. Antioxidants (Basel). 2022 Jul 5;11(7):1324. DOI: 10.3390/antiox11071324
12. Wen Y, Zhu Y, Zhang C, et al. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. Front Pharmacol. 2022 Oct 14;13:1040163. DOI: 10.3389/fphar.2022.1040163
13. Akhiani AA, Martner A. Role of Phosphoinositide 3-Kinase in Regulation of NOX-Derived Reactive Oxygen Species in Cancer. Antioxidants (Basel). 2022 Dec 28;12(1):67. DOI: 10.3390/antiox12010067
14. Darwiche W, Gomila C, Ouled-Haddou H, et al. Ascorbic acid (vitamin C) synergistically enhances the therapeutic

- effect of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020 Oct 28;39(1):228. DOI: 10.1186/s13046-020-01738-0
15. Stergiou IE, Kapsogeorgou EK. Autophagy and Metabolism in Normal and Malignant Hematopoiesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 9;22(16):8540. DOI: 10.3390/ijms22168540
  16. Kiening M, Lange N. A Recap of Heme Metabolism towards Understanding Protoporphyrin IX Selectivity in Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 19;23(14):7974. DOI: 10.3390/ijms23147974
  17. Lin DW, Hsu YC, Chang CC, et al. Insights into the Molecular Mechanisms of NRF2 in Kidney Injury and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 23;24(7):6053. DOI: 10.3390/ijms24076053
  18. Wang R, Liang L, Matsumoto M, et al. Reactive Oxygen Species and NRF2 Signaling, Friends or Foes in Cancer? *Biomolecules.* 2023 Feb 11;13(2):353. DOI: 10.3390/biom13020353
  19. Zhang Y, Mao H, Li Y, et al.  $\beta$ -Cryptoxanthin Maintains Mitochondrial Function by Promoting NRF2 Nuclear Translocation to Inhibit Oxidative Stress-Induced Senescence in HK-2 Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 14;24(4):3851. DOI: 10.3390/ijms24043851
  20. Padmavathi G, Ramkumar KM. MicroRNA mediated regulation of the major redox homeostasis switch, Nrf2, and its impact on oxidative stress-induced ischemic/reperfusion injury. *Arch Biochem Biophys.* 2021 Feb 15;698:108725. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108725
  21. Wang Y, Liao J, Luo Y, et al. Berberine Alleviates Doxorubicin-Induced Myocardial Injury and Fibrosis by Eliminating Oxidative Stress and Mitochondrial Damage via Promoting Nrf-2 Pathway Activation. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 7;24(4):3257. DOI: 10.3390/ijms24043257
  22. McCord JM, Gao B, Hybertson BM. The Complex Genetic and Epigenetic Regulation of the Nrf2 Pathways: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2023 Feb 3;12(2):366. DOI: 10.3390/antiox12020366
  23. Nasimian A, Al Ashiri L, Ahmed M, et al. A Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sensitivity Prediction Model Identifies AXL Dependency in Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 14;24(4):3830. DOI: 10.3390/ijms24043830
  24. Martelli AM, Paganelli F, Evangelisti C, et al. Pathobiology and Therapeutic Relevance of GSK-3 in Chronic Hematological Malignancies. *Cells.* 2022 May 31;11(11):1812. DOI: 10.3390/cells11111812
  25. Catapano R, Sepe L, Toscano E, et al. Biological relevance of ZNF224 expression in chronic lymphocytic leukemia and its implication IN NF- $\kappa$ B pathway regulation. *Front Mol Biosci.* 2022 Nov 9;9:1010984. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1010984
  26. Rastogi S, Aldosary S, Saeedan AS, et al. NF- $\kappa$ B mediated regulation of tumor cell proliferation in hypoxic microenvironment. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 20;14:1108915. DOI: 10.3389/fphar.2023.1108915
  27. Deka K, Li Y. Transcriptional Regulation during Aberrant Activation of NF- $\kappa$ B Signalling in Cancer. *Cells.* 2023 Mar 2;12(5):788. DOI: 10.3390/cells12050788
  28. Pasqualucci L, Klein U. NF- $\kappa$ B Mutations in Germinal Center B-Cell Lymphomas: Relation to NF- $\kappa$ B Function in Normal B Cells. *Biomedicines.* 2022 Oct 1;10(10):2450. DOI: 10.3390/biomedicines10102450
  29. Guo Y, Pei H, Lu B, et al. Aberrantly expressed Wnt5a in nurse-like cells drives resistance to Venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Cell Death Discov.* 2022 Feb 24;8(1):82. DOI: 10.1038/s41420-022-00884-y
  30. Sanchez-Lopez E, Ghia EM, Antonucci L, et al. NF- $\kappa$ B-p62-NRF2 survival signaling is associated with high ROR1 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Cell Death Differ.* 2020 Jul;27(7):2206-2216. DOI: 10.1038/s41418-020-0496-1
  31. Gui T, Burgering BMT. FOXOs: masters of the equilibrium. *FEBS J.* 2022 Dec;289(24):7918-7939. DOI: 10.1111/febs.16221
  32. Donlon TA, Morris BJ, Masaki KH, et al. FOXO3, a Resilience Gene: Impact on Lifespan, Healthspan, and Deathspan. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022 Aug 12;77(8):1479-1484. DOI: 10.1093/gerona/glac132
  33. Manoharan S, Vedagiri H, Perumal E. Potent FOXO3a Activators from Biologically Active Compound Library for Cancer Therapeutics: An in silico Approach. *Appl Biochem Biotechnol.* 2023 Apr 5. DOI: 10.1007/s12010-023-04470-5
  34. Bernardo VS, Torres FF, da Silva DGH. FoxO3 and oxidative stress: a multifaceted role in cellular adaptation. *J Mol Med (Berl).* 2023 Feb;101(1-2):83-99. DOI: 10.1007/s00109-022-02281-5
  35. Chung YM, Tsai WB, Khan PP, et al. FOXO3-dependent suppression of PD-L1 promotes anticancer immune responses via activation of natural killer cells. *Am J Cancer Res.* 2022 Mar 15;12(3):1241-1263.
  36. Liu Y, Ao X, Jia Y, et al. The FOXO family of transcription factors: key molecular players in gastric cancer. *J Mol Med (Berl).* 2022 Jul;100(7):997-1015. DOI: 10.1007/s00109-022-02219-x
  37. Maiti GP, Sinha S, Mahmud H, et al. SIRT3 overexpression and epigenetic silencing of catalase regulate ROS accumulation in CLL cells activating AXL signaling axis. *Blood Cancer J.* 2021 May 17;11(5):93. DOI: 10.1038/s41408-021-00484-6
  38. Marino P, Pepe G, Basilicata MG, et al. Potential Role of Natural Antioxidant Products in Oncological Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023 Mar 12;12(3):704. DOI: 10.3390/antiox12030704
  39. Kashif M, Yao H, Schmidt S, et al. ROS-lowering doses of vitamins C and A accelerate malignant melanoma metastasis. *Redox Biol.* 2023 Apr;60:102619. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102619
  40. Didier AJ, Stiene J, Fang L, et al. Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E. *Antioxidants (Basel).* 2023 Mar 3;12(3):632. DOI: 10.3390/antiox12030632
  41. Loreto Palacio P, Godoy JR, Aktas O, Hanschmann EM. Changing Perspectives from Oxidative Stress to Redox Signaling-Extracellular Redox Control in Translational Medicine. *Antioxidants (Basel).* 2022 Jun 16;11(6):1181. DOI: 10.3390/antiox11061181
  42. Szanto I. NADPH Oxidase 4 (NOX4) in Cancer: Linking Redox Signals to Oncogenic Metabolic Adaptation. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28;23(5):2702. DOI: 10.3390/ijms23052702
  43. Baird L, Kensler TW, Yamamoto M. Novel NRF2-activated cancer treatments utilizing synthetic lethality. *IUBMB Life.* 2022 Dec;74(12):1209-1231. DOI: 10.1002/iub.2680
  44. Crisman E, Duarte P, Dauden E, et al. KEAP1-NRF2 protein-protein interaction inhibitors: Design, pharmacological properties and therapeutic potential. *Med Res Rev.* 2023 Jan;43(1):237-287. DOI: 10.1002/med.21925
  45. Baird L, Yamamoto M. NRF2-Dependent Bioactivation of Mitomycin C as a Novel Strategy To Target KEAP1-NRF2 Pathway Activation in Human Cancer. *Mol Cell Biol.* 2021 Jan 25;41(2):e00473-20. DOI: 10.1128/MCB.00473-20
  46. Salimi A, Baghal E, Ghobadi H, et al. Mitochondrial, lysosomal and DNA damages induced by acrylamide attenuate by ellagic acid in human lymphocyte. *PLoS One.* 2021 Feb 26;16(2):e0247776. DOI: 10.1371/journal.pone.0247776
  47. Hu X, Li L, Nkwocha J, et al. Synergistic Interactions between the Hypomethylating Agent Thio-Deoxycytidine and Venetoclax in Myelodysplastic Syndrome Cells. *Hematol Rep.* 2023 Feb 2;15(1):91-100. DOI: 10.3390/hematolrep15010010