



© Д.Ш. Полатова^{1,2}, М.С. Гильдиева³, А.Ю. Мадаминов², А.В. Савкин²,
 А.И. Нуржабов², Н.К. Асамединов², Д.А. Ибрагимова², С.К. Насиров⁴

Роль хромосомной транслокации при формировании экстраординарного онкогена

¹Республиканский центр детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии, Ташкент,
Республика Узбекистан,

²Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии,
Ташкент, Республика Узбекистан

⁴Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

© Djamila Sh. Polatova^{1,2}, Margarita S. Gildiyeva³, Akhmad Yu. Madaminov², Aleksandr V. Savkin²,
 Abbos I. Nurzhabov², Nuriddin K. Asamedinov², Dilorom A. Ibragimova², Saidrasul K. Nasirov⁴

The role of chromosomal translocation in the formation of an extraordinary oncogene

¹Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Tashkent, the Republic
of Uzbekistan

²Tashkent State Dental Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, the Republic
of Uzbekistan

⁴Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

При диагностике острых лейкозов, некоторых видов лимфом и солидных опухолей своевременное выявление структурных изменений хромосом в опухолевых клетках имеет большое значение для адекватной прогностической оценки и выбора эффективного варианта лечения. В геноме человека двухцепочечные разрывы ДНК (DSB) нередко возникают при функциональных рекомбинациях и в результате действия различных мутагенных факторов. Нарушение транспорта DSB и взаимодействия со специализированными участками репарационной активности HDR (homology-directed repair, гомологичная репарация) может приводить к номологическому соединению концов хромосом. Подобное абберантное восстановление поврежденных кластеров генома приводит к образованию хромосомных транслокаций. Кроме того, нарушение регуляторной способности критических генов, активирующих рекомбинацию (RAG, recombination activating gene) и деаминазы, индуцированной активацией (AID, activation-induced deaminase), может привести к образованию локусов с хрупкими сегментами хроматина и, тем самым, к повышению вероятности аномальной перестройки хромосом. В настоящее время установлено большое количество возникающих с той или иной частотой хромосомных aberrаций, ассоциированных с определенным вариантом опухоли. Однако закономерности аномальной рекомбинации фрагментов генома при двухцепочечных разрывах ДНК все еще остаются предметом дискуссии. Понимание молекулярных механизмов хромосомной транслокации может стать основой для разработки новых терапевтических средств против злокачественных опухолей.

Ключевые слова: хромосомная транслокация; двухцепочечные разрывы ДНК; репарация ДНК; онкоген; слитый белок; злокачественные опухоли

When diagnosing acute leukemia, some types of lymphoma and solid tumors, timely detection of structural chromosomal changes in tumor cells is of great importance for an adequate prognostic assessment and the selection of an effective treatment option. In the human genome, DNA double-strand breaks (DSBs) occur frequently during functional recombinations and as a result of the action of various mutagenic factors. Disruption of DSB transport and interaction with specialized sites of HDR (homology-directed repair) repair activity can lead to nomological joining of chromosome ends. Such aberrant restoration of damaged genome clusters leads to the formation of chromosomal translocations. In addition, disruption of the regulatory capacity of critical recombination activating gene (RAG) and activation-induced deaminase (AID) can lead to the formation of loci with fragile chromatin segments, thereby increasing the likelihood of abnormal chromosome rearrangements. Currently, a large number of chromosomal aberrations have been identified that occur at different frequencies and are associated with a specific tumor variant. However, the patterns of abnormal recombination of genome fragments due to double-strand DNA breaks are still a subject of debate. Understanding the molecular mechanisms of chromosomal translocation may provide the basis for the development of new therapeutic agents against malignant tumors.

Keywords: chromosomal translocation; double-stranded DNA breaks; DNA repair; oncogene; fusion protein; malignant tumors

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С., Мадаминов А.Ю., Савкин А.В., Нуржабов А.И., Асамединов Н.К., Ибрагимова Д.А., Насиров С.К. Роль хромосомной транслокации при формировании экстраординарного онкогена. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 633-642.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-633-642

For Citation: Djamila Sh. Polatova, Margarita S. Gildiyeva, Akhmad Yu. Madaminov, Aleksandr V. Savkin, Abbos I. Nurzhabov, Nuriddin K. Asamedinov, Dilorom A. Ibragimova, Saidrasul K. Nasirov The role of chromosomal translocation in the formation of an extraordinary oncogene. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 633-642. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-633-642

✉ Контакты: Мадаминов Ахмад Юлдашевич, akhmad.madaminov@inbox.ru

Введение

Наследственная информация человека, сформировавшаяся в течение многолетней эволюции развития биологического вида, надежно хранится в геноме клеток и передается по направлению ДНК → РНК → белок. Нарушение физической или функциональной конфигурации компонентов данного вектора, направленного на преобразование закодированной информации в действие, или механизма их управления может запускать эмиссию клонирования трансформированных клеток. Протяженная линейная механическая структура и протрастовенная организация генома человека может сделать его наименее устойчивым к мутагенному воздействию, по сравнению с некоторыми кольцевыми геномами особей других видов. Поведение трансформированных клеток сильно контрастирует с поведением нормальных клеток, которым для бесконечной пролиферации требуется транскрипционная активность родственных онкогенов. Фактически генетическая (в мейозе предшественников половых клеток) и соматическая рекомбинации (в митозе соматических клеток и преимущественно в лимфоцитах), которые в норме происходят в геноме человека, представляют собой механизмы мутационной изменчивости, направленные на формирование адаптивного преимущества клеток под воздействием различных факторов. Однако ошибочная репарация разрывов ДНК, особенно без использования гомологичных последовательностей, неожиданно приводит к образованию мощных парадоксальных онкогенов и является событием, способствующим развитию ряда злокачественных опухолей [1]. Известный дефективный процесс, включающий множество сложных молекулярных процессов и характеризующийся изменением естественного расположения генов, называется хромосомной транслокацией.

Первой обнаруженной онкогенной транслокацией стала перестройка между хромосомами 9 и 22, цитогенетическое проявление которой — филадельфийская (Ph) хромосома была выявлена в лейкозных клетках пациентов хронической миелопролиферативной неоплазией в 1960 г. американскими исследователями Р.С. Nowell и Д.А. Hungerford [2]. К настоящему времени были обнаружены сотни хромосомных перестроек, связанных с развитием злокачественных опу-

холей, в т. ч. и транслокации. Некоторые типы генетических реарранжировок (рекуррентные хромосомные аномалии) достаточно часто встречаются при опухолях определенной локализации. Своевременное выявление таких хромосомных структурных изменений опухолевых клеток в образце костного мозга при первичной диагностике острого лейкоза имеет большое значение для адекватной прогностической оценки и выбора наиболее подходящей стратегии лечения [3, 4]. Результаты недавнего одноцентрового исследования фазы II подтверждают, что комбинация понатиниба и блинатумомаба показала высокую эффективность у пациентов с впервые диагностированным и рецидивирующим-рефрактерным острым лимфобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой — $t(9;22)(q34;q11)$ [5].

Сегодня стандартное кариотипирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, хромосомный микроматричный анализ, оптическое картирование генома и др. технологии широко используются для обнаружения хромосомных аномалий в клетках костного мозга при лейкозах и в образцах опухолевой ткани при лимфомах и некоторых видах солидных опухолей [6, 7]. Стремительное развитие исследований, направленных на раскрытие молекулярных механизмов, лежащих в основе данного биологического явления, позволяет сосредоточить наш интерес на координатах, воплощающих решение этой проблемы. Данное открытие будет способствовать не только установлению классификационных подтипов во время первичной диагностики и прогностической оценке потенциальных вариантов клинического течения, но и разработке новых терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний, связанных с хромосомными транслокациями.

Незапланированные двухцепочечные разрывы ДНК и их aberrантное восстановление являются вероятными сценариями хромосомных транслокаций

Молекулярной основой хромосомной транслокации являются двухцепочечные разрывы ДНК (DSB, Double-strand breaks) и их неправильная репарация, приводящая *de novo* к образованию онкогена в аномальном месте с уникальной структурой и функцией. Известно, что

наиболее вероятным моментом для повреждений ДНК является замедление или остановка развития репликационных вилок во время синтеза нуклеиновой кислоты (репликативный стресс) [8]. Однако в настоящее время трудно полностью объяснить молекулярную парадигму происхождения хромосомной транслокации, но как только происходит DSB, разорванные (липкие) концы ДНК быстро сближаются и образуют промежуточный синапсис [9]. Глубокое понимание нарушения механизмов этого краткосрочного процесса проливает свет на многие вопросы.

Недавними исследованиями показано, что фрагменты хромосом с DSB подвергаются диффузному или направленному внутриядерному дисперсионному движению [10], при этом среднее квадратичное смещение составляет $\sim 1 \text{ мкм}^2 \text{ час}^{-1}$, что может отличаться от скорости смещения структур интактного хроматина [11]. При гомологичной репарации (HDR, homology-directed repair), происходящей в клетках, находящихся в G2-фазе клеточного цикла, полимеризация ядерного цитоскелетного белка F-актина усиливает диффузное движение хромосомных фрагментов с DSB [12]. Актин-зависимое диффузионное перемещение хроматина, также как и другие механизмы, способствуют направлению DSB в центры специализированной восстановительной активности — HDR. По малоизвестным причинам нарушение смещения DSB и взаимодействия с восстановительными аттракторными участками может приводить к спонтанному лигированию разорванных концов хромосом [13].

DSB являются наиболее серьезными геномными повреждениями, которые немедленно распознаются и устраняются репарационными системами, реагирующими на повреждение ДНК (DDR, DNA damage response) [14]. Функциональная активность DDR начинается с активации серин-треониновой киназы ATM (Ataxia-telangiectasia mutated), члена семейства протеинкиназ фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), которая быстро соединяется с хроматином в ответ на DSB посредством взаимодействия с комплексом MRE11-RAD50-NBS1 [15]. Ковалентное соединение двухцепочечных разрывов ДНК при репарации может быть достигнуто в основном двумя механизмами, которые обычно различаются тем, что используется или нет гомологичная последовательность ДНК в качестве матрицы [16, 17]. Самый простой и быстрый метод восстановления DSB — это негомологичное соединение концов (NHEJ, non-homologous end joining) [18], которое предполагает прямое соединение двух разорванных концов независимо от гомологии последовательности [19]. Система гомологичной рекомбинации (HR, homologous recombination) включает синтез новой цепи ДНК

для восстановления поврежденного локуса с использованием гомологичных последовательностей ДНК (в большинстве случаев сестринских хроматид) в качестве матриц [20].

Примером негомологичного слияния может быть реципрокная транслокация онкогена *c-Myc* (Myelocytomatosis oncogene) [21], расположенного на хромосоме 8 (q24.13), с промотором гена тяжелой цепи иммуноглобулина *IgH* (Immunoglobulin heavy locus), локализованного на хромосоме 14 (q32.33), способствует развитию высокоагрессивной лимфомы Беркитта, характеризующейся В-клеточной трансформацией [22, 23]. В результате такого слияния нарушается контроль экспрессии протоонкогена *c-Myc*, который начинает непрерывно транскрибироваться, что приводит к эктопическому накоплению мощного онкогена в лимфоидных клетках как еще более стабильного транскрипционного фактора (bHLH) (рис. 1).

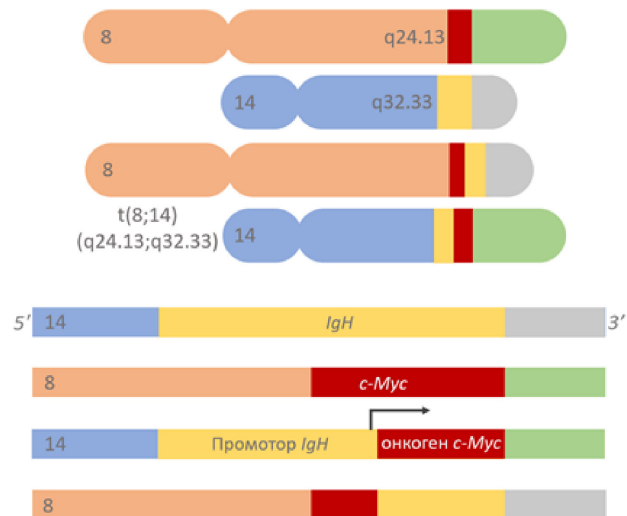


Рис. 1. Механизм реципрокной транслокации между геном *IgH* (14q32.33) и геном *c-Myc* (8q24.13), приводящей к образованию онкогена с обширной промоторной последовательностью
Fig. 1. Mechanism of reciprocal translocation between the *IgH* gene (14q32.33) and the *c-Myc* gene (8q24.13), leading to the formation of an oncogene with an extensive promoter sequence

Изоформы структуры плектонемической спирали ДНК в трехмерном пространстве также имеют большое значение для обеспечения ее целостности. Наиболее распространенной формой ДНК, обнаруживаемой в нормальных физиологических условиях, является форма В-ДНК, однако известны и другие изоформы, в т. ч. А-ДНК, Z-ДНК, H-ДНК, крестообразная ДНК, тетраплексы и гибриды РНК-ДНК [24]. В современных генетических исследованиях процессы, связанные с образованием РНК-ДНК гибридами, быстро интегрируются с компонентами механизма изменения глобальной структуры хромосом. Образование РНК-ДНК гибридов в локусе гена *IgH* В-клеток, подвергшихся воздействию анти-

гена, очень важно для обеспечения достаточной эффективности и высокой специфичности синтезируемых антител [25]. Согласно данным недавних исследований, аберрантное накопление РНК-ДНК гибридов (R-петли) в клетках, образующееся во многих локусах генома в процессе синтеза РНК и ДНК, может приводить к хромосомным перестройкам [26].

Физиологические хромосомные рекомбинации могут представлять угрозу стабильности генома

Важными звеньями механизма образования хромосомных транслокаций являются сбои в работе комплекса генов, активирующих рекомбинацию (RAG, recombination activating gene) и индуцируемой активацией дезаминазы (AID, activation-induced deaminase) [27]. Транскрипционная активность этих генов позволяет контролировать процессы рекомбинации V(D)J и рекомбинации переключения классов (CSR, class switch recombination) в лимфоцитах. Нарушение скоординированного контроля функции этих генов рекомбинации может привести к образованию локусов с хрупкими сегментами хроматина и, тем самым, к повышению вероятности аномальной перестройки хромосом.

Исходная конфигурация Ig-рецепторов незрелых В-клеток, развивающихся в первичных лимфоидных органах, формируется в результате процесса V(D)J-рекомбинации [28]. После того, как зрелые активированные В-клетки сталкиваются с антигенами, гены *Ig* могут быть дополнительно модифицированы путем рекомбинации CSR [29].

Механизм CSR включает тандемные молекулярные процессы в В-клетках, связанные с заменой константной области гена *IgH* на другую константную область, что изменяет эффекторный потенциал экспрессируемых антител против антигенов. Инициация и последующее каноническое развитие этого сложного процесса тесно связаны с функциональным состоянием AID. На первый взгляд, этот полезный молекулярный модуль, который настраивает адаптивную иммунную систему в соответствии с биохимическим построением разнообразных эпитомов, может оказаться контрпродуктивным с точки зрения обеспечения стабильности генома. Фермент AID, член семейства APOBEC, катализирует дезаминирование цитозинового основания в отдельных мотивах ДНК (WRC [W = A/T, R = A/G]) переключающих (S) областей и его превращение в урацил [30]. Урацил-N-гликозилаза (UNG) образует абазический сайт (AP) на месте урацила, который затем служит субстратом для фермента рестрикции AP-эндонуклеазы (APE) с образованием одноцепочечного разрыва ДНК. По умолчанию, эксцизионная репарация оснований (BER) должна восстанавливать единичные нуклеотидные разрывы в ДНК. Однако во время CSR внутри S-областей происходят двухцепочечные разрывы ДНК [31], что активирует классическую систему негомологичного соединения концов (NHEJ) для генерации гена иммуноглобулина другого изотипа [32]. Соответственно, неточность в проектировании этих сложных процессов, и особенно аберрантная репарация двухцепочечных разрывов ДНК, могут способствовать инициации хромосомной транслокации.

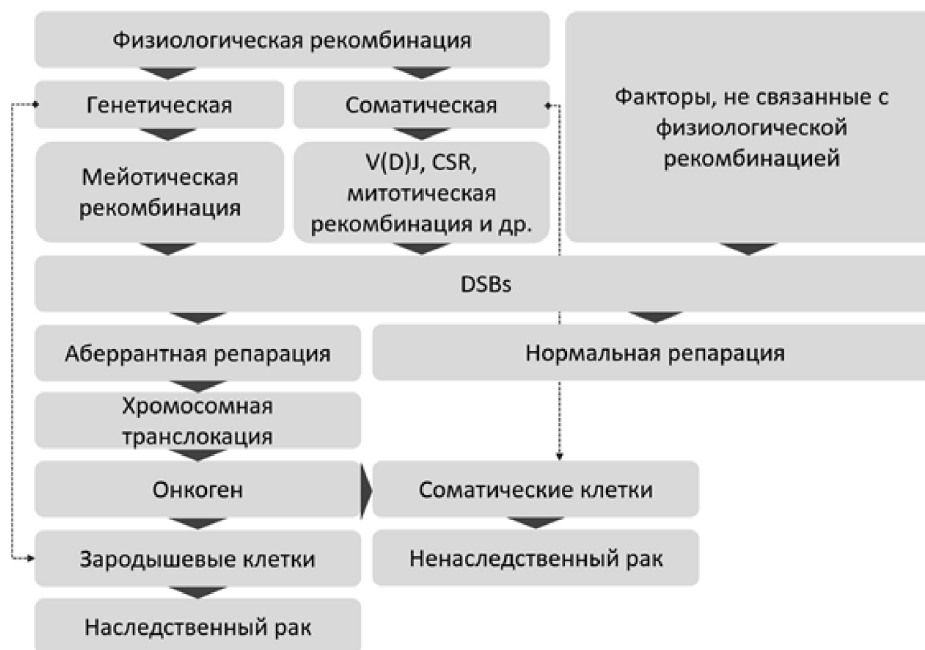


Рис. 2. Молекулярные механизмы, приводящие к двухцепочечным разрывам ДНК и инициирующие хромосомные транслокации
Fig. 2. Molecular mechanisms leading to DNA double-strand breaks and initiating chromosomal translocations

В отличие от рекомбинации, происходящей при митотическом делении соматических клеток, например, лимфоцитов, двухцепочечные разрывы ДНК, репарация и обмен хромосомных локусов в мейотических клетках осуществляются крайне аккуратно и регулируются специальными эволюционно сформировавшимися программами [33]. Действительно, нарушения в процессе гомологичной рекомбинации при мейозе в зародышевых клетках (ремоделирование хроматина, выбор точки разрыва DSB, кроссинговер и др.) приводят к хромосомным транслокациям, и обусловленным ими наследственным заболеваниям, включая предрасположенность к раку (рис. 2).

Следует отметить, что хромосомные рекомбинации, уменьшение содержания ДНК при мейотическом делении и, наоборот, увеличение ее при митозе являются привлекательными молекулярными детерминантами для индукции беспорядка кариотипа. Наиболее поразительно то, что аномальная активация ряда мейотических генов, в т. ч. *HORMAD1/2*, *MND1*, *MEIOB*, *SYCP3*, *DMC1*, *STAG3*, *REC8*, *SPO11* и *PRDM9*, в соматических клетках может способствовать развитию спорадического рака [34].

Хромосомные транслокации при злокачественных опухолях и возможности их детекции

В 2008 г. Нобелевская премия по химии была присуждена трём учёным — Осаму Симомуре, Мартину Чалфи и Роджеру Цьену — за доказательство возможности изучения местоположения и взаимодействия белков в клетках с помощью флуоресцентного генетического репортёра GFP (Green fluorescent protein) [35]. Принцип метода строится на слиянии гена зеленого флуоресцентного белка GFP с промотором интересующего гена путем искусственной соматической рекомбинации. Хотя этот продукт генной инженерии чем-то напоминает хромосомную транслокацию, он является очень удобным инструментом для наблюдения за биологическими процессами. С помощью генетически закодированной флуоресцентной системы fCRISPR (Кластерные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), основанной на рекрутировании флуорогенного белка Reprrer, включенного в спейсерную sgPHK, можно визуализировать хромосомные локусы, отслеживать двухцепочечные разрывы и их репарацию [36]. В будущем система визуализации на основе CRISPR может раскрыть молекулярные механизмы, способные управлять хромосомными транслокациями.

В настоящее время зондирование хромосомных транслокаций на основе подобных тех-

нологий является одной из основных задач. Поскольку приобретенные хромосомные транслокации часто играют важную роль в патогенезе злокачественных опухолей [37], их специфическое выявление в клинической практике дает полезную информацию для диагностики, лечения и прогнозирования рака [38]. В зависимости от ориентации траектории DSB слияние двух генов при хромосомной транслокации может привести к синтезу химерных белков или к синтезу нового дисрегулируемого белка с конвертированным промотором [39]. Пространственная транспозиция и вынужденное спаривание генов, расположенных на концах разорванных кластеров хромосом, часто приводят к слиянию более чем двух кодирующих участков гена [40, 41], регулируемого одним и тем же промотором [42].

Благодаря использованию современных зондов флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) было разработано трехмерное (3D) пространственное картирование микроархитектуры хромосом [43]. Многим известно, что беспорядочное движение и полярность макромолекул типа хроматина в ядре обеспечивает их физические контакты, секвестрацию и взаимодействие между собой или с другими молекулами (PHK, белками и т. д.) в определенный промежуток времени. В этом контексте некоторые научные данные демонстрируют сильную корреляцию между пространственной близостью генов и высокой частотой их транслокации [11]. Возможно, что и реципрокная транслокация [t(8;14)(q24.13;q32.33)], встречающаяся во многих случаях лимфомы Беркитта, связана с пространственно-конвергентными флуктуациями гена *c-Myc* с геном *IgH*.

Упомянутая технология CRISPR/Cas9 была применена для моделирования молекулярных процессов, необходимых для индукции специфических хромосомных транслокаций в интерфазных хромосомах культивируемых клеток [44]. Результаты показали, что для возникновения хромосомной транслокации необходимы: близость генов-партнеров, способность продуцировать специфические преждевременно терминированные транскрипты (PTT, premature terminated transcripts), приводящие к негеномным некодирующим слитым транскриптам (NGEFT, non-genomically encoded fusion transcripts), и одновременное повреждение ДНК в двух генах-партнерах, участвующих в транслокации.

Тщательное изучение генома опухолевых клеток показывает, что последние практически всегда содержат хромосомные транслокации. Согласно данным каталога онкогенных соматических мутаций (COSMIC, <https://cancer.sanger.ac.uk>, Cancer Gene Census [CGC]), охарактеризовано 735 типов генетических изменений, встречающихся при раке; 315 из них представлены

Таблица. Хромосомные перестройки, приводящие к образованию химерных онкогенов
Table. Chromosomal rearrangements leading to the formation of chimeric oncogenes

Хромосомная абберация	Слитый ген	Заболевание	Источник
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR::ABL</i>	Хронический миелолейкоз/острый лимфо-бластный лейкоз	Quintás-Cardama A, Cortes J. [46]
t(15;17)(q24;q21)	<i>PML::RARA</i>	Острый промиелоцитарный лейкоз	Wafa A et al. [47]
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	Острый миелоидный лейкоз	Kamran S et al. [48]
t(6;9)(p22;q34)	<i>DEK::NUP214</i>	Острый миелоидный лейкоз	Chi Y et al. [49]
t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSR1::FLI1</i>	Саркома Юинга	Desmaze C et al. [50]
t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT::SSX</i>	Синовиальная саркома	Kawai A et al. [51]
t(2;5)(p23;q35)	<i>NPM::ALK</i>	Лимфома	Pearson JD et al. [52]
t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6::NTRK3</i>	Рак молочной железы/ фибросаркома	Wai DH et al. [53]
t(5;7)(q33;q11)	<i>HIP1::PDGFRB</i>	Хронический миеломоноцитарный лейкоз	Ross TS et al. [54]
t(11;22)(p11;q12)	<i>EWSR1::CREB3L1</i>	Фибромиксоидная саркома	Lau PP et al. [55]
4p16.3 (d48kb)	<i>FGFR3::TACC3</i>	Мультиформная глиобластома	Singh D et al. [56]
19p13.1 (d400kb)	<i>DNAJB1::PRKACA</i>	Фибролампеллярная гепатоцеллюлярная карцинома	Honeyman JN et al. [57]
21q22 (d2,8Mб)	<i>TMPRSS2::ERG</i>	Аденокарцинома простаты	Demichelis F et al. [58]
inv(16)(p13;q22)	<i>CBFB::MYH11</i>	Острый миелоидный лейкоз	Kundu M, Liu PP [59]
inv(2)(p21;p23)	<i>EML4::ALK</i>	Рак легкого	Wong DW et al. [60]

хромосомными транслокациями, из которых 193 ассоциированы с гемопоэтическими и 122 с солидными опухолями [45]. Необходимо отметить, что, несмотря на то, что количество транслокационных изменений хромосом огромно, формирование слитных генов, кодирующих атипичные белки или имеющих измененную экспрессионную активность, может быть обусловлено и другими структурными изменениями хромосом, возникающих после DSB и негомологичное соединение поврежденных участков хромосом. В приведенной ниже таблице перечислены некоторые часто встречающиеся (рекуррентные) структурные хромосомные перестройки, в том числе транслокации (*t*), делеции (*del*), инверсии (*inv*), приводящие к формированию слитных генов, кодирующих белки с трансформирующей активностью, ставшие диагностическими и прогностическими маркерами онкологических заболеваний (таблица).

Обсуждение

Гомологичная рекомбинация при мейотическом и митотическом делении клеток, реструктуризация антигенных рецепторов в лимфоцитах убеждает задуматься о некоторых генетических перестройках, подобных хромосомной транслокации. Это позволяет сделать вывод, что механизмы транслокации представляют собой некие конституционные фрагменты клеточной памяти, сформировавшиеся в результате масштабной биологической эволюции. Конечно, при возникновении трансформированных клеток должно произойти множество стохастических молеку-

лярных ошибок, но все они происходят на основе существующей сложной биохимической платформы. В этом смысле нарушение координации или регуляции жизненно важных биологических действий в клетках может стать причиной запуска аномальных цепочечных процессов, приводящих к непоправимому повреждению генома. В течение всей жизни человека в клетках разных тканей спонтанно происходит множество двухцепочечных разрывов ДНК, однако система репарации быстро обнаруживает и восстанавливает их [61], или же поврежденная клетка устраняется апоптотической программой [62]. Если эта реставрирующая система не сработает вовремя и на полную мощность, разорванные концы ДНК соединятся случайным образом и очень простым негомологичным способом или некомплектным сложным гомологичным путем. Данное генетическое событие можно считать главным молекулярным этапом процесса возникновения транслокаций, а также других структурных перестроек хромосом. В этой связи следует отметить, что контрольные точки клеточного цикла тоже имеют решающее значение для того, чтобы система репарации ДНК реализовывалась должным образом. Кроме того, поврежденные локусы ДНК должны двигаться по многообразным траекториям в трехмерном пространстве ядра, чтобы ассоциироваться с гетеротримерным комплексом MRN (MRE11, RAD50 и NBS1) [63] и др. рекрутированными белками (CtIP, BRCA1, BRCA2, BARD1, RPA, PALB2, RAD51) [64]. Следовательно, нарушение подвижности двухцепочечных разрывов ДНК приводит к некорректному соединению концов

хромосом, что является одним из критических шагов, необходимых для генерации транслокации. Интересно, что даже когда разрушение хроматина приводит к делеции, кодирующие гены могут терять полезную функцию в меньшей степени, чем транслокация. Как бы то ни было общераспространенное действие репарирующих белков, которые специализированы на восстановление поврежденных концов хроматина, теперь приводит к образованию чрезвычайно мощного онкогена в неестественном месте.

Среди биологических процессов в клетке человека наиболее важной и сложной является система, поддерживающая стабильность генома. Основные детекторы этой системы ориентированы на разрывы цепи ДНК, и при их восстановлении максимально используется гомологичная рекомбинация в период от фазы репликации до расхождения сестринских хроматид [65]. В более общем смысле, если двуцепочечные разрывы ДНК происходят в остальных фазах клеточного цикла (G1 — самая продолжительная фаза клетки), то репарация в основном запускается системой негомологичной репарации, что дает большие надежды на инициацию транслокации.

На самом деле хромосомная транслокация — это не такой простой процесс, как мы уже упоминали, как разрыв нитей ДНК и их случайное воссоединение по альтернативным механизмам. Эвентуально, тонкая функция системы репарации DDR может модулироваться под влиянием различных свойств компонентов высокоорганизованного хроматина (посттрансляционные модификации гистонов и варианты гистонов, модификаторы). Нарушения в программах эпигенетического управления, такие как ремоделирование хроматина и посттрансляционная модификация гистонов, а также компактизации хромосом (негистоновые хромосомные белки) могут привести к асимметричному распределению динамической плотности структуры хромосом по матричному массиву с образованием нестабильных сегментов, склонных к разрыву.

Заключение

Геном клетки неизбежно сталкивается с влиянием окружающей среды. Процесс хромосомной рекомбинации создает биологическую основу для генетической изменчивости, обуславливая возникновение новых генов, участвующих в формировании новых фенотипов. Новые генетические варианты могут детерминировать как полезные для организма в целом признаки, так и свойства, изменяющие биологию клетки и приводящие к ее трансформации, что будет иметь для организма самые негативные последствия. Как и другие

структуры ДНК, гены функциональных элементов системы репарации также подвержены воздействию мутагенных факторов окружающей среды. Повреждение генов репарации ДНК может привести к кризису системы поддержания стабильности генома и генерации онкогенов, продукты экспрессии которых приводят к неограниченной пролиферации клеток, нарушению клеточной дифференцировки, разбалансировке механизмов клеточного деления и апоптоза. Можно предположить, что мутационные и полиморфные альтерации в самих генах репарации, и популяционное накопление данных изменений может привести к увеличению инцидентов транслокационных и др. структурных изменений хромосом. Наконец, становится все более очевидным, что устойчиво возрастающие пагубные экологические и технологические перегрузки существования человеческой популяции могут создать дисбаланс между генерацией превосходных генов и поддержанием стабильности генома. В таком ракурсе можно рассчитать, что частота распространения злокачественных опухолей и др. видов заболеваний, связанных с хромосомными транслокациями, вероятно, увеличится.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' Contributions

All authors made a significant contribution to the research and analysis work and the preparation of the article. They have read and approved the final version before publication and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the article. All authors have approved the final version of the article before publication and have agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gasparini P., Sozzi G., Pierotti M.A. The role of chromosomal alterations in human cancer development. *J Cell Biochem.* 2007; 102(2): 320-331.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.21481>.

2. Sampaio M.M., Santos M.L.C., Marques H.S., et al. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. *World J Clin Oncol.* 2021; 12(2): 69-94.-DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i2.69>.
3. Lomov N.A., Viushkov V.S., Ulianov S.V., et al. Recurrent translocations in topoisomerase inhibitor-related leukemia are determined by the features of DNA breaks rather than by the proximity of the translocating genes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17): 9824.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23179824>.
4. Мустьяэ В. BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(1), 143-148.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148>. [Musteata V. BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia: description of three clinical cases and literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(1): 143-8.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148>. (In Rus)].
5. Jabbour E., Short N.J., Jain N., et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023; 10(1): e24-e34.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00319-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00319-2).
6. Qu J., Li S., Yu D. Detection of complex chromosome rearrangements using optical genome mapping. *Gene.* 2023; 884: 147688.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147688>.
7. Харченко Е., Семиглазова Т., Артемьева А., et al. Прогностическая значимость иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной крупноклеточной в-клеточной лимфомы. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(1): 79-89.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-79-89>. [Kharchenko Y., Semiglazova T., Artemeva A., et al. Prognostic impact of immunohistochemical and molecular genetic markers in diffuse large B-cell lymphoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(1): 79-89.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-79-89>. (Rus)].
8. Ramsden D.A., Nussenzweig A. Mechanisms driving chromosomal translocations: lost in time and space. *Oncogene.* 2021; 40(25): 4263-4270.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01856-9>.
9. Yang J.H., Brandão H.B., Hansen A.S. DNA double-strand break end synapsis by DNA loop extrusion. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 1913.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37583-w>.
10. Lamm N., Rogers S., Cesare A.J. Chromatin mobility and relocation in DNA repair. *Trends Cell Biol.* 2021; 31(10): 843-855.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.06.002>.
11. Roukos V., Misteli T. The biogenesis of chromosome translocations. *Nat Cell Biol.* 2014; 16(4): 293-300.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb2941>.
12. Lamm N., Read M.N., Nobis M., et al. Nuclear F-actin counteracts nuclear deformation and promotes fork repair during replication stress. *Nat Cell Biol.* 2020; 22(12): 1460-1470.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-020-00605-6>.
13. Ghezraoui H., Piganeau M., Renouf B., et al. Chromosomal translocations in human cells are generated by canonical nonhomologous end-joining. *Mol Cell.* 2014; 55(6): 829-842. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.002>.
14. Scully R., Panday A., Elango R., Willis N.A. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20(11): 698-714.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0152-0>.
15. Tamizh Selvan G., Venkatachalam P. Ataxia telangiectasia protein influences bleomycin-induced DNA damage in human fibroblast cells. *Cell Biochem Biophys.* 2024.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-024-01275-z>.
16. Arnould C., Legube G. The secret life of chromosome loops upon DNA double-strand break. *J Mol Biol.* 2020; 432(3): 724-736.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.036>.
17. Stinson B.M., Loparo J.J. Repair of DNA double-strand breaks by the nonhomologous end joining pathway. *Annu Rev Biochem.* 2021; 90: 137-164.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-080320-110356>.
18. Stinson B.M., Moreno A.T., Walter J.C., Loparo J.J. A mechanism to minimize errors during non-homologous end joining. *Mol Cell.* 2020; 77(5): 1080-1091.e8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.11.018>.
19. Zhao B., Rothenberg E., Ramsden D.A., Lieber M.R. The molecular basis and disease relevance of non-homologous DNA end joining. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21(12): 765-781.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00297-8>.
20. Wright W.D., Shah S.S., Heyer W.D. Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks. *J Biol Chem.* 2018; 293(27): 10524-10535.-DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.000372>.
21. Smith B.A.H., Deutzmann A., Correa K.M., et al. MYC-driven synthesis of Siglec ligands is a glycoimmune checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120(11): e2215376120.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2215376120>.
22. Nambiar M., Raghavan S.C. Chromosomal translocations among the healthy human population: implications in oncogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70(8): 1381-1392.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1135-x>.
23. Chamba C., Mbulaiteye S.M., Balandya E., Schuh A. Clinical application of circulating cell-free lymphoma DNA for fast and precise diagnosis of Burkitt lymphoma: Precision medicine for sub-Saharan Africa. *Camb Prism Precis Med.* 2023; 1: e13.-DOI: <https://doi.org/10.1017/pcm.2023.1>.
24. Kumari N., Raghavan S.C. G-quadruplex DNA structures and their relevance in radioprotection. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2021; 1865(5): 129857.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2021.129857>.
25. Hegazy Y.A., Fernando C.M., Tran E.J. The balancing act of R-loop biology: The good, the bad, and the ugly. *J Biol Chem.* 2020; 295(4): 905-913.-DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.011353>.
26. Lim J., Laffleur B., Basu U., Yu K. Identification of RNA-DNA hybrids associated with R-Loops at the IgH switch sequence in activated B cells. *Methods Mol Biol.* 2022; 2528: 55-66.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2477-7_5.
27. Liu D., Lieber M.R. The mechanisms of human lymphoid chromosomal translocations and their medical relevance. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2022; 57(3): 227-243.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10409238.2021.2004576>.
28. Chi X., Li Y., Qiu X. V(D)J recombination, somatic hypermutation and class switch recombination of immunoglobulins: mechanism and regulation. *Immunology.* 2020; 160(3): 233-247.-DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13176>.
29. Rush J.S., Fugmann S.D., Schatz D.G. Staggered AID-dependent DNA double strand breaks are the predominant DNA lesions targeted to S mu in Ig class switch recombination. *Int Immunol.* 2004; 16(4): 549-557.-DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh057>.
30. Jaiswal A., Roy R., Tamrakar A., et al. Activation-induced cytidine deaminase an antibody diversification enzyme interacts with chromatin modifier UBN1 in B-cells. *Sci Rep.*

- 2023; 13(1): 19615.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46448-7>.
31. Bello A., Müller A., Hirth G., et al. Cell cycle-mediated regulation of secondary ig diversification. *J Immunol.* 2023; 210(10): 1508-1518.-DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100880>.
 32. Bello A., Hirth G., Voigt S., et al. Mechanism and regulation of secondary immunoglobulin diversification. *Cell Cycle.* 2023; 22(18): 2070-2087.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2023.2275397>.
 33. Rosin L.F., Crocker O., Isenhardt R.L., et al. Chromosome territory formation attenuates the translocation potential of cells. *Elife.* 2019; 8: e49553.-DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.49553>.
 34. Lingg L., Rottenberg S., Francica P. Meiotic genes and DNA double strand break repair in cancer. *Front Genet.* 2022; 13: 831620.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.831620>.
 35. Chudakov D.M., Matz M.V., Lukyanov S., Lukyanov K.A. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol Rev.* 2010; 90(3): 1103-1163.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2009>.
 36. Zhang Z., Rong X., Xie T., et al. Fluorogenic CRISPR for genomic DNA imaging. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 934.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45163-9>.
 37. Streb P., Kowarz E., Benz T., et al. How chromosomal translocations arise to cause cancer: Gene proximity, trans-splicing, and DNA end joining. *iScience.* 2023; 26(6): 106900.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106900>.
 38. Panagopoulos I., Heim S. Neoplasia-associated chromosome translocations resulting in gene truncation. *Cancer Genomics Proteomics.* 2022; 19(6): 647-672.-DOI: <https://doi.org/10.21873/cgp.20349>.
 39. Tripathi S., Shirneki H.K., Gorman S.D., et al. Defining the condensate landscape of fusion oncoproteins. *Nat Commun.* 2023;14(1):6008.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41655-2>.
 40. Mitelman F., Johansson B., Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(4): 233-245.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2091>.
 41. Taniue K., Akimitsu N. Fusion genes and RNAs in cancer development. *Noncoding RNA.* 2021; 7(1): 10.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nrna7010010>.
 42. Gao Q., Liang W.W., Foltz S.M., et al. Driver fusions and their implications in the development and treatment of human cancers. *Cell Rep.* 2018; 23(1): 227-238.e3.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.050>.
 43. Lizana L., Schwartz Y.B. The scales, mechanisms, and dynamics of the genome architecture. *Sci Adv.* 2024; 10(15): eadm8167.-DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adm8167>.
 44. Xing P., Liu H., Xiao W., et al. The fusion gene LRP1-SN-RNP25 drives invasion and migration by activating the pJNK/37LRP/MMP2 signaling pathway in osteosarcoma. *Cell Death Discov.* 2024; 10(1): 198.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01962-z>.
 45. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D941-D947.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>.
 46. Quintás-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2009; 113(8): 1619-1630.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-144790>.
 47. Wafa A., Moassass F., Liehr T., et al. Acute promyelocytic leukemia with the translocation t(15;17)(q22;q21) associated with t(1;2)(q42~43;q11.2~12): a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 203.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0982-8>.
 48. Kamran S., Awan S.A., Ahmad K.N., Iqbal Y. Acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) and trisomy 4: a rare occurrence in a female child. *Cureus.* 2019; 11(1): e3885.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.3885>.
 49. Chi Y., Lindgren V., Quigley S., Gaitonde S. Acute myelogenous leukemia with t(6;9)(p23;q34) and marrow basophilia: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(11): 1835-1837.-DOI: <https://doi.org/10.5858/132.11.1835>.
 50. Desmaze C., Brizard F., Turc-Carel C., et al. Multiple chromosomal mechanisms generate an EWS/FLI1 or an EWS/ERG fusion gene in Ewing tumors. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 97(1): 12-19.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(96\)00326-3](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(96)00326-3).
 51. Kawai A., Woodruff J., Healey J.H., et al. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med.* 1998; 338(3): 153-160.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380303>.
 52. Pearson J.D., Lee J.K., Bacani J.T., et al. NPM-ALK: The prototypic member of a family of oncogenic fusion tyrosine kinases. *J Signal Transduct.* 2012; 2012: 123253.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/123253>.
 53. Wai D.H., Knezevich S.R., Lucas T., et al. The ETV6-NTRK3 gene fusion encodes a chimeric protein tyrosine kinase that transforms NIH3T3 cells. *Oncogene.* 2000; 19(7): 906-915.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203396>.
 54. Ross T.S., Bernard O.A., Berger R., Gilliland D.G. Fusion of Huntingtin interacting protein 1 to platelet-derived growth factor beta receptor (PDGFbetaR) in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;7)(q33;q11.2). *Blood.* 1998; 91(12): 4419-4426.
 55. Lau P.P., Lui P.C., Lau G.T., et al. EWSR1-CREB3L1 gene fusion: a novel alternative molecular aberration of low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(5): 734-738.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31827560f8>.
 56. Singh D., Chan J.M., Zoppoli P., et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science.* 2012; 337(6099): 1231-1235.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1220834>.
 57. Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science.* 2014; 343(6174): 1010-1014.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1249484>.
 58. Demichelis F., Fall K., Perner S., et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort [published correction appears in *Oncogene.* 2007 Aug 16; 26(38): 5692]. *Oncogene.* 2007; 26(31): 4596-4599.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210237>.
 59. Kundu M., Liu P.P. Function of the inv(16) fusion gene CBFB-MYH11. *Curr Opin Hematol.* 2001; 8(4): 201-205.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00062752-200107000-00004>.
 60. Wong D.W., Leung E.L., So K.K., et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009; 115(8): 1723-1733.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24181>.
 61. Gillyard T., Davis J. DNA double-strand break repair in cancer: A path to achieving precision medicine. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021; 364: 111-137.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.06.003>.

62. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495-516.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
63. McCarthy-Leo C., Darwiche F., Tainsky MA. DNA Repair mechanisms, protein interactions and therapeutic targeting of the MRN complex. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(21): 5278.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14215278>.
64. Zhao W., Wiese C., Kwon Y., et al. The BRCA tumor suppressor network in chromosome damage repair by homologous recombination. *Annu Rev Biochem.* 2019; 88: 221-245.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111058>.
65. Liu H.L., Nan H., Zhao W.W., et al. Phase separation in DNA double-strand break response. *Nucleus.* 2024; 15(1): 2296243.-DOI: <https://doi.org/10.1080/19491034.2023.2296243>.
- Поступила в редакцию / Received / 28.05.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 19.06.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Джамила Шагайратовна Полатова / Djamila Sh. Polatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>.
Маргарита Сабировна Гильдиева / Margarita S. Gildieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2531-5049>.
Ахмад Юлдашевич Мадаминов / Akhmad Yu. Madaminov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>.
Александр Владимирович Савкин / Aleksandr V. Savkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3416-5837>.
Аббос Исмаилович Нуржабов / Abbos I. Nurzhabov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-9944>.
Нуриддин Камолович Асамединов / Nuriddin K. Asamedinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5225-1539>.
Дилором Абдулазизовна Ибрагимова / Dilorom A. Ibragimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-4488-7270>.
Саидрасул Камалович Насиров / Saidrasul K. Nasirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1069-4645>.

