

Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы)

О.Д. Гурьева^{1,2}, М.И. Савельева², Т.Т. Валиев^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Несмотря на значительные успехи в лечении и высокие показатели излечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, пациенты все еще страдают от многочисленных нежелательных лекарственных реакций, иногда требующих снижения дозы или даже прекращения приема цитотоксических препаратов с вторичным риском рецидива заболевания. Кроме того, исследователи отмечают значительную межиндивидуальную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболевания, что обуславливает роль фармакогенетики (ФГ) в выявлении генетических полиморфизмов в генах-кандидатах для оптимизации лечения заболевания. По всему миру проводятся исследования, направленные на анализ корреляций между генетическими полиморфизмами и проявлениями токсичности в различных этнических группах больных. В России подобные исследования крайне редки. В данной обзорной статье мы приводим аннотации генов-кандидатов лекарств с наивысшей степенью доказательности их роли в проявлении различных клинических вариантов токсичности и предложения по дальнейшему внедрению ФГ для индивидуализации протоколов лечения детей с ОЛЛ.

Ключевые слова: фармакогенетика, лекарственная токсичность, цитостатики, химиотерапия, острый лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):60–70.

Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review)

O.D. Gurieva^{1,2}, M.I. Savelyeva², T.T. Valiev^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

In spite of great successes in treatment and high incidence of surveillance in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), patients are addicted to many drugs adverse events, which sometimes indicate to decrease the dose or even cytotoxic drug interruption with following risk of secondary disease relapse. Besides, researches found significant inter-individual variability of drugs toxicity and disease outcome. This fact specify a role of pharmacogenetics (PGx) in genetic polymorphism revealing in gene-candidates for treatment optimization. Global wide initiated studies of correlation analysis between genetic polymorphism and toxicity effects of ALL treatment in different ethnic groups of patients. In Russia such studies are rare.

In the current review we present annotations of gene-candidates of drugs with highest degree of proof their role in different types of clinical toxicity variants and recommendations for following PGx use in individualization of treatment protocols for pediatric ALL.

Key words: pharmacogenetic, drug toxicity, cytostatics, chemotherapy, acute lymphoblastic leukemia, children

For citation: Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):60–70.

Информация об авторах

О.Д. Гурьева: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: swimmer96ok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

М.И. Савельева: д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала РМАНПО, e-mail: marinasavelyeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Information about the authors

O.D. Gurieva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: swimmer96ok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

M.I. Savelyeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: marinasavelyeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, М.И. Савельева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, составление резюме, окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

O.D. Gurieva, M.I. Savelyeva, T.T. Valiev: article concept and design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, data collection and analysis, scientific edition of the article, composing a resume, final approval of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным гемобластозом у детей, составляя около 30 % детских онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на значительные успехи в лечении этого заболевания, при котором доля излечения достигает 94 %, пациенты по-прежнему страдают от нежелательных лекарственных реакций, иногда требующих снижения дозы или прекращения приема цитотоксических препаратов с вторичным риском рецидива заболевания. Кроме того, исследователи отмечают значительную межиндивидуальную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболевания, что определяет роль фармакогенетики (ФГ) в выявлении генетических полиморфизмов в генах-кандидатах для оптимизации лечения ОЛЛ [1].

В настоящее время существуют различные варианты протоколов лечения ОЛЛ у детей, но все они имеют много общих черт, используют сходные лекарственные препараты и позволяют провести комплексный анализ эффективности и токсичности, что делает ОЛЛ идеальной платформой для ФГ-анализа. Современные программы лечения включают индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию и поддерживающую терапию. Общая продолжительность лечения составляет 2–3 года в зависимости от прогностической группы риска и интенсивности протокола терапии [2, 3].

Фармакогеномика зародилась на стыке 2 дисциплин: фармакологии (науки о лекарствах и их действии на организм) и геномики (изучении групп генов и их функций). Ее цель — выявить связь между наследуемым признаком и лекарственной реакцией. Индивидуальные лекарственные реакции зависят от наследственных различий в фармакокинетике (процессах всасывания, распределения, метаболизма и выведения из организма лекарственных веществ) и фармакодинамике (изменениях молекул, участвующих в механизмах действия лекарств) [2, 3].

Под термином ФГ понимают изучение влияния отдельных генов на лекарственные реакции, чем подчеркивается отличие от фармакогеномики, изу-

чающей влияние на такие реакции целого генома, но часто эти термины используют взаимозаменяемо. Гены, которые можно ассоциировать с проявлениями сложных признаков или заболеваний, называют генами-кандидатами.

В ФГ используются 2 основных метода исследования: метод полимеразной цепной реакции с использованием генов-кандидатов и GWAS-подход (*Genome-Wide Association Studies*, исследование GWA, или же GWAS) с применением полногеномного исследования ассоциаций. Отличаются они главным образом шириной оцениваемых мишеней. Оба подхода имеют преимущества и ограничения по сравнению друг с другом, и, несмотря на многочисленные дискуссии и споры, оба подхода, вероятно, станут основой фармакогеномных исследований в обозримом будущем [3]. В рамках GWAS обрабатываются полные последовательности ДНК каждого участника исследования. Часто GWAS проводится как поиск связей между определенным заболеванием и единичными различиями в аллелях генов. Эти различия размером в один нуклеотид, оказавшиеся весьма эффективными маркерами при сравнении геномов, называются однонуклеотидными полиморфизмами, или снипами (от англ. SNP, single nucleotide polymorphism). Снипы сами по себе — результат точечных мутаций. Полногеномный поиск связей устанавливает корреляцию конкретного варианта генома, характеризующегося уникальным набором снипов, с наличием какого-либо заболевания. Данное обстоятельство делает GWAS особенно ценным для современной биомедицины: анализ генетической предрасположенности к заболеваниям, как и соответствующее прогнозирование — основа для персонализации лечения и профилактики [4].

GWAS основывается на анализе частоты встречаемости аллелей различных генов: если при сравнении ДНК внутри выборки некоторые аллели генов встречаются у людей с исследуемым фенотипом значимо чаще, чем другие, именно их можно условно признать «ответственными» за проявление этого фенотипа. Следовательно, главные критерии применимости GWAS — наличие репрезентативной выборки (как правило, с большим количеством участников)

и, конечно, сама возможность выявить связь (ассоциацию) между генотипом и фенотипом.

Существуют специальные базы данных, например GWAS Central, где представлены в открытом доступе наиболее полные собрания известных снипов, *P*-значения ассоциаций и прочая тематическая информация. Для визуализации данных в GWAS используют так называемые манхэттенские графики, где степень ассоциации отображается как отрицательный логарифм *P*-значения в зависимости от локуса, т. е. геномных координат снипа [5].

P-значение (*p*-value) — величина, применяемая при тестировании статистических гипотез, вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы. Если говорить о GWAS, то чем ниже этот показатель, тем достовернее ассоциация SNP с фенотипическим признаком; значение *P* в идеале должно быть очень низким, ориентировочно 10^{-7} – 10^{-8} [4].

Опубликовано несколько обзорных ФГ-исследований при ОЛЛ у детей, в большинстве из которых проведены убедительные параллели между генетическими полиморфизмами и проявлениями токсичности некоторых препаратов [6–10]. Тем не менее основным недостатком исследований ФГ при ОЛЛ у детей является то, что в каждой фазе протокола лечения пациенты получают комбинацию различных препаратов с многократно перекрывающимися токсическими эффектами, такими как гепато-, нефро-, нейро-, гастроинтестинальная токсичность и миелосупрессия. Кроме того, иногда «лекарственно-генные» взаимодействия усугубляются «лекарственно-лекарственными» взаимодействиями, как в случае 6-меркаптопурина (6-МР) и метотрексата (MTX) [11]. Соответственно, сложно определить препарат, с которым связана ФГ токсичность или эффективность, чтобы соответствующим образом скорректировать дозу либо начать превентивные меры сопроводительной терапии, направленной на коррекцию прогнозируемой токсичности [12–14]. В обзорной статье мы приводим аннотации генов-кандидатов с наивысшей степенью доказательности, ассоциированные с лекарственной токсичностью и предложения по дальнейшему внедрению ФГ для индивидуализации протоколов лечения детей с ОЛЛ.

Миелотоксичность

Цитотоксические химиотерапевтические препараты особенно активны в отношении делящихся клеток, например, в костном мозге, что приводит к развитию миелотоксичности. В программной терапии ОЛЛ почти все препараты могут вызывать гематологическую токсичность, однако большинство ФГ-исследований было сосредоточено на 6-МР и MTX, поскольку оба препарата обычно назначаются в комбинации на этапах консолидации и поддерживающей терапии.

6-МР является пролекарством, и его активные метаболиты, тиогуанин и тиодезоксигуанин нуклеотидтрифосфат (TGTP и Td GTP), приводят к цитотоксичности, вызывая повреждение РНК и ДНК

соответственно [15]. MTX является антифолатом со сложным фармакодинамическим путем, который в конечном итоге приводит к ингибированию синтеза нуклеотидов [16]. Гены-кандидаты, которые наиболее подробно оценивались в связи с миелотоксичностью и непереносимостью препарата или его клиренсом, включали гены, кодирующие транспортеры, ферменты детоксикации и ферменты метаболических путей пуринов и антифолатов.

Исследования генов-кандидатов показали значительные ассоциации между полиморфизмами в члене 1 подсемейства АТФ-связывающих кассет (*ABCB1*), который кодирует мембранный транспортер — Р-гликопротеин, и миелотоксичностью во время лечения ОЛЛ [17]. Группой исследователей N.K. Zgheib et al. была обнаружена значимая ассоциация между тяжелой нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов < 500/мкл) и носительством вариантов аллелей *ABCB1 rs1045642* и *rs1128503* у 127 ливанских пациентов с ОЛЛ [18], а один из этих полиморфизмов — *rs1045642* в *ABCB1* — может быть ассоциирован с развитием потенциально опасных для жизни инфекций во время терапии ОЛЛ, как было обнаружено у 70 пациентов из Саудовской Аравии [19].

Аналогичным образом полиморфизм члена 2 подсемейства С АТФ-связывающих транспортных белков (*ABCC2*) — 24C>T (*rs717620*) способствовал изменению кинетики MTX, увеличивая его концентрацию в плазме, и определял более высокий риск лейкопении, анемии и тромбоцитопении [18, 20]. Полиморфизмы 4-го члена подсемейства С АТФ-связывающих кассет (*ABCC4*) коррелируют с миелотоксичностью 6-МР, при этом аллельный вариант *rs2274407* был достоверно ассоциирован с нейтропенией, агранулоцитозом и лейкопенией [21]. Другой аллельный вариант *ABCC4 (rs3765534)*, исследованный Y. Tanaka et al. в Японии у 95 пациентов, был также связан с тяжелой лейкопенией [22].

В дополнение к АТФ-связывающим кассетам генетические полиморфизмы в генах восстановленных переносчиков фолатов или мембранных транспортеров растворенных веществ (RFC или SLC) также рассматриваются как гены-кандидаты, обуславливающие миелотоксичность, связанную с лечением ОЛЛ. Датские ученые J. Gregers et al. исследовали полиморфизмы члена 1 семейства 19 транспортеров растворенных веществ (*SLC19A1*, который участвует в транспорте MTX через клеточную мембрану) у 563 пациентов. Оказалось, что более выраженная степень миелотоксичности наблюдается у больных с генотипом *SLC19A1* дикого типа (*rs1051266*) [23]. Более того, было обнаружено, что аллельные варианты переносчика органических анионов растворенного вещества 1B1 *SLCO1B1 (rs4149056 и rs1104587)* связаны с более низкой плазменной концентрацией 6-МР и переносимостью MTX [24].

Кроме того, выявлены генетические варианты в ферментах детоксикации. Глутатион S-трансфераза Mu 1 (*GSTM1*) кодирует фермент, который участвует

в детоксикации канцерогенов и терапевтических препаратов, путем конъюгации с глутатионом. У пациентов с нулевым генотипом *GSTM1* (*rs4025935*) по сравнению с больными с ненулевым генотипом *GSTM1* отмечалось достоверное повышение частоты тяжелых инфекционных осложнений при лечении ОЛЛ [25]. Аналогичным образом полиморфизмы *1298CT* или *TT* в гене глицин-N-метилтрансферазы (*GNMT*) (*rs10948059*), кодирующем печеночный детоксицирующий фермент, продемонстрировали более высокий риск гематологической токсичности по сравнению с диким типом *GNMT CC* [26].

Другая группа генов участвует в фармакокинетическом (ФК) пути тиопуринов, и было обнаружено, что генетические полиморфизмы в этих генах влияют на токсичность и переносимость 6-МР. Тиопурин S-метилтрансфераза (*TPMT*) — это фермент, который превращает тиопуриновые препараты в неактивные метаболиты. Дефектные аллели данного фермента снижают активность кодирующего гена и повышают концентрацию тиопуриновых препаратов, в частности 6-МР, вызывая более высокую токсичность [15]. В многочисленных исследованиях, проведенных к настоящему времени, изучение ФГ было выполнено с анализом *TPMT*. Например, исследования генов-кандидатов, проведенные в Белграде (68 больных) и Британии (1135 пациентов) изучали варианты аллелей однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) *TPMT*3B* и **3C* (*rs1800460* и *rs1142345* соответственно). Было показано, что при обнаружении *rs1800460* и *rs1142345* частота цитопении оказалась значимо выше и чаще требовала коррекции дозы химиопрепаратов, чем у детей с вариантом *TPMT* дикого типа [27, 28]. В данной группе больных отмечалась также повышенная частота инфекционных осложнений III–IV степени, происходило более частое снижение целевой дозы 6-МР и вынужденные перерывы в химиотерапии (ХТ) во время поддерживающего лечения [29].

Другим важным участником ФГ-исследований, связанным с тиопуриновой миелотоксичностью, является нуклеозидный дифосфат-связывающий мотив X-типа (*NUDT15*), который кодирует фермент, являющийся негативным регулятором активации тиопуринов. Полиморфизмы в этом гене могут приводить к токсическому накоплению метаболитов тиопуринов. Варианты *NUDT15* (*rs116855232*, *rs55440599* и *rs147390019*) способствуют повышенному риску развития лейкопении и непереносимости 6-МР, что подтверждено результатами работ, проведенных в Китае, Азии и Африке [30–32]. Исследование GWAS, включавшее генетический анализ полиморфизмов 1028 детей разных рас, показало, что пациенты с генотипом *TT* в *rs116855232* были более чувствительны к терапии 6-МР по сравнению с пациентами с генотипами *TC* и *CC*. Эти результаты были воспроизведены в работе J.J. Yang у 371 пациента с ОЛЛ и в ряде других исследований [33, 34].

Наконец, были также описаны варианты инозинтрифосфатазы (*ITPA*), которая кодирует *ITPA*, — фермент, утилизирующий пурины, захваченные в форме ИТР. Например, у 19 британских больных ОЛЛ с вариантом *ITPA IVS2+21A>C* (*rs7270101*) были значительно более высокие концентрации активного метаболита 6-тиогуанина, что ассоциировалось с тромбоцитопенией [35]. Более того, риск длительной нейтропении был выше в индийской, ливанской и курдской популяциях детей, гетерозиготных по полиморфизму *ITPA 94C>A* (*rs1127354*) и носителей аллельного варианта этого же SNP [36].

Полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты в метаболическом пути фолатов, могут изменять толерантность к МТХ. Метилентетрагидрофолат редуктаза (*MTHFR*) кодирует лимитирующий фермент в метиловом цикле. В голландском исследовании, включавшем 81 больного, описаны гены-кандидаты *MTHFR A1298C* (*rs1801131*) и *C677T* (*rs1801133*), связанные с миелотоксичностью МТХ [37]. В ливанской популяции больных указанные полиморфизмы достоверно чаще сопровождалось развитием анемического синдрома [18]. При анализе ассоциаций между полиморфизмами и миелосупрессией в общеевропейской популяции оказалось, что в случае гомозиготного носительства (генотип *TT*) по тому же SNP (*rs1801133*), наблюдалась более выраженная миелосупрессия [38]. Кроме того, при полиморфизме *MTHFR C677T* (*CT*, *TT*) уровень МТХ в сыворотке крови был значительно выше через 24 ч после введения, но токсичности не наблюдалось. Что касается пациентов с полиморфизмом *MTHFR A1298C* (*AC*, *CC*), то у них значительно выше концентрация МТХ в сыворотке крови была через 48 ч, чаще встречались анемия, тромбоцитопения и фебрильная нейтропения [39].

Были описаны варианты гена дигидрофолат-редуктазы (*DHFR*), который кодирует фермент, восстанавливающий дигидрофолат до тетрагидрофолата (*THF*). Установлено, что дикие типы 2 генетических полиморфизмов: *-317AG* (*rs408626*) и *-680CA* (*rs442767*) — связаны с тяжелой лейкопенией при анализе индийской популяции пациентов, получавших МТХ [40]. Среди пациентов из Испании при обнаружении *I* аллеля полиморфизма *19pb D/I* в гене *DHFR* (*rs70991108*) достоверно чаще лечение осложнялось тромбоцитопенией, а в случаях генотипа *CC* в SNP — *680CA* в *DHFR* — нейтропенией [41].

Циклин D1 (*CCND1*) является регулятором клеточного цикла, который участвует в экспрессии генов, таких как ген *DHFR* [42]. Соответственно, у гомозиготных индивидуумов с вариантом аллеля *CCND1 G870A* (*rs603965*) были существенно короче периоды тяжелой гематологической токсичности при лечении МТХ [42]. Дополнительные гены-кандидаты включают лизосомальный фермент гамма-глутамат гидролазу (*GGH*), который кодирует фермент, метаболизирующий полиглутаматы МТХ (МТХ-PG) обратно в МТХ, что приводит к снижению эффективности препарата.

Так, Garcia-Bournissen et al. показали более высокую частоту тромбоцитопении II степени у 239 европейцев, носителей полиморфизма *GGH (rs11545078) A*, по сравнению с теми, у кого полиморфизм отсутствует [43]. Наконец, метионин синтаза (*MTR*) — еще один ген, участвующий в метаболическом пути фолатов, влияет на ФК и токсичность MTX. Доказана ассоциация между полиморфизмом *MTR rs3768142* и гранулоцитопенией в группе из 118 больных венгерского происхождения [44].

Мукозит

Еще одним из побочных эффектов терапии MTX является мукозит [45]. Терапия мукозита — интенсивная и длительная, требующая массивной местной обработки слизистых антисептиками, а в тяжелых случаях — системной антибактериальной и противогрибковой терапии. Ряд исследований был посвящен анализу корреляций между ФГ и степенью выраженности мукозита при ОЛЛ. Достоверные корреляции связаны с SNPs в переносчиках лекарственных препаратов и ферментах, участвующих в транспорте и метаболическом пути MTX.

В Детском исследовательском госпитале St. Jude провели анализ герминальных SNP у детей с впервые диагностированным ОЛЛ, проходивших лечение по протоколу Total XIIIB [45]. Два SNP в *SLCO1B1*, *rs11045879 T* и *rs4149081 G*, аллели дикого типа были связаны с мукозитом как в фазе консолидации, так и на этапе поддерживающего лечения. Однако полученные результаты не подтвердились в группе больных, получавших терапию по протоколу Total XV. Это объясняется тем, что в рамках протокола Total XV проводилась коррекция дозы MTX на основании фармакогенетического профиля пациента для достижения общей стабильной концентрации MTX в плазме. В работе Salazar et al. также показано, что в испанской популяции больных с вариантным генотипом другого SNP в гене *SLC19A1 (rs1051266)* наблюдалась более высокая частота мукозита при лечении ОЛЛ [41]. Lopez-Lopez et al. проанализировали полиморфизмы в 12 наиболее важных генах, участвующих в транспорте MTX, у детей с В-линейным ОЛЛ испанской популяции. Среди многих SNP, связанных с токсичностью лечения, полиморфизмы в *SLC22A6*, *ABCC2* и *ABCC1 (rs4149172, rs717620 и rs2230671)* соответственно были достоверно связаны с мукозитом [46]. Наконец, den Hoed et al. противопоставили свои результаты другим исследованиям, изучая гены-кандидаты у пациентов с ОЛЛ, получавших лечение в соответствии с протоколом ALL-10 Голландской группы детских онкологов. Интересно, что они не обнаружили ассоциации между ранее изученными SNP и мукозитом, такими как в *SLCO1B1*. Однако их данные показали, что генотип дикого типа *rs7317112* в *ABCC4* был предиктором мукозита по сравнению с аллелем *G*-варианта. После анализа данных с поправкой на возраст и пол было показано, что пациенты с полиморфизмом дикого

типа более склонны к тяжелому мукозиту. Все остальные изученные SNP не показали связи с мукозитом, вызванным лечением [47].

Что касается ферментов, участвующих в ФК-пути MTX, *MTHFR*-генотипы (*C677T/rs1801133* и *A1298T/rs1801131*) были оценены Moulik et al. у детей, получавших лечение по протоколу ХТ CCG-1961 в Северной Индии. Они обнаружили, что у большинства детей с носительством аллеля *rs1801131* развился мукозит, тогда как при генотипе *1298* дикого типа такой закономерности выявлено не было [48]. Клиническая картина мукозита усугублялась при дефиците фолатов. В исследовании Huang et al. при анализе токсических эффектов терапии при ОЛЛ на протоколе ALL-9, разработанном в Голландии, показано, что значительно больше пациентов с генотипом редуктазы 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (*MTRR (rs1801394) AG* или *GG* имели мукозит по сравнению с пациентами, у которых обнаруживался генотип дикого типа [37].

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность является существенным побочным эффектом многих цитотоксических препаратов, применяемых для лечения ОЛЛ, и ухудшение печеночной функции часто приводит к перерывам в лечении с последующим увеличением риска рецидива заболевания [49]. С печеночной токсичностью связаны различные генетические полиморфизмы. Они могут возникать в генах, не участвующих непосредственно в каком-либо известном лекарственном взаимодействии, например, в пататин-подобном фосфолипазном домен-содержащем белке 3 (*PNPLA3*); могут влиять на гены, играющие роль в метаболизме и действии химиотерапевтических агентов, таких как *ITPA*, *DHFR* и *MTHFR*, а также на проникновение внутрь клетки и взаимодействие лекарств, как это наблюдается в случае с *ABCB1* и *SLC19A1*.

В исследовании, включавшем 138 детей с ОЛЛ европейского происхождения, получавших циклофосфамид (CTX), даунорубин (DAU), L-аспарагиназу (LASPA), преднизолон (PRED) и винкристин (VINC), генетический полиморфизм в *PNPLA3 (rs738409)* был связан с 2,6-кратным риском токсического повреждения печени. Около 31 % детей, носителей полиморфизма, страдали от гепатотоксичности II–IV степени. Из них у 18 % показатели печеночных трансаминаз в 5 раз превышали нормальные значения [50]. *PNPLA3* кодирует адипонутрин, фермент, обнаруженный в гепатоцитах и участвующий в катаболизме и ремоделировании триацилглицерола [49]. В Детском исследовательском госпитале St. Jude при анализе полиморфизмов у 715 детей с ОЛЛ было показано, что у пациентов с этим полиморфизмом также значительно выше риск развития повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) после индукционной ХТ [51]. Детская онкологическая группа (COG) подтвердила результаты данного исследования на

большей группе больных (2285 детей). Выявленный генетический вариант может объяснить возникновение стеатогепатита у детей, получающих лечение по поводу ОЛЛ, поскольку достоверно связан с биохимическими проявлениями гепатотоксичности [52, 53].

Полиморфизмы в других генах, например, кодирующих транспортеры лекарств, также изучались в связи с гепатотоксичностью при ОЛЛ, хотя доказательств этому меньше. Например, среди сербских больных отмечена достоверная ассоциация полиморфизма *rs2032582* в *ABCB1* и гепатотоксичности [28]. Следует отметить, что этот же полиморфизм был изучен Gregers et al. в Дании с использованием метода генов-кандидатов, и он не был связан со значительной гепатотоксичностью. Тем не менее в этом же исследовании аллель варианта *C* другого SNP в *ABCB1* (*rs1045642*) был связан с более выраженными проявлениями гепатотоксичности при использовании в программах терапии высокодозного MTX [17].

В дополнение к *ABCB1* генетический вариант в *SLC19A1* был ассоциирован с гепатотоксичностью, обусловленной MTX. Например, исследование генов-кандидатов, проведенное в скандинавской группе детей, показало значительно более высокое повышение уровня АЛТ у пациентов, получавших терапию высокодозным MTX, с полиморфизмом *SLC19A1 rs1051266* [23, 52]. Хотя больные в этом исследовании получали разные химиотерапевтические препараты, гепатотоксичность была связана с MTX из-за известной значимой функции белка RFC при терапевтическом эффекте MTX.

В итальянской группе из 122 больных ОЛЛ делеция в *DHFR* (*rs70991108*) была ассоциирована с 4,5-кратным повышением риска гепатотоксичности. При генетическом полиморфизме в *MTHFR* (*rs1801133*) также отмечено 5,2-кратное увеличение печеночной токсичности [54]. В другом исследовании генов-кандидатов японской детской популяции больных ОЛЛ, получавших 6-MP и MTX во время поддерживающей фазы терапии, проведен анализ дополнительных генетических полиморфизмов *MTHFR*, связанных с гепатотоксичностью. Так, у детей с комбинированными полиморфизмами *MTHFR 677TT*, *677CT* и *1298AC* был значительно выше риск тяжелого и опасного для жизни поражения печени [55].

Нейротоксичность

У пациентов, получающих ХТ, нейротоксичность может проявляться в различных формах, включая сенсорную, моторную и вегетативную дисфункции [56]. Токсическому воздействию чаще подвергается периферическая нервная система, так как центральная нервная система защищена от токсических агентов гематоэнцефалическим барьером. Было показано, что различные полиморфизмы либо предрасполагают, либо защищают пациентов в отношении неврологической токсичности во время лечения ОЛЛ. При анализе полиморфизмов, ассоциированных с нейро-

токсичностью, проводится исследование генов цитросомы и микротрубочек, на которые нацелен VINC, и цитохрома P450A5 (*CYP3A5*), который отвечает за его метаболизм.

В работе Abaji et al., включившей 237 детей с ОЛЛ, выделены 2 генетических полиморфизма, которые ассоциированы с повышенным риском развития периферической нейропатии. Первый полиморфизм — *rs2781377* во втором белке ядерной оболочки, содержащем повторы спектрина (*SYNE2*), который кодирует несприн, белок, поддерживающий клеточный цитоскелет [57]. Интересно, что в экспериментальных работах на лабораторных животных, варианты *SYNE2* были связаны с неврологическими заболеваниями у мышей [58]. Кроме того, вариант *rs10513762* в гене митохондриального рибосомального белка *L47* (*MRPL47*) повышает риск нейротоксичности [57]. В исследованиях *in vitro* было показано, что ген *BAHD1* действует как регуляторный фактор воспаления и через эпигенетические механизмы способствует развитию вегетативных и сенсорных нейропатий [58]. Эти полиморфизмы, изученные Abaji et al. с помощью метода полногеномного секвенирования, были подтверждены в независимой репликационной когорте из 405 детей. В дополнение к этим исследованиям Cerpi et al. в европейской популяции из 339 больных ОЛЛ выявили 3 полиморфизма, которые способствовали повышенному или пониженному риску нейротоксичности. Было показано, что полиморфизм в активе гамма 1 (*ACTG1*) (*rs1135989*), который кодирует белок, поддерживающий клеточный цитоскелет, повышает риск нейротоксичности [59]. С другой стороны, варианты белка актина, гельсолин-подобного (*CAPG*) (*rs3770102*), приводят к снижению риска нейротоксичности. Продукты, кодируемые *CAPG*, играют важную роль в подвижности немускульных клеток через воздействие на цитоскелет [59]. Взаимодействие между *ACTG1*, *CAPG* и VINC было описано Verillis et al. Клеточные линии с устойчивостью к VINC имели сниженную экспрессию белковых продуктов *ACTG1* и *CAPG*. Кроме того, было показано, что полиморфизмы в *ABCB1* (*rs4728709*) и в *ABCC2* (*rs12826* и *rs3740066*) обладают нейропротективным эффектом [60].

Другие исследования показали, что некоторые полиморфизмы, предрасполагающие к нейротоксичности, могут встречаться в генах, которые кодируют белки, участвующие в действии винка-алкалоидов на нижележащие мишени. В 2015 г. проведено исследование этнически гетерогенной детской популяции 222 больных ОЛЛ с помощью GWAS. У 56 % пациентов с аллелем *TT* в *rs924607* в *CEP72* наблюдались нейропатии, тогда как при обнаружении дикого типа *CC* или гетерозиготного аллеля *CT74* данный показатель составлял 21,4 %. Дети с гомозиготным аллелем *TT* также чаще имели более тяжелую степень нейротоксичности [61]. Авторы связали нейротоксичность в этой когорте детей с VINC, поскольку винка-алка-

лоиды воздействуют на микротрубочки и центросомальные белки [57]. В дополнение к *CYP72 CYP3A5* метаболизирует *VINC* в исследованиях *in vitro*. Egbelakin et al. продемонстрировали, что у детей с ОЛЛ из смешанной этнической группы с полиморфизмом *CYP3A5*3A (rs776746)* отмечались более тяжелая нейротоксичность, большая частота нейропатий и продолжительность неврологической дисфункции [62].

Остеонекроз

Остеонекроз — это патологический процесс, поражающий остециты и вызывающий гибель клеток; прогрессирующее состояние, в результате которого происходит разрушение суставной и костной тканей в течение нескольких месяцев. Одной из основных причин развития остеонекроза у детей, получающих терапию по поводу ОЛЛ, является прием глюкокортикоидов [64]. Многие исследователи пытались определить генетические полиморфизмы, которые могут прогнозировать повышенный риск остеонекроза. В ходе анализа генов-кандидатов у 291 пациента детского возраста смешанного расового происхождения было установлено, что вариант *rs6092* ингибитора-1 активатора плазминогена (*PAI-1* или *SERPINE-1*) — гена, связанного с подавлением фибринолиза и образованием тромбов, ассоциирован с существенно более высоким риском развития остеонекроза. Причем у детей с вариантом *GA/AA* остеонекроз отмечен в 27 %, тогда как при варианте *GG* — в 11,7 %. В Детском исследовательском госпитале St. Jude проведен анализ GWAS у 364 детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу Total XV. Было отмечено повышение риска развития остеонекроза при наличии варианта полиморфизма в кислой фосфатазе 1 (*ACP1*) (*rs12714403*), регуляторе дифференцировки остеобластов и других вариантах *SH3*-домена, содержащего YSC84-подобный белок 1 (*SH3YL1*) (*rs4241316*) [65].

В 2015 г. исследователи из COG и Детского исследовательского госпиталя St. Jude объединили результаты по анализу влияний генетических полиморфизмов на токсические эффекты ХТ, включая развитие остеонекроза, изучили полиморфизмы 2285 детей с ОЛЛ различных этнических групп. Выявлена высокая ассоциация с двумя относительно распространенными вариантами глутаматного *NMDA*-рецептора субъединицы 3A (*GRIN3A*) (*rs10989692*) и глутаматного ионотропного рецептора каинатного типа подъединицы 1 (*GRIK1*) (*rs2154490*) [66]. Достоверно показана вовлеченность варианта *GRIN3A* в развитие церебральной ишемии, артериальной эмболии и тромбоза [66]. Кроме того, отмечены 10 полиморфизмов, связанных с остеонекрозом: *rs79085477* и *rs75161997* в костном морфогенном белке 7 (*BMP7*), *rs1891059*, *rs115602884*, *rs74533616*, *rs80223967*, *rs17021408* и *rs61818937* в *PROX1-AS1*, *rs141059755* в длинной межгенной небелковой кодирующей РНК 251 (*LINC00251*) и *rs117532069* в стыковочном белке 5 (*DOK5*) [67]. Было показано, что *BMP7*

снижает образование остеокластов и, следовательно, резорбцию кости; вызывает апоптоз в гладкомышечных клетках сосудов, что может объяснить механизм повреждения сосудов как причину остеонекроза [68]. Сосудистое повреждение как один из основных факторов развития остеонекроза имеет в своей основе 2 полиморфизма (*rs2243057* и *rs6453253*) в рецепторе фактора свертывания тромбина II, подобном рецептору трипсина 1 (*F2RL1*). Взаимодействие между *F2RL1* и его рецептором *F2R* участвует в тромбообразовании, ангиогенезе и артериопатии.

Повышенный риск остеонекроза возникает при наличии полиморфизмов, влияющих на антиметаболические пути. Так, при исследовании генов-кандидатов среди этнически гетерогенной группы из 64 детей с ОЛЛ отмечена достоверная связь полиморфизма *rs45445694 2R/2R* с низкой активностью фермента тимидилат синтазы (*TYMS*) и остеонекрозом. Данный полиморфизм определяет более низкий уровень тимидилат синтазы в клетке, что может объяснить повышенную токсичность антиметаболитов, таких как МТХ. Кроме того, был выявлен аллельный вариант полиморфизма в рецепторе витамина D (*VDR*) (*rs10735810*, который в настоящее время объединен с *rs2228570*). Генетические варианты в *VDR* ассоциированы с низкой минеральной плотностью костной ткани, что в сочетании с остеопатическим действием глюкокортикоидов при лечении ОЛЛ может повышать вероятность остеонекроза [68].

Нефротоксичность

Ухудшение функции почек является значимым осложнением ХТ ОЛЛ. Было показано, что пациенты, имеющие генетические полиморфизмы в эффлюксных насосах и транспортерах, общим субстратом которых является МТХ, имеют повышенный риск нефротоксичности, вызванной ХТ. Определено 5 генетических полиморфизмов, предрасполагающих к нефротоксичности (исследование проведено в группе из 151 больного ОЛЛ испанского происхождения). Так, аллельные варианты полиморфизмов *rs3740065* в *ABCC2*, *rs2619312* и *rs1678392* в *ABCC4*, *rs2622621* в *ABCG2*, а также аллель дикого типа *rs4149035* в *SLCO1B1* были связаны с нефротоксичностью и значительным повышением уровня креатинина крови [46].

Панкреатит

Для определения ФГ-факторов риска развития панкреатита, вызванного лечением, был проведен GWAS в когорте из > 5000 детей и молодых взрослых с ОЛЛ. Редкий нонсенс-вариант в гене карбоксипептидазы 2 (*CPA2*) (*rs199695765*) имел наиболее выраженную ассоциацию с риском развития панкреатита, обусловленного лечением [69].

Ген *CPA2* кодирует профермент панкреатической карбоксипептидазы, а описанный ранее SNP (*rs199695765*) приводит к ранним терминальным

событиям в пропептидной области. Другие 15 вариантов в *CPA2* также были связаны с панкреатитом. Следовательно, носители SNP *CPA2* должны рассматриваться как кандидаты на индивидуальное изменение дозы LASPA — препарата, наиболее часто вызывающего панкреатит во время лечения ОЛЛ [69]. В исследовании, где проводилось полноэкзомное секвенирование, Abaji et al. выделили сигналы, связанные с токсичностью LASPA, у 302 детей с ОЛЛ. Было показано, что 3 SNP ассоциированы с лекарственно-индуцированным панкреатитом: *rs72755233* в *ADAMTS17*, *rs3809849* в *MYBBP1A*, *rs9908032* в *SPECC1*. Два других SNP, которые оказались предикторами тромбоза в той же когорте пациентов, также коррелировали с риском развития панкреатита: носители аллеля *rs11556218* в *IL16* и носители аллеля *rs34708521* в *SPEF2* [70].

В Институте рака Dana-Farber подтверждено прогностическое влияние полиморфизмов *rs3809849* в *MYBBP1A*, *rs11556218* в *IL16* и *rs34708521* в *SPEF2* [69]. Полиморфизм *rs3809849* в гене *MYBBP1A* ранее не изучался. Этот ген кодирует MYB-связывающий белок 1A, который играет важную роль в митозе и регулирует клеточный цикл, кроме того, он является корепрессором фактора транскрипции ядерного фактора каппа В (NF-κB). Примечательно, что имеются данные, свидетельствующие о ключевой роли NF-κB в развитии острого панкреатита.

Реакции гиперчувствительности

Программы лечения детского ОЛЛ включают широкий спектр химиотерапевтических препаратов, однако реакции гиперчувствительности в основном были связаны с LASPA и обусловлены выработкой антител антиаспарагиназных иммуноглобулинов G (IgG), а не иммуноглобулинов E (IgE) [68]. Однако у небольшого числа больных, получающих ПЭГ-аспарагиназу, развиваются реакции гиперчувствительности без обнаружения антител [71, 72]. В данной группе больных анализируются возможные причины гиперчувствительности к аспарагиназе, среди которых не последнее место занимают генетические полиморфизмы. Так, было показано, что SNP в субъединице 1 (*GRIA1*) глутаматного ионотропного рецептора типа AMPA (*rs4958351*) связан с риском развития реакций гиперчувствительности. *GRIA1* кодирует субъединицу ионного канала, связанного с лигандом, который передает глутаминергические сигналы в центральной нервной системе. Общая кумулятивная частота реакций гиперчувствительности у пациентов с генотипами AA, AG и GG составила 74 %, 44 % и 32 % соответственно. Не было выявлено взаимосвязи между различными генотипами и тяжестью реакции [73]. SNPs в ядер-

ном факторе активированных Т-клеток 2 (*NFATC2*) (*rs6021191*) и главном комплексе гистосовместимости, класс II, DRβ1 (*HLA-DRB1*) (*rs17885382*) были связаны с реакциями гиперчувствительности к препаратам аспарагиназы. Эти результаты были подтверждены Kutszegi et al., ими была проведена реконструкция гаплотипа HLA-DRB1*07:01-HLA-DQA1*02:01-HLA-DQB1*02:02, который также положительно и значимо коррелировал с повышенным риском реакций гиперчувствительности [74].

Возможности практического применения результатов фармакогенетических исследований

Современные программы лечения ОЛЛ у детей являются высокоэффективными, но сопровождаются развитием токсических реакций. В результате анализа GWAS генов-кандидатов было выявлено множество наследственных генетических вариантов, связанных с межиндивидуальной вариабельностью токсичности и исхода лечения ОЛЛ. Для воспроизведения некоторых результатов необходимы дальнейшие исследования, а для внедрения этих тестов в клинику требуется более тесная совместная работа молекулярных биологов, генетиков и онкологов/гематологов. Несмотря на все имеющиеся клинические рекомендации и руководства, а также доказательства клинической пользы ФГ-тестирования при ОЛЛ у детей, оно еще не скоро войдет в рутинную клиническую практику. Препятствиями на пути к клиническому использованию ФГ-тестирования служат низкая информированность врачей о методике, высокая стоимость исследования, необходимость высококвалифицированных кадров и одобрение метода протокольными комитетами, поскольку терапия ОЛЛ у детей проводится по утвержденным протоколам. Тем не менее практическая значимость ФГ-тестирования очевидна — от индивидуального дозирования лекарственного препарата (с учетом полиморфизмов генов, определяющих метаболизм и клиренс цитостатика) до направленного предварительного сопроводительного лечения ожидаемой токсичности. Подобный подход в настоящее время принят рядом академических клиник в США (Детский исследовательский госпиталь St. Jude) [75] и проходит совместное крупномасштабное исследование в Европе [76]. Есть надежда, что с проведением большего количества исследований с помощью секвенирования нового поколения и совместных усилий по включению больших многонациональных когорт клиническое применение ФГ для ОЛЛ станет повседневной реальностью и положительно скажется на клинических результатах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Evans W.E., Crews K.R., Pui C.H. A health-care system perspective on implementing genomic medicine: pediatric acute lymphoblastic leukemia as a paradigm. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(2):224–9. doi: 10.1038/clpt.2013.9.
- Pavlovic S., Kotur N., Stankovic B., Zukic B., Gasic V., Dokmanovic L. Pharmacogenomic and Pharmacotranscriptomic Profiling of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: paving the Way to Personalized Treatment. *Genes.* 2019;10(3):3. doi: 10.3390/genes10030191.
- Chabner B.A., Longo D.L. Cancer chemotherapy, immunotherapy and biotherapy: Principles and practice, 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. Pp. 49–68.
- GWAS и психогенетика: консорциумы в поисках ассоциаций. [Электронный ресурс]: <https://biomolecula.ru/articles/gwas-i-psikhogenetika-konsortsiyumu-v-poiskakh-assotsiatsii> (дата обращения 07.12.2021). [GWAS and psychogenetics: consortia in search of associations. [Electronic resource]: <https://biomolecula.ru/articles/gwas-i-psikhogenetika-konsortsiyumu-v-poiskakh-assotsiatsii> (appeal date 07.12.2021). (In Russ.)].
- Pearson T.A., Manolio T.A. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA.* 2008;299(11):1335–44. doi: 10.1001/jama.299.11.1335.
- Lopez-Lopez E., Gutierrez-Camino A., Bilbao-Aldaiturriaga N., Pombar-Gomez M., Martin-Guerrero I., Garcia-Orad A. Pharmacogenetics of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics.* 2014;15(10):1383–98. doi: 10.2217/pgs.14.1064.
- Al-Mahayri Z.N., Patrinos G.P., Ali B.R. Pharmacogenomics in pediatric acute lymphoblastic leukemia: promises and limitations. *Pharmacogenomics.* 2017;18(7):687–99. doi: 10.2217/pgs-2017-0005.
- Lee S.H.R., Yang J.J. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(3):229–36. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.007.
- Mei L., Ontiveros E.P., Griffiths E.A., Thompson J.E., Wang E.S., Wetzler M. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev.* 2015;29(4):243–9. doi: 10.1016/j.blre.2015.01.001.
- Rudin S., Marable M., Huang R.S. The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2017;15(2):82–93. doi: 10.1016/j.gpb.2016.11.003.
- Schmiegelow K., Nielsen S.N., Frandsen T.L., Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(7):503–17. doi: 10.1097/MPH.0000000000000206.
- Davidson M.L., Dalhoff K., Schmiegelow K. Pharmacogenetics influence treatment efficacy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(11):831–49. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181868570.
- Maxwell R.R., Cole P.D. Pharmacogenetic predictors of treatment-related toxicity among children with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(3):176–86. doi: 10.1007/s11899-017-0376-z.
- Relling M.V., Ramsey L.B. Pharmacogenomics of acute lymphoid leukemia: new insights into treatment toxicity and efficacy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013(1):126–30. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.126.
- Zaza G., Cheok M., Krynetskaia N., Thorn C., Stocco G., Hebert J.M., McLeod H., Weinshilboum R.M., Relling M.V., Evans W.E., Klein T.E., Altman R.B. Thiopurine pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(9):573–4. doi: 10.1097/FPC.0b013e328334338f13.
- Mikkelsen T.S., Thorn C.F., Yang J.J., Ulrich C.M., French D., Zaza G., Dunnenberger H.M., Marsh S., McLeod H.L., Giacomini K., Becker M.L., Gaedigk R., Leeder J.S., Kager L., Relling M.V., Evans W., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(10):679–86. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283343d93.
- Gregers J., Gréen H., Christensen I.J., Dalhoff K., Schroeder H., Carlsen N., Rosthøj S., Lausen B., Schmiegelow K., Peterson C. Polymorphisms in the *ABCB1* gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(4):372–9. doi: 10.1038/tj.2014.81.
- Zgheib N.K., Akra-Ismail M., Aridi C., Mahfouz R., Abboud M.R., Solh H., Muwakkit S.A. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(8):387–96. doi: 10.1097/FPC.0000000000000069.
- El Fayoumi R.I., Hagra M.M., Abozenadaha A., Gari M., Abosoudah I., Shinawi T., Mirza T., Bawazir W. The influence of polymorphisms in the drug transporter, *ABCB1* on the toxicity of glucocorticoids in Saudi children with acute lymphoblastic leukaemia. *Pharmacol Rep.* 2019;71(1):90–5. doi: 10.1016/j.pharep.2018.09.010.
- Liu Y., Yi Y., Sheng Q., Xiaotong W., Fang L., Zhiyan T., Huaiping X., Ajing Z. Association of ABCC2–24C>T Polymorphism with High-Dose Methotrexate Plasma Concentrations and Toxicities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLoS One.* 2014;9(3):e91384. doi: 10.1371/journal.pone.0091384.
- Hareedy M.S., El Desoky E.S., Woillard J.B., Thabet R.H., Ali A.M., Marquet P., Picard N. Genetic variants in 6-mercaptopurine pathway as potential factors of hematological toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Pharmacogenomics.* 2015;16(10):1119–34. doi: 10.2217/PGS.15.62.
- Tanaka Y., Nakadate H., Kondoh K., Nakamura K., Koh K., Manabe A. Interaction between NUDT15 and ABCC4 variants enhances intolerance of 6-mercaptopurine in Japanese patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(2):275–80. doi: 10.1038/tj.2017.12.
- Gregers J., Christensen I.J., Dalhoff K., Lausen B., Schroeder H., Rosthøj S., Carlsen N., Schmiegelow K., Peterson C. The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood.* 2010;115(23):4671–7. doi: 10.1182/blood-2010-01-256958.
- Eldem I., Yavuz D., Cumaogullari O., Özge İ., Talia Ü.İ., Elif E.M., Doğanay E., Özdağ H., Şatiroğlu-Tufan N.L., Uysal L. SLCO1B1 Polymorphisms are Associated With Drug Intolerance in Childhood Leukemia Maintenance Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(5):e289–94. doi: 10.1097/MPH.0000000000001153.
- Marino S., Verzeznassi F., Tamaro P., Stocco G., Bartoli F., Decorti G., Rabusin M. Response to glucocorticoids and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: role of polymorphisms of genes involved in glucocorticoid response. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):984–91. doi: 10.1002/pbc.22163.
- Smid A., Karas-Kuzelicki N., Jazbec J. *PACSIN2* polymorphism is associated with thiopurine-induced hematological toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia undergoing maintenance therapy. *Sci Rep.* 2016;6:30244. doi: 10.1038/srep30244.
- Lennard L., Cartwright C.S., Wade R., Vora A. Thiopurine dose intensity and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: the influence of thiopurine methyltransferase pharmacogenetics. *Br J Haematol.* 2015;169(2):228–40. doi: 10.1111/bjh.13240.
- Milosevic G., Kotur N., Krstovski N., Lazic J., Zukic B., Stankovic B., Janic D., Katsila T., Patrinos G.P., Pavlovic S., Dokmanovic L. Variants in *TPMT*, *ITPA*, *ABCC4* and *ABCB1* Genes As Predictors of 6-mercaptopurine Induced Toxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Med Biochem.* 2018;37(3):320–7. doi: 10.1515/jomb-2017-0060.
- Albayrak M., Konyssova U., Kaya Z., Gursel T., Guntekin S., Percin E.F., Kocak U. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and mercaptopurine tolerance in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(5):1155–9. doi: 10.1007/s00280-011-1599-7.
- Liang D.C., Yang C.P., Liu H.C., Jaing T.H., Chen S.H., Hung I.J., Yeh T.C., Lin T.H., Lai C.L., Lai C.Y., Shih L.Y. *NUDT15* gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(6):536–9. doi: 10.1038/tj.2015.75.
- Soler A.M., Olano N., Méndez Y., Lopes A., Silveira A., Dabeizies A., Castillo L., da Luz J.A. *TPMT* and *NUDT15* genes are both related to

- mercaptopurine intolerance in acute lymphoblastic leukaemia patients from Uruguay. *Br J Haematol.* 2018;181(2):252–5. doi: 10.1111/bjh.
32. Moriyama T., Nishii R., Perez-Andreu V., Yang W., Klussmann F.A., Zhao X., Lin T.N., Hoshitsuki K., Nersting J., Kihira K., Hofmann U., Komada Y., Kato M., McCorkle R., Li L., Koh K., Najera C.R., Kham S.K., Isobe T., Chen Z., Chiew E.K., Bhojwani D., Jeffries C., Lu Y., Schwab M., Inaba H., Pui C.H., Relling M.V., Manabe A., Hori H., Schmiegelow K., Yeoh A.E., Evans W.E., Yang J.J. *NUDT15* polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet.* 2016;48(4):367–73. doi: 10.1038/ng.3508.
 33. Yang J.J., Landier W., Yang W., Liu C., Hageman L., Cheng C., Pei D., Chen Y., Crews K.R., Kornegay N., Wong F.L., Evans W.E., Pui C.H., Bhatia S., Relling M.V. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(11):1235–42. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4671.
 34. Zhou H., Li L., Yang P. Optimal predictor for 6-mercaptopurine intolerance in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: *NUDT15*, *TPMT*, or *ITPA* genetic variants? *BMC Cancer.* 2018;18(1):516. doi: 10.1186/s12885-018-4398-2.
 35. Khera S., Trehan A., Bhatia P., Singh M., Bansal D., Varma N. Prevalence of *TPMT*, *ITPA* and *NUDT15* genetic polymorphisms and their relation to 6MP toxicity in north Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(2):341–8. doi: 10.1007/s00280-018-3732-3.
 36. Moradveisi B., Muwakkit S., Zamani F., Ghaderi E., Mohammadi E., Zgheib N.K. *TPMT*, *ITPA* and *NUDT15* Genetic Polymorphisms Predict 6-Mercaptopurine Toxicity in Middle Eastern Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Pharmacol.* 2019;10:916. doi: 10.3389/fphar.2019.00916.
 37. Huang L., Tissing W.J., de Jonge R., van Zelst B.D., Pieters R. Polymorphisms in folate-related genes: association with side effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2008;22(9):1798–800. doi: 10.1038/leu.2008.66.
 38. Chiusolo P., Reddick G., Casorelli I., Laurenti L., Sorà F., Mele L., Annino L., Leone G., Sica S. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol.* 2002;13(12):1915–8. doi: 10.1093/annonc/mdf322.
 39. Shimasaki N., Mori T., Torii C., Sato R., Shimada H., Tanigawara Y., Kosaki K., Takahashi T. Influence of *MTHFR* and *RFC1* polymorphisms on toxicities during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(5):347–52. doi: 10.1097/MPH.0b013e318165b25d.
 40. Kodidela S., Pradhan S.C., Dubashi B., Basu D. Influence of dihydrofolate reductase gene polymorphisms *rs408626* (–317A>G) and *rs442767* (–680C>A) on the outcome of methotrexate-based maintenance therapy in South Indian patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1349–58. doi: 10.1007/s00228-015-1930-z.
 41. Salazar J., Altés A., del Río E., Estella J., Rives S., Tasso M., Navajas A., Molina J., Villa M., Vivanco J.L., Torrent M., Baiget M., Badell I. Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of *MTHFR* ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(5):379–85. doi: 10.1038/tj.2011.25.
 42. Wang Q., He G., Hou M. Cell Cycle Regulation by Alternative Polyadenylation of CCND1. *Sci Rep.* 2018;8(1):6824. doi: 10.1038/s41598-018-25141-0.
 43. Garcia-Bournissen F., Moghrabi A., Krajcinovic M. Therapeutic responses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and haplotypes of gamma glutamyl hydrolase (*GGH*) gene. *Leuk Res.* 2007;31(7):1023–5. doi: 10.1016/j.leukres.2006.08.007.
 44. Oosterom N., Berrevoets M., den Hoed M.A.H., Zolk O., Hoerning S., Pluijm S.M.F., Pieters R., de Jonge R., Tissing W.J.E., van den Heuvel-Eibrink M.M., Heil S.G. The role of genetic polymorphisms in the thymidylate synthase (*TYMS*) gene in methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(10):223–9. doi: 10.1097/FPC.0000000000000352.
 45. Treviño L.R., Shimasaki N., Yang W., Panetta J.C., Cheng C., Pei D., Chan D., Sparreboom A., Giacomini K.M., Pui C.H., Evans W.E., Relling M.V. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5972–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156.
 46. Lopez-Lopez E., Ballesteros J., Piñan M.A., Sanchez de Toledo J., Garcia de Andoin N., Garcia-Miguel P., Navajas A., Garcia-Orad A. Polymorphisms in the methotrexate transport pathway: a new tool for MTX plasma level prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(2):53–61. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835c3b24.
 47. den Hoed M.A., Lopez-Lopez E., te Winkel M.L., Tissing W., de Rooij J.D., Gutierrez-Camino A., Garcia-Orad A., den Boer E., Pieters R., Pluijm S.M., de Jonge R., van den Heuvel-Eibrink M.M. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(3):248–54. doi: 10.1038/tj.2014.63.
 48. Roy Moulik N., Kumar A., Agrawal S., Awasthi S., Mahdi A.A., Kumar A. Role of folate status and methylenetetrahydrofolate reductase genotype on the toxicity and outcome of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(5):1379–84. doi: 10.3109/10428194.2014.947608.
 49. Hunger S.P., Loh M.L., Whitlock J.A., Winick N.J., Carroll W.L., Devidas M., Raetz E.A. COG Acute Lymphoblastic Leukemia Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(6):957–63. doi: 10.1002/pbc.24420.
 50. Gutierrez-Camino A., Martin-Guerrero I., Garcia-Orad A. PNPLA3 rs738409 and Hepatotoxicity in Children With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Validation Study in a Spanish Cohort. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(6):906. doi: 10.1002/cpt.756.
 51. Kienesberger P.C., Oberer M., Lass A., Zechner R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S63–8. doi: 10.1194/jlr.R800082-JLR200.
 52. He X., Yao P., Li M., Liang H., Liu Y., Du S., Zhang M., Sun W., Wang Z., Hao X., Yu Z., Gao F., Liu X., Tong R. A Risk Scoring Model for High-Dose Methotrexate-Induced Liver Injury in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Gene Polymorphism Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:726229. doi: 10.3389/fphar.2021.726229.
 53. Liu Y., Fernandez C.A., Smith C., Yang W., Cheng C., Panetta J.C., Kornegay N., Liu C., Ramsey L.B., Karol S.E., Janke L.J., Larsen E.C., Winick N., Carroll W.L., Loh M.L., Raetz E.A., Hunger S.P., Devidas M., Yang J.J., Mullighan C.G., Zhang J., Evans W.E., Jeha S., Pui C.H., Relling M.V. Genome-Wide Study Links PNPLA3 Variant With Elevated Hepatic Transaminase After Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):131–40. doi: 10.1002/cpt.629.
 54. Ongaro A., De Mattei M., Della Porta M.G., Rigolin G., Ambrosio C., Di Raimondo F., Pellati A., Masieri F.F., Caruso A., Catozzi L., Gemmati D. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica.* 2009;94(10):1391–8. doi: 10.3324/haematol.2009.008326.
 55. Tanaka Y., Manabe A., Nakadate H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(5):1126–31. doi: 10.3109/10428194.2013.825902.
 56. Argyriou A.A., Bruna J., Marmiroli P., Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;82(1):51–77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012.
 57. Abaji R., Ceppi F., Patel S., Gagné V., Xu C.J., Spinella J.F., Colombini A., Parasole R., Buldini B., Basso G., Conter V., Cazzaniga G., Leclerc J.M., Laverdière C., Sinnett D., Krajcinovic M. Genetic risk factors for VIPN in childhood acute lymphoblastic leukemia patients identified using whole-exome sequencing. *Pharmacogenomics.* 2018;19(15):1181–93. doi: 10.2217/pgs-2018-0093.
 58. Mroß C., Marko M., Munck M., Glöckner G., Motameny S., Altmüller J., Noegel A.A., Eichinger L., Peche V.S., Neumann S. Depletion of Nesprin-2 is associated with an embryonic lethal phenotype in mice. *Nucleus.* 2018;9(1):503–15. doi: 10.1080/19491034.2018.1523664.
 59. Ceppi F., Langlois-Pelletier C., Gagné V., Rousseau J., Ciolino C., De Lorenzo S., Kevin K.M., Cijov D., Sallan S.E., Silverman L.B.,

- Neuberg D., Kutok J.L., Sinnett D., Laverdière C., Krajcinovic M. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2014;15(8):1105–16. doi: 10.2217/pgs.14.68.
60. Lopez-Lopez E., Gutierrez-Camino A., Astigarraga I., Navajas A., Echebarria-Barona A., Garcia-Miguel P., Garcia de Andoin N., Lobo C., Guerra-Merino I., Martin-Guerrero I., Garcia-Orad A. Vincristine pharmacokinetics pathway and neurotoxicity during early phases of treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2016;17(7):731–41. doi: 10.2217/pgs-2016-0001.
 61. Diouf B., Crews K.R., Lew G., Pei D., Cheng C., Bao J., Zheng J.J., Yang W., Fan Y., Wheeler H.E., Wing C., Delaney S.M., Komatsu M., Paugh S.W., McCorkle J.R., Lu X., Winick N.J., Carroll W.L., Loh M.L., Hunger S.P., Devidas M., Pui C.H., Dolan M.E., Relling M.V., Evans W.E. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2015;313(8):815–23. doi: 10.1001/jama.2015.0894.
 62. Zhang J., Fei T., Li Z., Zhu G., Wang L., Chen Y.G. BMP induces cochlin expression to facilitate self-renewal and suppress neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *J Biol Chem*. 2013;288(12):8053–60. doi: 10.1074/jbc.M112.433995.
 63. Li L., Sajdyk T., Smith E.M.L., Chang C.W., Li C., Ho R.H., Hutchinson R., Wells E., Skiles J.L., Winick N., Martin P.L., Renbarger J.L. Genetic Variants Associated With Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Two Populations of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1421–8. doi: 10.1002/cpt.1324.
 64. Bond A.M., Bhalala O.G., Kessler J.A. The dynamic role of bone morphogenetic proteins in neural stem cell fate and maturation. *Dev Neurobiol*. 2012;72(7):1068–84. doi:10.1002/dneu.22022.
 65. Janke L.J., Liu C., Vogel P., Kawedia J., Boyd K.L., Funk A.J., Relling M.V. Primary epiphyseal arteriopathy in a mouse model of steroid-induced osteonecrosis. *Am J Pathol*. 2013;183(1):19–25. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.004.
 66. Maurer T., Zimmermann G., Maurer S., Stegmaier S., Wagner C., Hansch G.M. Inhibition of osteoclast generation: a novel function of the bone morphogenetic protein 7/osteogenic protein 1. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:171209. doi:10.1155/2012/171209.
 67. Zhang S., Fantozzi I., Tigno D.D., Yi E.S., Platoshyn O., Thistlethwaite P.A., Kriett J.M., Yung G., Rubin L.J., Yuan J.X. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(3):L740–54. doi: 10.1152/ajplung.00284.200265.
 68. Relling M.V., Yang W., Das S., Cook E.H., Rosner G.L., Neel M., Kaste S.C. Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3930–6. doi: 10.1200/JCO.2004.11.020.
 69. Liu C., Yang W., Devidas M., Cheng C., Pei D., Smith C., Carroll W.L., Raetz E.A., Bowman W.P., Larsen E.C., Maloney K.W., Martin P.L., Mattano L.A. Jr, Winick N.J., Mardis E.R., Fulton R.S., Bhojwani D., Howard S.C., Jeha S., Pui C.H., Hunger S.P., Evans W.E., Loh M.L., Relling M.V. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Pancreatitis in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2133–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.5812.
 70. Abaji R., Gagné V., Xu C.J., Spinella J.F., Ceppi F., Laverdière C., Leclerc J.M., Sallan S.E., Neuberg D., Kutok J.L., Silverman L.B., Sinnett D., Krajcinovic M. Whole-exome sequencing identified genetic risk factors for asparaginase-related complications in childhood ALL patients. *Oncotarget*. 2017;8(27):43752–67. doi: 10.18632/oncotarget.17959. PMID: 28574850.
 71. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):227–32. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282. [Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-asparaginase: new about well-known drug. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2021;18(3):227–32. (In Russ.)].
 72. Fernandez C.A., Stewart E., Panetta J.C., Wilkinson M.R., Morrison A.R., Finkelman F.D., Sandlund J.T., Pui C.H., Jeha S., Relling M.V., Campbell P.K. Successful challenges using native *E. coli* asparaginase after hypersensitivity reactions to PEGylated *E. coli* asparaginase. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1307–13. doi: 10.1007/s00280-014-2464-2.
 73. Chen S.H., Pei D., Yang W., Cheng C., Jeha S., Cox N.J., Evans W.E., Pui C.H., Relling M.V. Genetic variations in GRIA1 on chromosome 5q33 related to asparaginase hypersensitivity. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(2):191–6. doi: 10.1038/clpt.2010.94.
 74. Kutszegi N., Yang X., Gézi A., Schermann G., Erdélyi D.J., Semsei Á.F., Szalai C. HLA-DRB1*07:01-HLA-DQA1*02:01-HLA-DQB1*02:02 haplotype is associated with a high risk of asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017;102(9):1578–86. doi:10.3324/haematol.2017.168211.
 75. van der Wouden C.H., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K.C., Dávila-Fajardo C.L., Deneer V.H., Dolžan V., Ingelman-Sundberg M., Jönsson S., Karlsson M.O., Kriek M., Mitropoulou C., Patrinos G.P., Pirmohamed M., Samwald M., Schaeffeler E., Schwab M., Steinberger D., Stingl J., Sunder-Plassmann G., Toffoli G., Turner R.M., van Rhenen M.H., Swen J.J., Guchelaar H.J. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341–58. doi: 10.1002/cpt.602.
 76. Volpi S., Bult C.J., Chisholm R.L., Deverka P.A., Ginsburg G.S., Jacob H.J., Kasapi M., McLeod H.L., Roden D.M., Williams M.S., Green E.D., Rodriguez L.L., Aronson S., Cavallari L.H., Denny J.C., Dressler L.G., Johnson J.A., Klein T.E., Leeder J.S., Piquette-Miller M., Perera M., Rasmussen-Torvik L.J., Rehm H.L., Ritchie M.D., Skaar T.C., Wagle N., Weinshilboum R., Weitzel K.W., Wildin R., Wilson J., Manolio T.A., Relling M.V. Research Directions in the Clinical Implementation of Pharmacogenomics: An Overview of US Programs and Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):778–86. doi: 10.1002/cpt.1048.

Статья поступила в редакцию: 04.11.2021. Принята в печать: 15.15.2021.

Article was received by the editorial staff: 04.11.2021. Accepted for publication: 15.12.2021.