
ИЗ РАБОЧЕЙ ТЕТРАДИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЕ СТРАТЕГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ УГРОЗЫ

© 2025 г. А.В. Виноградов^{a,b,*}, Д.В. Ласточкина^{c,**}, Л.А. Хамидуллина^{d,e,***},
И.С. Пузырев^{d,****}, С.В. Сазонов^{a,f,*****}

^aУральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^bСвердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

^cРоссийский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России,
Санкт-Петербург, Россия

^dИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

^eУральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
Екатеринбург, Россия

^fИнститут медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

*E-mail: a.vinogradov@egov66.ru

**E-mail: litvinova-dasha174@mail.ru

***E-mail: khamidullina@ios.uran.ru

****E-mail: puzyrev@ios.uran.ru

*****E-mail: prof-ssazonov@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.12.2024 г.

После доработки 22.12.2024 г.

Принята к публикации 26.01.2025 г.

В рамках реализации национального проекта “Борьба с онкологическими заболеваниями” в систему здравоохранения Российской Федерации активно внедряют современные противоопухолевые лекарственные препараты таргетного действия. Применение ингибиторов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) в программной полихимиотерапии острых миелоидных лейкозов, базирующееся на генетической стратификации, оказалось эффективным, несмотря на эпидемические риски, обусловленные пандемией COVID-19. В условиях структурной перестройки здравоохранения из-за глобальной инфекционной угрозы данные проведенных исследований обсуждаются с точки зрения перехода к персонализированным медицинским услугам, которые предоставляются за счёт средств обязательного медицинского страхования.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, ген FLT3, ингибитор тирозинкиназы, новая коронавирусная инфекция.

DOI: 10.31857/S0869587325030046, **EDN:** STQNHZ

ВИНОГРАДОВ Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии УГМУ, врач-гематолог отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга СОКБ № 1. ЛАСТОЧКИНА Дарья Вячеславовна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник РосНИИГТ ФМБА России. ХАМИДУЛЛИНА Лилия Альбертовна — кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории перспективных органических материалов ИОС УрО РАН, научный сотрудник НИИ ФПМ ИЕиМ УрФУ. ПУЗЫРЕВ Игорь Сергеевич — кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органических материалов ИОС УрО РАН. САЗОНОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии УГМУ, заместитель главного врача по науке ИМКТ.

Важная отличительная особенность опухолей — неконтролируемая пролиферация клеток (разрастание ткани путём деления клеток), возникает из-за изменённой клеточной сигнализации, опосредованной различными белками, включая рецепторы клеточной поверхности, цитокины и факторы роста [1]. Современные достижения в области клеточной и молекулярной биологии внесли большой вклад в понимание физиологических механизмов кроветворения. Выживание, пролиферация и дифференцировка признаны фундаментальными клеточными процессами, отвечающими за нормальное функционирование гемопоэтических стволовых клеток — предшественников клеток крови. При остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) — злокачественной опухоли из гемопоэтических клеток-предшественников — обнаруживаются молекулярные аномалии, нарушающие баланс между пролиферацией, выживанием и дифференцировкой клеток и обуславливающие рост опухолевого клона [2].

Исследователи пришли к выводу, что лейкемогенез — это процесс, на который влияют различные события, включая генетические изменения в протоонкогенах или генах-супрессорах, совместно с эпигенетическими факторами или факторами окружающей среды [3]. Гены, участвующие в лейкемогенезе, связаны с такими клеточными функциями, как взаимодействие лиганд–рецептор, передача сигнала, внутриклеточная компартиментализация¹, контроль клеточного цикла и апоптоз (программируемая клеточная гибель). В частности, онкогенные aberrации², лежащие в основе лейкоза, можно разделить на два класса мутаций. Мутации первого класса дают опухолевым клеткам преимущество в пролиферации и выживании, как правило, в результате aberrантной активации сигнальных путей. Мутации второго класса приводят к нарушению дифференцировки вследствие взаимодействия с факторами транскрипции. В результате кооперации двух классов мутаций адаптивные преимущества получают опухолевые клетки, способные к пролиферации, но не к дифференцировке [4, 5]. Кроме того, избыточная экспрессия или мутация определённых классов сигнальных белков ослабляют естественный иммунный контроль и тем самым способствуют развитию опухолевого процесса.

В настоящее время нужно обратить внимание на лечение ОМЛ в условиях эпидемиологических рисков, обусловленных инфекционными заболеваниями, в том числе новой коронавирусной инфекцией. В мае 2023 г. Всемирная организация здравоохране-

ния объявила о завершении пандемии COVID-19 и окончании режима чрезвычайной ситуации международного значения. В связи с этим требуется внедрение изменений в тактику ведения пациентов, так как больные с острым лейкозом, получающие химиотерапевтическое лечение, относятся к группе высокого риска летального исхода при инфицировании.

Рецепторные тирозинкиназы (РТК) — одни из ключевых медиаторов системы клеточной передачи сигналов, нередко мутирующие при опухолевых заболеваниях, в частности при остром миелоидном лейкозе [6]. В литературе описаны около 60 различных рецепторных тирозинкиназ, разделённых на 20 семейств в зависимости от структуры. Семейство PDGFR включает пять тирозинкиназ (табл. 1) [7]. Некоторые РТК играют важную роль в гомеостазе популяции стволовых кроветворных клеток и мутируют при онкогематологических заболеваниях. FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3) экспрессируется преимущественно в популяциях гемопоэтических клеток-предшественников как миелоидной, так и лимфоидной линии. При этом экспрессия FLT3 отсутствует в зрелых клетках [1].

Таблица 1. Рецепторные тирозинкиназы семейства PDGFR

РТК	Функция
CSF1R	Рецептор колониестимулирующего фактора 1
FLT3	FMS-подобная тирозинкиназа 3
KIT	Рецептор фактора стволовых клеток
PDGFRA	Рецептор фактора роста тромбоцитов
PDGFRB	Рецептор фактора роста тромбоцитов

Ген FLT3 кодирует белок, состоящий из 993 аминокислот. Киназный домен расположен между аминокислотами 610 и 944 и также включает киназную вставку из 50 аминокислот (рис. 1). Область между трансмембранным доменом, кодируемым 13-м экзоном, и киназным доменом известна как юкстамембранный домен. Внутриклеточный домен заканчивается COOH-концевым хвостом длиной около 50 аминокислот. Внутриклеточные области, включая юкстамембранный и киназный домены, кодируют экзоны 14–23 и отчасти 24. Транскрипцию FLT3 контролирует ряд факторов, часть которых действует как супрессоры [8]. В норме FLT3 активируется FLT3-лигандом (FL) — фактором роста, высвобождаемым фибробластами и гемопоэтическими клетками в микроокружении костного мозга. Взаимодействие FL с FLT3 активирует передачу сигналов через сигнальные пути PI3K, STAT5 и RAS, обеспечивая выживание, дифференцировку и пролиферацию клеток [9].

¹ Компартиментализация — это разграничение путей метаболизма в разных пространственно разделённых участках клетки — компартаментах.

² Онкогенные aberrации — это нарушения в кариотипе (делеция, дупликация, инверсия, транслокация, изохромасома и др.), которые могут привести к неправильному функционированию генома и стать причиной опухолевой трансформации клеток.

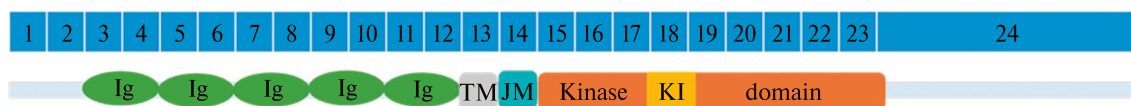


Рис. 1. Структура гена и белка FLT3

Ig — иммуноглобулин-подобный домен; ТМ — трансмембранный домен; JM — юкстамембранный домен; kinase domain — киназный домен; KI — киназная вставка

Экспрессия FLT3 необходима для развития гемопоэтических стволовых клеток и В-клеточных предшественников. В процессе дифференцировки экспрессия увеличивается и достигает наивысшего уровня у пре-В-клеток и колониеобразующих единиц гранулоцитов и макрофагов. В ходе дальнейшей дифференцировки этих клеточных линий экспрессия FLT3 исчезает, за исключением субпопуляции моноцитов. FLT3 обеспечивает регуляцию гомеостаза и развитие дендритных клеток [10]. Кроме того, FLT3 и его лигандный комплекс участвуют в активации естественных клеток-киллеров, опосредованной дендритными клетками. Таким образом, можно предположить, что FLT3 играет важную роль в интеграции механизмов врождённого и приобретённого иммунитета [11].

FLT3 — один из наиболее часто мутлирующих генов при остром миелоидном лейкозе, на его долю приходится около 30% случаев заболевания [6]. Большинство aberrаций FLT3 являются вставками в области юкстамембранного домена и представлены в виде внутренних тандемных дупликаций (ITD). Хотя мутации ITD были идентифицированы в более широких пределах, от юкстамембранного домена до киназного, большинство из них сосредоточено на богатом тирозином участке от кодона 589 до кодона 599. Размер дупликации колеблется от 3 до 1236 пар нуклеотидов. При этом специалисты активно обсуждают вопрос о значении размера вставок для биологических особенностей ответа опухоли на химиотерапию [12]. Уровень аллельной нагрузки мутаций FLT3 ITD также исследуется как один из прогностических факторов риска рецидива ОМЛ. Важно отметить, что FLT3 ITD активирует передачу сигналов STAT5, что, в свою очередь, приводит к индукции активных форм кислорода, повреждению ДНК и нарушению репарации [13].

Помимо FLT3 ITD описано несколько точечных мутаций в кодирующей последовательности киназного домена (TKD), которые встречаются гораздо реже, чем ITD. В среднем на долю FLT3 ITD при остром миелоидном лейкозе приходится около 25% рассмотренных случаев, а на мутации FLT3 TKD — 7% [14]. Среди точечных мутаций замены D835X — наиболее частые при ОМЛ. Остаток D835 расположен в петле активации FLT3, и аминокислотные замены (например, наиболее распространённая D835Y, а также D835V, D835H, D835E и D835N) приводят к лиганд-независимой активации FLT3 и индукции клеточной трансформации (рис. 2) [15].

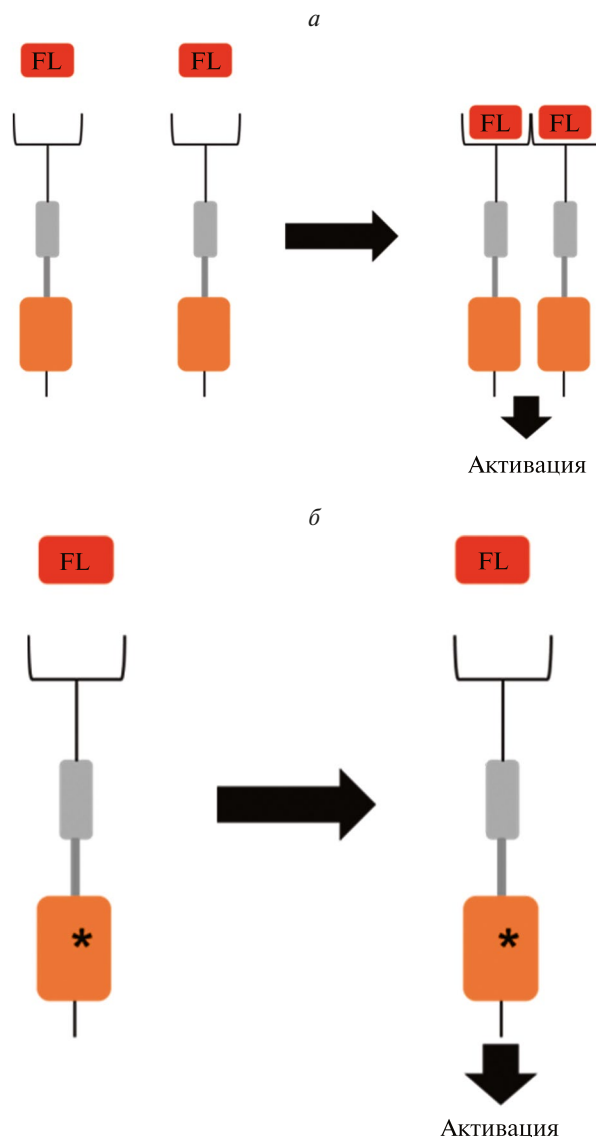


Рис. 2. Лиганд-зависимая (а) и лиганд-независимая (б) активация FLT3

Примечательно, что белок FLT3 дикого типа³ в основном представлен на плазмолемме или вблизи неё, однако мутантный FLT3 демонстрирует изменённый паттерн локализации, вследствие чего возможно инициирование дополнительных сигнальных каскадов. Более того, разные типы aberrантных

³ Белок дикого типа — это нормальная форма белка, не имеющая мутаций.

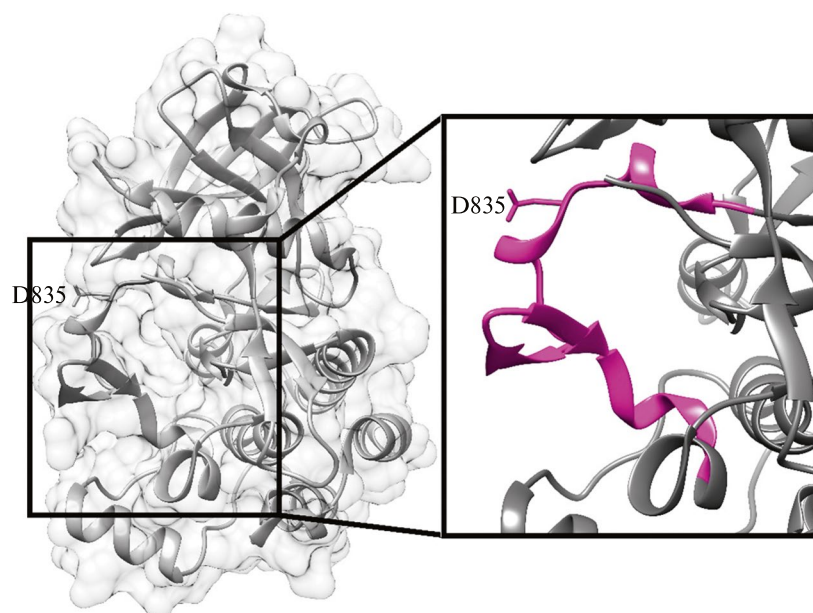


Рис. 3. Структура FMS-подобной тирозинкиназы 3
Розовым цветом выделен участок гибкой активационной петли с остатком D835

FLT3 имеют отличающиеся друг от друга паттерны локализации и проявляют различия в специфичности киназной активности. Следовательно, варианты передачи сигналов от FLT3 ITD и D835Y не идентичны [16]. Так как мутантный FLT3 поддерживает пролиферацию, выживание и трансформацию клеток путём активации ряда сигнальных каскадов, фармакологическое ингибирование этих путей может иметь терапевтическое значение при ОМЛ.

Ингибиторы тирозинкиназ. Поскольку онкогенные aberrации рецепторных тирозинкиназ обычно обнаруживаются при опухолях системы крови и оказывают прогностическое влияние на общую выживаемость пациентов, применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) перспективно в терапии ОМЛ.

Ингибиторы FLT3 можно классифицировать с использованием двух систем: первое и второе поколения на основе их специфичности и ингибиторы типов I и II в зависимости от механизма их действия. Последние воздействуют на мишень путём конкуренции с АТФ за связывание с киназным доменом. Чувствительность данных ингибиторов определена структурой гибкой активационной петли (рис. 3). ИТК типа II обладают более высокой чувствительностью вследствие особенностей взаимодействия с АТФ-связывающим сайтом киназы посредством воздействия на разные фрагменты DFG-мотива (три аминокислотных остатка) [17]. Ингибиторы типа I активны против мутаций ITD и TKD, в то время как ингибиторы типа II — только при FLT3 ITD (рис. 4) [18].

За последние 10 лет в разработке ингибиторов тирозинкиназ был достигнут значительный про-

гресс, обеспечивший повышение общей выживаемости пациентов с отдельными генетическими вариантами ОМЛ высокого риска. Однако основная проблема при таргетном воздействии на мутации FLT3 с помощью низкомолекулярных ингибиторов — первичная или вторичная устойчивость к ингибиторам тирозинкиназ.

Первичная устойчивость связана с мутациями, присутствующими до начала лечения ингибиторами FLT, что характерно для первично-рефрактерных опухолей [19]. Вторичная резистентность формируется после применения ИТК в результате приобретения вторичных мутаций в киназном домене или активации параллельных сигнальных каскадов [20]. В этом случае воздействие на модуляцию стабильности рецепторов, активацию и передачу сигналов может стать альтернативным решением для преодоления приобретённой резистентности к таргетной терапии FLT3. Использование ингибиторов тирозинкиназ в качестве монотерапии не привело к какому-либо существенному улучшению прогноза пациентов, однако в комбинации с химиотерапией способствовало повышению общей выживаемости при FLT3 ITD-позитивных лейкозах [21].

Мидостаурин — один из наиболее часто применяемых ИТК типа I у пациентов с ОМЛ. В 2017 г. на основании результатов международного исследования RATIFY мидостаурин в комбинации со стандартным протоколом химиотерапии “7+3”⁴ был одобрен

⁴ Схема “7+3” является стандартом индукционной терапии ОМЛ и подразумевает внутривенное введение цитарабина в дозе 100–200 мг/м² в течение 7 дней и даунорубицина в дозе 60 мг/м² в течение 3 дней.

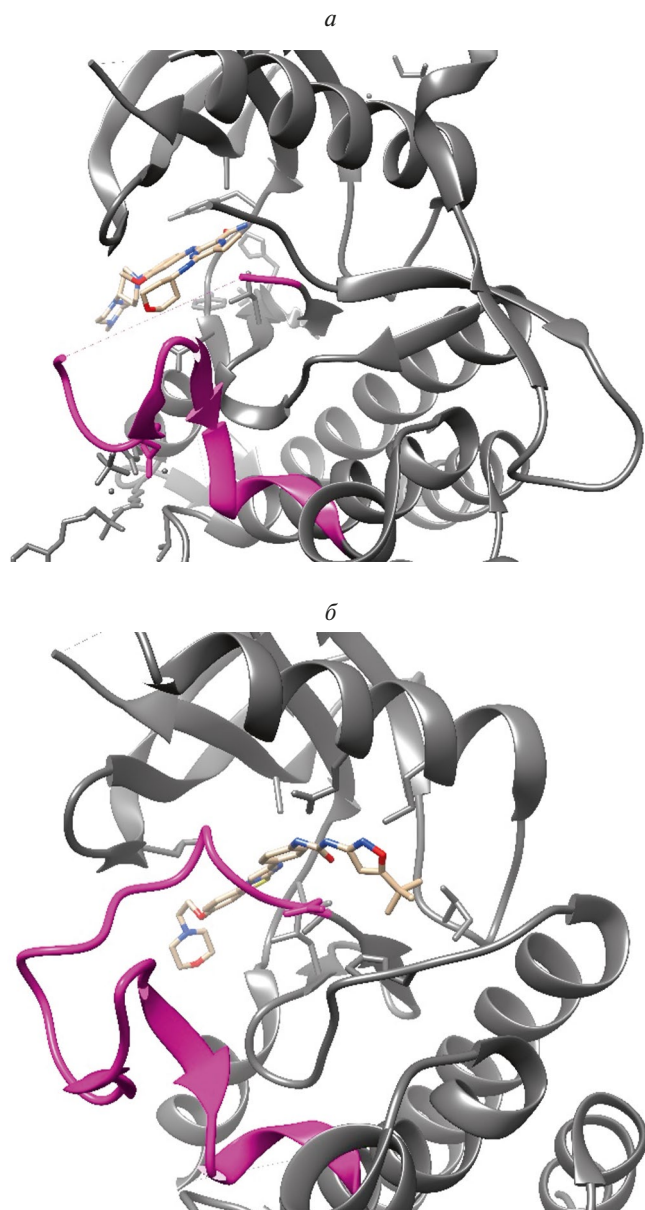


Рис. 4. Ингибитор типа I (Protein Data Bank, ID: 6JQR) (а) и ингибитор типа II, связанный с FMS-подобной тирозинкиназой 3 (Protein Data Bank, ID: 4XUF) (б)
Розовым цветом выделен участок гибкой активационной петли

в качестве терапии первой линии у пациентов с ОМЛ FLT3. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 717 пациентов с абберациями FLT3 продемонстрировали значительное увеличение общей и бессобытийной выживаемости⁵ больных в группе терапии мидостаурином. Следует отметить, что мультикиназная активность ингибиторов FLT3

⁵ Бессобытийная выживаемость — это время от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от приведшей к ней причины.

первого поколения в отношении нескольких точек приложения приводит к некоторым нецелевым эффектам. Так, у пациентов, принимавших мидостаурин, чаще наблюдались побочные эффекты по сравнению с группой плацебо [22].

Наш опыт применения ИТК при остром миелоидном лейкозе в Свердловском областном гематологическом центре совпал с пандемией новой коронавирусной инфекции 2020–2023 гг. Было проанализировано 58 случаев заболевания у взрослых моложе 60 лет и 79 — в возрасте 60 лет и старше, проходивших лечение в этот период. Все больные на этапе диагностики прошли иммунофенотипирование, цитогенетический анализ, ПЦР-детекцию транскриптов химерных генов, а также мутаций FLT3 D835 и FLT3-ITD методом фрагментного анализа. Генодиагностика и иммунофенотипирование ОМЛ проводились за счёт средств Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области [5, 17].

Частота выявления мутаций FLT3 ITD у пациентов моложе 60 лет составила 19%, FLT3 D835 — 6.9%; в группе пожилого и старческого возраста — 17.7 и 5.1% соответственно. Уровень аллельной нагрузки FLT3 ITD — в среднем 0.5 (диапазон от 0.09 до 1). Инфекция COVID-19 у молодых пациентов с FLT3-позитивным ОМЛ выявлена в 12 случаях, в том числе у 8 человек — непосредственно на этапе диагностики либо индукционной химиотерапии, у 4 — через 2 месяца и более после начала лечения лейкоза. COVID-19 выявлен у 7 больных старше 60 лет с FLT3-позитивным ОМЛ, из них у 4 — на этапе диагностики и по одному — через 1, 2 и 4 месяца после диагностики. При этом средняя частота выявления COVID-19 в подгруппах FLT3-негативных и FLT3-позитивных ОМЛ статистически не отличалась. Схемы, включающие таргетный ингибитор мидостаурин у больных молодого и зрелого возраста с мутациями FLT3, использовались в 7 случаях, при этом все указанные пациенты перенесли COVID-19 на различных этапах лечения, в основном в фазу индукции-консолидации ремиссии острого миелоидного лейкоза (5 наблюдений). Среди больных пожилого и старческого возраста схемы с мидостаурином также использовались в 7 случаях, из которых у 5 человек положительные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 отсутствовали на всём протяжении лечения, у одного больного вирус выявлен на этапе диагностики, ещё у одного — через месяц от начала лечения. Таким образом, при сопоставимых выборках у молодых с ОМЛ инфекция COVID-19 фиксировалась достоверно чаще, чем у пациентов пожилого и старческого возраста ($F=0.01$, $p<0.05$).

Результаты применения мидостаурина-содержащих схем при FLT3-ITD-позитивных ОМЛ у пожилых были следующими. В одном случае произошёл летальный исход на этапе индукции ремиссии,

у 4 пациентов диагностирована резистентность к проводимой терапии и выполнен перевод на паллиативное лечение, у одного достигнута стойкая продолжительная ремиссия в 18 месяцев, ещё у одного выявлен ранний рецидив. В группе взрослых моложе 60 лет, получавших мидостаурин, показатели значительно превосходили старшую возрастную группу. В 5 случаях была достигнута стойкая ремиссия средней продолжительностью 13.6 месяцев, в двух — зафиксированы летальные исходы на этапе индукции-консолидации ремиссии (оба были связаны с новой коронавирусной инфекцией).

Острый миелоидный лейкоз как гетерогенное заболевание требует персонифицированного подхода к каждому пациенту с учётом множества факторов: возраст и коморбидность⁶, данные о кариотипе и молекулярно-генетических аномалиях. Эти факторы позволяют определить прогностический потенциал и соответствующую ему тактику лечения, будь то стандартная химиотерапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или же применение таргетных лекарственных препаратов [23].

С тех пор как были открыты рецепторная киназа FLT3 и её перестройки, значительно расширились знания о биологической роли мутаций FLT3. Понимание механизмов передачи сигналов FLT3 в физиологических условиях и трансформирующих свойств его онкогенных мутаций раскрыли новые механизмы патогенеза миелоидного лейкоза и позволили разработать инновационные методики лечения. Включение ингибиторов тирозинкиназ, в частности мидостаурина, в клинические рекомендации по терапии этого заболевания оказало значимое влияние на долгосрочные показатели выживаемости [24]. Несмотря на снятие эпидемических ограничений в связи с COVID-19, всё ещё присутствует риск различных инфекционных заболеваний, что может отражаться на результатах терапии и приводить к осложнениям и летальным исходам. Персонализация химиотерапевтических стратегий с учётом результатов генотипирования и применение таргетных лекарственных препаратов позволяют управлять рисками ранней летальности на этапе достижения ремиссии ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kazi J.U., Rönstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications // *Physiol. Rev.* 2019, vol. 99, no. 3, pp. 1433–1466.
2. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Litvinova D.V. et al. Pathogenetic value of TP53 point mutations in adult acute myeloid leukemia patients // *Russ. J. Immunol.* 2020, vol. 23, no. 2, pp. 195–202.
3. Vinogradov A.V., Litvinova D.V., Rezaikin A.V. et al. Детекция точечных мутаций в гене ASXL1 при гемобластозах методом прямого автоматического секвенирования // *Уральский медицинский журнал.* 2020. № 185. С. 11–14.
Vinogradov A.V., Litvinova D.V., Rezaikin A.V. et al. Detection of ASXL1 gene point mutations in blood malignancies using direct automatic sequencing // Ural Medical Journal. 2020, no. 185, pp. 11–14. (In Russ.)
4. Grafone T., Palmisano M., Nicci C. et al. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: Biology and treatment // *Oncol. Rev.* 2012, vol. 6, no. 1, pp. 64–74.
5. Vinogradov A.V., Litvinova D.V., Konstantinova T.S. et al. Experience with High-Throughput Sequencing, Bone Marrow Transplantation and Targeted Therapy for Acute Myeloid Leukemia with a Poor Prognosis // *Med. News North Caucasus.* 2022, vol. 17, no. 2, pp. 208–211.
6. Burchert A. Maintenance therapy for FLT3-ITD-mutated acute myeloid leukemia // *Haematologica.* 2021, vol. 106, no. 3, pp. 664–670.
7. Robinson D.R., Wu Y.M., Lin S.F. The protein tyrosine kinase family of the human genome // *Oncogene.* 2000, vol. 19, no. 49, pp. 5548–5557.
8. Kato T., Sakata-Yanagimoto M., Nishikii H. et al. Hes1 suppresses acute myeloid leukemia development through FLT3 repression // *Leukemia.* 2015, vol. 29, no. 3, pp. 576–585.
9. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H. et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence // *Leukemia.* 2019, vol. 33, no. 2, pp. 299–312.
10. Liu K., Vitoria G.D., Schwickert T.A. et al. In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis // *Science.* 2009, vol. 324, no. 5925, pp. 392–397.
11. Eidenschenk C., Crozat K., Krebs P. et al. FLT3 permits survival during infection by rendering dendritic cells competent to activate NK cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010, vol. 107, no. 21, pp. 9759–9764.
12. Liu S.B., Dong H.J., Bao X.B. et al. Impact of FLT3-ITD length on prognosis of acute myeloid leukemia // *Haematologica.* 2019, vol. 104, no. 1, pp. e9–e12.
13. Chen Y., Zou Z., Găman M.A. et al. NADPH oxidase mediated oxidative stress signaling in FLT3-ITD acute myeloid leukemia // *Cell Death Discov.* 2023, vol. 9, no. 1, 208.
14. Kennedy V.E., Smith C.C. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies // *Front. Oncol.* 2020, vol. 10, 612880.
15. Acharya B., Saha D., Armstrong D. et al. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia: successes, defeats, and emerging paradigms // *RSC Med. Chem.* 2022, vol. 13, no. 7, pp. 798–816.

⁶ Коморбидность — наличие у пациента двух или более заболеваний или синдромов, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени.

16. Qiu Y., Li Y., Chai M. et al. The GSK3 β /Mcl-1 axis is regulated by both FLT3-ITD and Axl and determines the apoptosis induction abilities of FLT3-ITD inhibitors // *Cell Death Discov.* 2023, vol. 9, no. 1, 44.
17. Виноградов А.В., Литвинова Д.В., Хамидулина Л.А., Сазонов С.В. Моделирование чувствительности FLT3-позитивных острых миелоидных лейкозов взрослых к ингибиторам тирозинкиназ // *Гематология и трансфузиология.* 2022. № 2. С. 171–172.
Vinogradov A.V., Litvinova D.V., Khamidullina L.A., Sazonov S.V. Modeling of sensitivity of FLT3-positive adult acute myeloid leukemias to tyrosine kinase inhibitors // *Hematology and Transfusiology.* 2022, no. 2, pp. 171–172. (In Russ.)
18. Larrosa-García M., Baer M.R. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions // *Mol. Cancer Ther.* 2017, vol. 16, no. 6, pp. 991–1001.
19. Alotaibi A.S., Yilmaz M., Kanagal-Shamanna R. et al. Patterns of Resistance Differ in Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Type I versus Type II FLT3 Inhibitors // *Blood Cancer Discov.* 2021, vol. 2, no. 2, pp. 125–134.
20. Staudt D., Murray H.C., McLachlan T. et al. Targeting oncogenic signaling in mutant FLT3 acute myeloid leukemia: The path to least resistance // *Int. J. Mol. Sci.* 2018, vol. 19, no. 10, 3198.
21. Xuan L., Wang Y., Huang F. et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Cancer.* 2018, vol. 124, no. 9, pp. 1954–1963.
22. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L. et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation // *N. Engl. J. Med.* 2017, vol. 377, no. 5, pp. 454–464.
23. 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, vol. 140, no. 12, pp. 1345–1377.
24. Fedorov K., Maiti A., Konopleva M. Targeting FLT3 Mutation in Acute Myeloid Leukemia: Current Strategies and Future Directions // *Cancers (Basel).* 2023, vol. 15, no 8, 2312.

PERSONALIZED STRATEGIES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES IN THE CONTEXT OF A GLOBAL INFECTIOUS THREAT

A.V. Vinogradov^{a,b,*}, D.V. Lastochkina^{c,**}, L.A. Khamidullina^{d,e,***}, I.S. Puzyrev^{d,****},
S.V. Sazonov^{a,f,*****}

^aUral State Medical University, Yekaterinburg, Russia

^bSverdlovsk Regional Clinical Hospital no. 1, Yekaterinburg, Russia

^cRussian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia

^dPostovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

^eUral Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

^fInstitute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

*E-mail: a.vinogradov@egov66.ru

**E-mail: litvinova-dasha174@mail.ru

***E-mail: khamidullina@ios.uran.ru

****E-mail: puzyrev@ios.uran.ru

*****E-mail: prof-ssazonov@yandex.ru

As part of the implementation of the national project “Fight against oncological diseases”, modern anti-tumor drugs of targeted action are being actively introduced into the healthcare system of the Russian Federation. The use of FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) inhibitors in programmatic polychemotherapy of acute myeloid leukemias, based on genetic stratification, proved effective despite the epidemic risks caused by the pandemic of the COVID-19. In the context of the structural restructuring of healthcare due to the global infectious threat, the research data is discussed from the point of view of the transition to personalized medical services, which are provided at the expense of compulsory medical insurance.

Keywords: acute myeloid leukemia, FLT3 gene, tyrosine kinase inhibitor, novel coronavirus infection.