



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.4.003>
УДК 616.155.392.2-036.11-08-06-059-053.2



Климкович Н.Н.¹✉, Демиденко А.Н.², Руденкова Т.В.¹, Костюк С.А.¹, Алешкевич С.Н.³, Кухта Т.С.⁴

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

⁴ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Метод оценки вероятности развития токсических осложнений при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Климкович Н.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ литературы, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование; Демиденко А.Н. – сбор материала и создание базы данных, интерпретация данных, редактирование; Руденкова Т.В. – анализ литературы, получение экспериментальных данных, создание базы, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование; Костюк С.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование; Алешкевич С.Н. – сбор материала и создание базы данных; Кухта Т.С. – статистическая обработка данных, интерпретация данных, редактирование.

Подана: 20.08.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: det.hematology@mail.ru

Резюме

Цель. Анализ ассоциации полиморфизмов в генах цитохрома P450 с вероятностью развития осложнений на фоне полихимиотерапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 106 пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана 5,2 года). Из клеток периферической крови пациентов выделяли ДНК, после амплификации фрагментов генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 проводили рестрикцию полученных ампликонов и электрофоретический анализ фрагментов. Для обнаружения ассоциации между частотами встречаемости аллелей и осложнений использовался анализ таблиц сопряженности. Чувствительность и специфичность моделей определена с помощью ROC-анализа.

Результаты. Установлены ассоциации некоторых полиморфизмов с частотой развития осложнений, превышающей таковую от 4 до 17 раз по сравнению с носителями аллеля дикого типа: токсическая периферическая полинейропатия с мутантным аллелем GG в гене CYP1A1 (A2455G (rs1048943)); токсические осложнения ЦНС с гетерозиготным аллелем CT в гене CYP1A1 (T3801C, rs4646903); аллергические реакции в виде бронхоспазма и анафилаксии с мутантным аллелем TT в гене CYP2E1 (C-1053T (rs2031920)), острый панкреатит с гетерозиготным аллелем A/del в гене CYP2D6 (A2549del (rs35742686)), гипергликемия свыше 13,9 ммоль/л с мутантным аллелем del/del в гене CYP2CD6 (A2549del (rs35742686)). На основе анализа абсолютных

рисков в соответствии с вкладом каждого из вариантов генотипа генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 определена балльная оценка показателей, которая позволила установить риск развития токсических осложнений 3–4-й степени (панкреатические осложнения, гипергликемия, аллергические реакции) на фоне химиотерапии ОЛЛ.

Заключение. На основании ассоциации полиморфизмов в генах CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 с развитием осложнений разработан метод оценки вероятности развития токсических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ у детей.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, полихимиотерапия, токсические осложнения, полиморфизм генов CYP

Klimkovich N.¹✉, Demidenko A.², Rudenkova T.¹, Kostiuks S.¹, Aleshkevich S.³, Kukhta T.⁴

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

⁴ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Method for Assessing the Probability of Toxic Complications in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Klimkovich N. – research concept and design, literature analysis, data analysis and interpretation, text writing, editing; Demidenko A. – material collection and database creation, data interpretation, editing; Rudenkova T. – literature analysis, experimental data acquisition, database creation, data analysis and interpretation, writing, editing; Kostiuks S. – concept and design of research, analysis and interpretation of data, editing; Aleshkevich S. – collection of material and creation of a database; Kukhta T. – statistical data processing, data interpretation, editing.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: det.hematology@mail.ru

Abstract

Purpose. To analyse the association of polymorphisms in cytochrome P450 genes with the probability of complications on polychemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children.

Materials and methods. 106 patients with B-cell ALL aged 1 to 17 years (median 5.2 years) were included in the study. DNA was isolated from patients' peripheral blood cells, and after amplification of fragments of CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 genes, restriction of the obtained amplicons and electrophoretic analysis of the fragments were performed. Conjugation table analysis was used to detect the association between allele frequencies and complications. Sensitivity and specificity of the models were determined by ROC analysis.

Results. Associations of some polymorphisms with complication rates 4 to 17 times higher than those of wild-type allele carriers were found: toxic peripheral polyneuropathy



with mutant allele GG in the CYP1A1 gene (A2455G (rs1048943)); toxic CNS complications with heterozygous allele ST in the CYP1A1 gene (T3801C, rs4646903); allergic reactions in the form of bronchospasm and anaphylaxis with mutant allele TT in the CYP2E1 gene (C-1053T (rs2031920)), acute pancreatitis with heterozygous allele A/del in the CYP2D6 gene (A2549del (rs35742686)), hyperglycaemia over 13.9 mmol/l with mutant allele del/del in the CYP2CD6 gene (A2549del (rs35742686)). On the basis of absolute risk analysis in accordance with the contribution of each genotype variant of CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 genes, the score of indicators was determined, which made it possible to establish the risk of toxic complications of 3–4 degrees (pancreatic complications, hyperglycaemia, allergic reactions) against the background of ALL chemotherapy.

Conclusion. Based on the association of polymorphisms in CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 genes with the development of complications were developed a method of assessing the probability of development of toxic complications of 3–4 degree during treatment of ALL in children.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, polychemotherapy, toxic complications, CYP gene polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование знаний и технологий в онкогематологии привело к существенному увеличению эффективности химиотерапевтического лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Это достижение дало возможность при выборе лечебной тактики ориентироваться не только на увеличение выживаемости, но и на снижение токсичности лекарственных средств, используемых при химиотерапии. Однако рутинная клиническая практика в ходе химиотерапевтического лечения пациентов с ОЛЛ предполагает развитие широкого спектра осложнений [1]. Токсические эффекты химиотерапии являются основанием изменения тайминга протокола лечения, а также снижения дозы лекарственного средства в организме пациента, что отрицательно сказывается на эффективности терапии.

Появление побочных эффектов, как правило, является следствием токсического повреждения здоровых тканей из-за низкой специфичности применяемых лекарственных средств [1]. Способность организма человека противостоять воздействию неблагоприятных факторов основана на функционировании ферментных систем организма, преобразовывающих токсичные соединения в полярные водорастворимые метаболиты, которые могут быть выведены из организма. Для некоторых химиотерапевтических лекарственных средств установлена взаимосвязь дефицита/нарушения работы ферментных систем с появлением осложнений химиотерапии [1, 2]. При этом нарушения работы ферментов могут возникать как за счет снижения его активности, что приводит к нарушениям процесса детоксикации, так и за счет увеличения активности фермента, что приводит к избыточному образованию реактивных метаболитов и усилению токсичности [3].

Одним из факторов, влияющих на формирование индивидуальных различий восприимчивости к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, являются полиморфные варианты генов, контролирующих синтез и продукцию ферментов, участвующих в процессах биотрансформации ксенобиотиков [4]. Белки

суперсемейства цитохрома P450 представляют собой основные ферменты, участвующие в фазе I метаболизма чужеродных соединений. Их структура, функции и активность контролируются генами CYP, среди которых широко распространены полиморфные варианты, играющие важную роль в межиндивидуальной вариабельности реакций на лекарственные средства, а также во взаимодействиях между различными лекарственными средствами (drug-drug interaction), лекарственными средствами и другими ксенобиотиками (drug-xenobiotic interaction), кроме того, оказывающие влияние на восприимчивость организма к химически индуцированным заболеваниям [5].

Семейство генов CYP относят к высокополиморфным генам. Для большинства из 57 генов этого семейства описано от 2 до 140 аллелей, представляющих собой либо однонуклеотидные полиморфизмы, либо делеции (отдельных нуклеотидов или участков гена). Присутствие в геноме измененного аллеля приводит к изменению структуры, функции, уровня каталитической активности фермента [6].

Изучение влияния изменений в функционировании ферментных систем на формирование осложнений при химиотерапии ОЛЛ поможет разработать эффективные подходы к профилактике и лечению осложнений химиотерапии на основании персонализированного подхода с учетом индивидуальных молекулярно-генетических характеристик ферментных систем пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ассоциации полиморфизмов в генах цитохрома P450 (CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6) с вероятностью развития осложнений на фоне полихимиотерапии острых лимфобластных лейкозов у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены 106 пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана возраста 5,2 года), получавших лечение на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» и гематологического отделения для детей государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Распределение по гендерной принадлежности равновеликое – 55 девочек (51,9%) и 51 мальчик (48,1%). Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие диагноза ОЛЛ, проведение ПХТ не менее 2 месяцев по поводу основного заболевания, отсутствие токсических осложнений, включая синдромальную патологию, до начала лечения.

Материалом исследования служила периферическая кровь. Биологический материал у пациентов забирался после подписания информированного согласия законных представителей пациентов на участие в исследовании. Выделение ДНК из крови проводили с использованием коммерческого набора реагентов NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel). Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ($A_{260/280}$). ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации фрагментов генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6.



Амплификацию ДНК проводили с применением специфических пар праймеров и мастер-микса «ArtMix Форез ДНК-полимераза» (АртБиоТех, Республика Беларусь) на приборе QuantStudio™ 3 (Thermo Fisher Scientific). Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов осуществляли анализ кривых плавления и электрофоретический анализ полученных ампликонов. Рестриктирование амплифицированных фрагментов проводили с использованием ферментов: BsrDI (New England BioLabs); MspI (Thermo Fisher Scientific); DraI (Thermo Fisher Scientific), PstI (Thermo Fisher Scientific), RsaI (New England BioLabs); MvaI (Thermo Fisher Scientific), HphI (New England BioLabs).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для обнаружения ассоциации между частотами встречаемости аллелей и частотами встречаемости тяжелых осложнений использовался анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера и χ^2 для долей с включением поправки Йейтса на непрерывность). Для сравнения совокупностей по качественным признакам рассчитывались относительные риски и отношения шансов. 95% ДИ для относительных рисков и отношения шансов рассчитывались по методу Уилсона. Для определения чувствительности и специфичности моделей прогнозирования развития тяжелых осложнений в зависимости мутантных аллелей применялся ROC-анализ. Критерием выбора порога отсечения служило требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ ассоциации полиморфизмов в генах цитохрома P450 (CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6) с вероятностью развития осложнений на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей.

При определении полиморфизма A2455G (rs1048943) в гене CYP1A1 установлена высокая ассоциация мутантного аллеля GG с развитием токсической периферической полинейропатии 3–4-й степени (ОШ=3,9; 95% ДИ 0,23–65,17; $p=0,001$) (рис. 1). Также мутантный аллель GG полиморфного варианта A2455G (rs1048943) в гене CYP1A1 имел абсолютную ассоциацию с развитием токсического панкреатита (рис. 1).

Гетерозиготный аллель СТ в гене CYP1A1 (T3801C, rs4646903) ассоциирован с вероятностью развития токсических осложнений ЦНС 3–4-й степени в 10 раз выше по сравнению с аллелем дикого типа (ОШ=10,7; 95% ДИ 0,91–125,23; $p=0,0001$) (рис. 2).

Мутантный аллель ТТ при определении полиморфизма C-1053T (rs2031920) в гене CYP2E1 связан с высоким риском аллергических реакций в виде бронхоспазма и анафилаксии на фоне полихимиотерапии ОЛЛ (ОШ=9,0; 95% ДИ 0,52–156,52; $p=0,0001$) (рис. 3).

При анализе полиморфизма A2549del (rs35742686) в гене CYP2CD6 установлено, что мутантный аллель del/del ассоциирован с вероятностью развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л в 17 раз выше, чем у пациентов с аллелем дикого типа (ОШ=17,3; 95% ДИ 2,06–145,66; $p=0,0001$) (рис. 4).

У пациентов, имеющих гетерозиготный аллель A/del полиморфного варианта A2549del (rs35742686) в гене CYP2D6, по сравнению с пациентами, имеющими

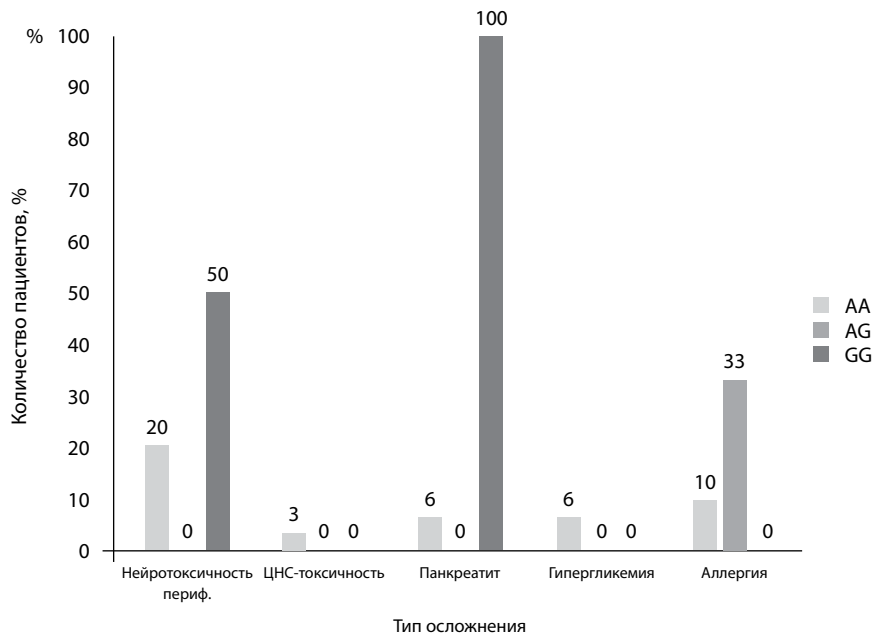


Рис. 1. Частота токсических осложнений на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей при наличии полиморфизма A2455G (rs1048943) в гене CYP1A1
Fig. 1. Frequency of toxic complications during pediatric ALL polychemotherapy for the A2455G (rs1048943) polymorphism in the CYP1A1 gene

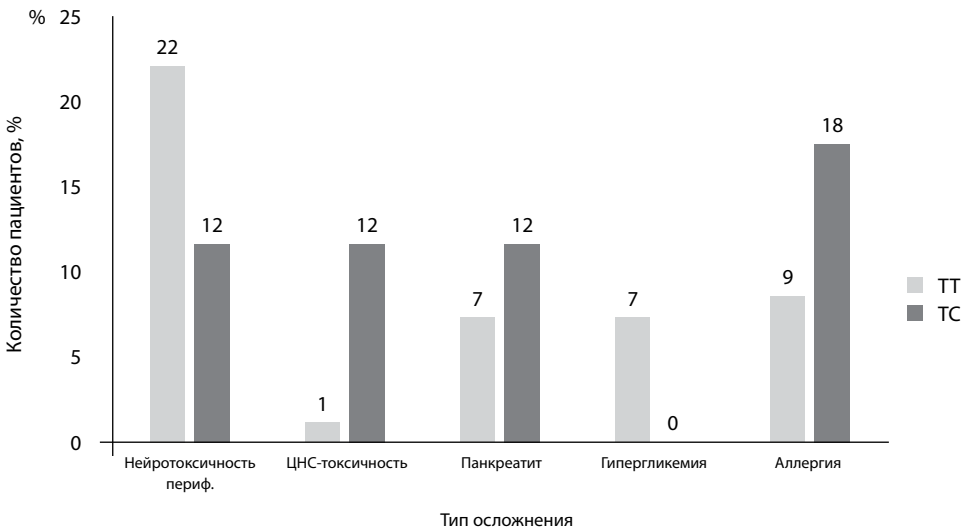


Рис. 2. Частота токсических осложнений на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей при наличии полиморфизма T3801C (rs4646903) в гене CYP1A1
Fig. 2. Frequency of toxic complications during pediatric ALL polychemotherapy for the T3801C (rs4646903) polymorphism in the CYP1A1 gene

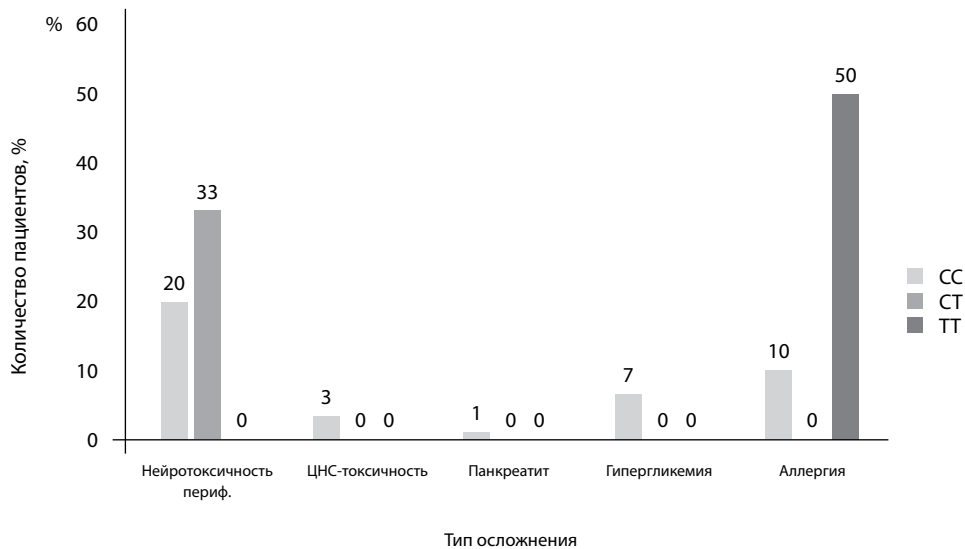


Рис. 3. Частота токсических осложнений на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей при наличии полиморфизма C-1053T (rs2031920) в гене CYP2E1

Fig. 3. Frequency of toxic complications during pediatric ALL polychemotherapy for the C-1053T (rs2031920) polymorphism in the CYP2E1 gene

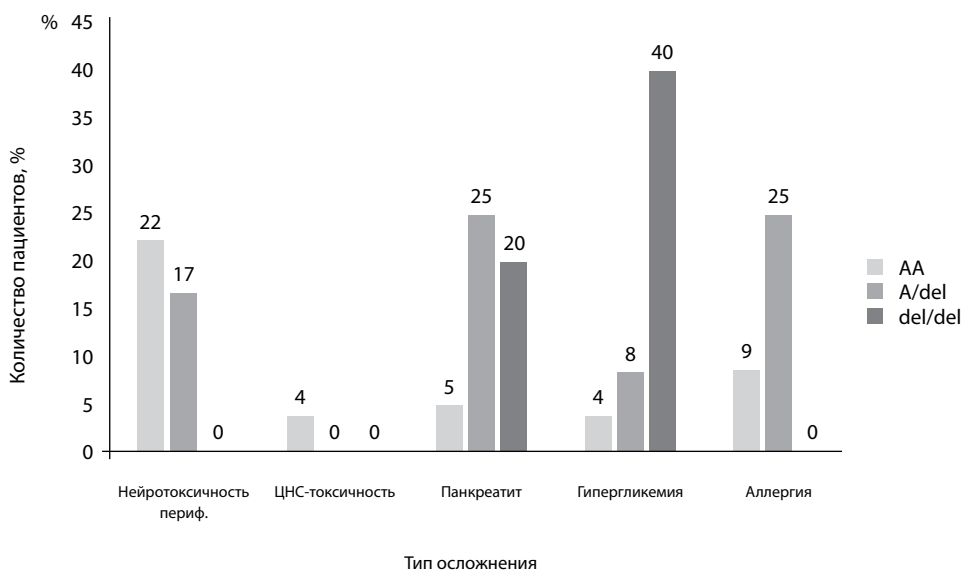


Рис. 4. Частота токсических осложнений на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей при наличии полиморфизма A2549del (rs35742686) в гене CYP2D6

Fig. 4. Frequency of toxic complications during pediatric ALL polychemotherapy for the A2549del (rs35742686) polymorphism in the CYP2D6 gene

аллель дикого типа, в 6 раз выше вероятность развития острого панкреатита ($ОШ=6,4$; 95% ДИ 1,23–33,36; $p=0,001$) и в 3 раза аллергических реакций ($ОШ=3,5$; 95% ДИ 0,77–16,09; $p=0,002$) (рис. 4).

По результатам предыдущего этапа исследования была выполнена балльная оценка показателей на основе анализа абсолютных рисков, что соответствует вкладу каждого из вариантов генотипа генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 при определении риска развития токсических осложнений. Согласно полученным значениям с помощью ROC-анализа для каждого из вариантов генотипа генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 были определены значения, позволяющие разделить пациентов с низкой и высокой вероятностью развития токсических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ (рис. 5–7).

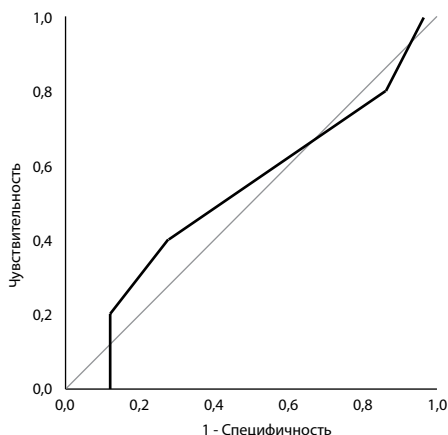


Рис. 5. ROC-анализ оценки риска развития аллергических реакций 3–4-й степени (бронхоспазм, анафилаксия) на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей

Fig. 5. ROC analysis of risk assessment of allergic reactions of grade 3–4 (bronchospasm, anaphylaxis) during pediatric ALL polychemotherapy

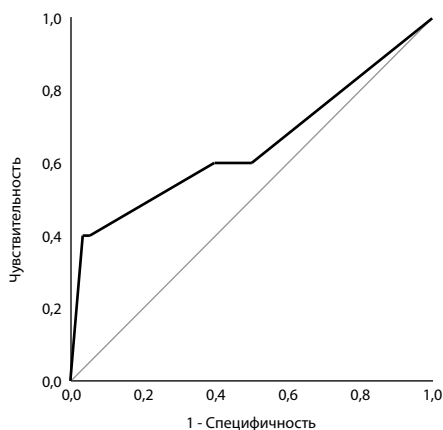


Рис. 6. ROC-анализ оценки риска развития токсического панкреатита 3–4-й степени токсичности на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей

Fig. 6. ROC analysis of risk assessment of grade 3–4 toxic pancreatitis during pediatric ALL polychemotherapy

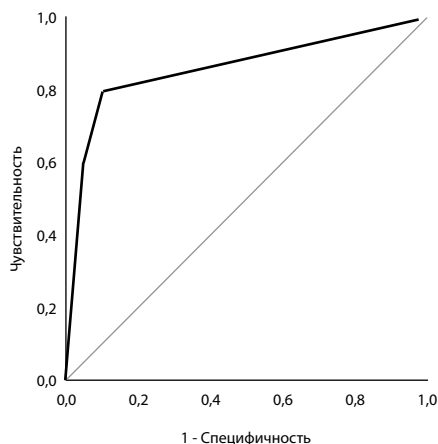


Рис. 7. ROC-анализ оценки риска развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей
Fig. 7. ROC analysis of risk assessment for hyproglycemia greater than 13.9 μ mol/L during pediatric ALL polychemotherapy

В ходе проведенных исследований разработан метод оценки вероятности развития панкреатических токсических осложнений, гипергликемии, аллергических реакций при лечении ОЛЛ у детей. Для определения вероятности развития токсических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ у детей полученные при проведении молекулярно-генетических исследований данные вносятся в таблицу с отметкой в соответствующей колонке количества баллов при наличии признака (табл. 1–3). Было определено граничное значение суммы баллов для полученной модели риска развития каждого осложнения в отдельности (панкреатических токсических осложнений, гипергликемии, аллергических реакций). При значении, менее чем граничное, устанавливается низкая вероятность развития токсических осложнений.

Таблица 1
Индивидуальное прогнозирование вероятности развития панкреатотоксических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ
Table 1
Individual prediction of the probability of grade 3–4 pancreatotoxic complications during ALL treatment

Показатель	Значимость признака в баллах	Результат пациента
AA-генотип A4889G гена CYP1A1	1	
AG-генотип A4889G гена CYP1A1	0	
GG-генотип A4889G гена CYP1A1	10	
AA-генотип A2549del гена CYP2D6	1	
A/del-генотип A2549del гена CYP2D6	3	
del/del-генотип A2549del гена CYP2D6	2	
Всего		

Таблица 2
Индивидуальное прогнозирование вероятности развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л (3–4-я степень токсичности) при лечении ОЛЛ
Table 2
Individual prediction of the probability of hyperglycaemia above 13.9 mmol/l (grade 3–4 toxicity) during ALL treatment

Показатель	Значимость признака в баллах	Результат пациента
GG-генотип G1846A гена CYP2D6	0	
AG-генотип G1846A гена CYP2D6	1	
AA-генотип G1846A гена CYP2D6	0	
AA-генотип A2549del гена CYP2D6	0	
A/del-генотип A2549del гена CYP2D6	1	
del/del-генотип A2549del гена CYP2D6	4	
CC-генотип C100T гена CYP2D6	0	
CT-генотип C100T гена CYP2D6	1	
TT-генотип C100T гена CYP2D6	1	
Всего		

При наличии суммарного количества баллов выше граничного значения устанавливается высокая вероятность развития токсических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ.

При индивидуальном прогнозировании вероятности развития панкреатотоксических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ учитывают полиморфные варианты генов A4889G гена CYP1A1 и A2549del гена CYP2D6 (табл. 1). Граничное значение суммы баллов для модели риска развития панкреатотоксических осложнений

Таблица 3
Индивидуальное прогнозирование вероятности развития аллергических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ
Table 3
Individual prediction of the probability of grade 3–4 allergic complications during ALL treatment

Показатель	Значимость признака в баллах	Результат пациента
AA-генотип A4889G гена CYP1A1	1	
AG-генотип A4889G гена CYP1A1	3	
GG-генотип A4889G гена CYP1A1	0	
CC-генотип C1053T гена CYP2E1	1	
CT-генотип C1053T гена CYP2E1	0	
TT-генотип C1053T гена CYP2E1	5	
GG-генотип G1293C гена CYP2E1	1	
GC-генотип G1293C гена CYP2E1	2	
AA-генотип A2549del гена CYP2D6	1	
A/del-генотип A2549del гена CYP2D6	3	
del/del-генотип A2549del гена CYP2D6	0	
CC-генотип C100T гена CYP2D6	1	
CT-генотип C100T гена CYP2D6	1	
TT-генотип C100T гена CYP2D6	2	
Всего		



3–4-й степени составило 4 балла. Чувствительность данной модели риска развития панкреатоксических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ составила 80,1%, специфичность – 89,7%, точность – 88,9%.

При индивидуальном прогнозировании вероятности развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л (3–4-я степень токсичности) при лечении ОЛЛ учитывают полиморфные варианты генов – G1846A гена CYP2D6, C100T гена CYP2D6 и A2549del гена CYP2D6 (табл. 2). Граничное значение суммы баллов для модели риска развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л (3–4-я степень токсичности) определено в 6 баллов. Для риска развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л (3–4-я степень токсичности) при лечении ОЛЛ чувствительность модели составила 78,1%, специфичность – 96,6%, точность – 92,1%.

При индивидуальном прогнозировании вероятности развития аллергических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ учитывают полиморфные варианты генов – A4889G гена CYP1A1, C1053T гена CYP2E1, C100T гена CYP2D6 и A2549del гена CYP2D6 (табл. 3). Граничное значение суммы баллов для модели риска развития аллергических осложнений 3–4-й степени составило 7 баллов. Чувствительность данной модели риска развития аллергических осложнений находится в пределах 67,0%, специфичность – 72,4%, точность – 69,8%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При определении полиморфизма A2455G (rs1048943) в гене CYP1A1 установлена ассоциация мутантного аллеля GG с развитием токсической периферической полинейропатии 3–4-й степени (ОШ=3,9; 95% ДИ 0,23–65,17; $p=0,001$). Гетерозиготный аллель СТ в гене CYP1A1 (T3801C, rs4646903) ассоциирован с вероятностью развития токсических осложнений ЦНС 3–4-й степени в 10 раз выше по сравнению с аллелем дикого типа (ОШ=10,7; 95% ДИ 0,91–125,23; $p=0,0001$). Мутантный аллель ТТ при определении полиморфизма C-1053T (rs2031920) в гене CYP2E1 связан с высоким риском аллергических реакций в виде бронхоспазма и анафилаксии на фоне полихимиотерапии ОЛЛ (ОШ=9,0; 95% ДИ 0,52–156,52; $p=0,0001$). Вероятность развития острого панкреатита у пациентов, имеющих гетерозиготный аллель A/del полиморфного варианта A2549del (rs35742686) в гене CYP2D6, в 6 раз выше по сравнению с пациентами, имеющими аллель дикого типа (ОШ=6,4; 95% ДИ 1,23–33,36; $p=0,001$). При анализе полиморфизма A2549del (rs35742686) в гене CYP2D6 установлено, что мутантный аллель del/del ассоциирован с вероятностью развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л в 17 раз выше, чем у пациентов с аллелем дикого типа (ОШ=17,3; 95% ДИ 2,06–145,66; $p=0,0001$).

На основе анализа абсолютных рисков в соответствии с вкладом каждого из вариантов генотипа генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 определена балльная оценка показателей, которая позволила определить риск развития токсических осложнений 3–4-й степени (панкреатические осложнения, гипергликемия, аллергические реакции) на фоне химиотерапии ОЛЛ. Разработан метод оценки вероятности развития токсических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ у детей.

Полученные результаты валидны для конкретных изученных групп пациентов, поскольку распространенность полиморфизмов и характер их ассоциации с развитием осложнений при лечении ОЛЛ варьируют в различных этнических и расовых группах, а также могут изменяться в зависимости от межгенных взаимодействий, возраста пациента, подтипа лейкоза, вида терапии и др.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gervasini G., Vagace J.M. (2012) Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in Genetics. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, vol. 3, art. 249, 11 p.
2. Ebbesen M.S., Nygaard U., Rosthøj S. et al. (2017) Hepatotoxicity during maintenance therapy and prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.*, vol. 39, no 3, pp. 161–166.
3. Tao G., Huangb J., Moorthy B. et al. (2020) Potential role of drug metabolizing enzymes in chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 16, no 11, pp. 1109–1124.
4. Docea A.O., Vassilopoulou L., Fragou D. et al. (2017) CYP polymorphisms and pathological conditions related to chronic exposure to organochlorine pesticides. *Toxicol Rep*, vol. 4, pp. 335–341.
5. Ulusoy G., Arinç E., Adali O. (2007) Genotype and allele frequencies of polymorphic CYP2E1 in the Turkish population. *Arch Toxicol*, vol. 81, pp. 711–718.
6. Wassenaar C.A., et al. (2011) Relationship between CYP2A6 and CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 variation and smoking behaviors and lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, vol. 103, no 17, pp. 1342–1346.