



Оригинальная статья

Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72*

Корякина О.В.^{1,2} • Ковтун О.П.¹ • Цаур Г.А.^{1,2,3} • Цыганко Е.В.^{2,3} • Фечина Л.Г.^{2,3} • Базарный В.В.¹

Корякина Оксана Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики лечебно-профилактического факультета¹; врач-невролог неврологического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>
✉ 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация.
E-mail: koryakina09@mail.ru

Ковтун Ольга Петровна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>.
E-mail: usma@usma.ru

Цаур Григорий Анатольевич – д-р мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии¹; заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии²; вед. науч. сотр. лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>.
E-mail: tsaurga@mis66.ru

Цыганко Елена Владимировна – биолог лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии²; науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических исследований³.
E-mail: tsyganekoev@mis66.ru

Фечина Лариса Геннадьевна – канд. мед. наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии², вед. науч. сотр. лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>. E-mail: fechinalg@mis66.ru

Базарный Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.
E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Обоснование. Винкристиновая полинейропатия – основное нейротоксическое осложнение при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. Считается, что между генетическими вариантами в генах-кандидатах, ассоциированных с проявлениями нейротоксичности винкрстина в различных этнических группах, существует тесная взаимосвязь. Следовательно, идентификация генетических факторов риска, лежащих в основе предрасположенности к винкристиновой полинейропатии, позволит разработать эффективные методы превентивной диагностики, направленной на определение группы высокого риска среди пациентов, получающих винкрстин, для персонализированного подхода в химиотерапии.

Цель – изучить взаимосвязь между генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72* и винкристиновой полинейропатией у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материал и методы. В одноцентровом когортном исследовании участвовали 199 детей в возрасте от 3 до 17 лет с впервые установленным острым лимфобластным лейкозом, которые получали химиотерапию по протоколу ALL-MB 2015. Всем пациентам выполнили генотипирование однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующей оценкой результатов методом аллельной дискриминации и провели сравнительный анализ частоты встречаемости, клинических признаков винкристиновой полинейропатии в зависимости от носительства изучаемого генетического варианта.

Результаты. Частота встречаемости винкристиновой полинейропатии в исследуемой группе детей составила 81,0% (n = 161). Среди них

преобладали пациенты, имеющие 2-ю степень тяжести по шкале NCI-CTCAE. Однонуклеотидный вариант rs924607 в гене *CEP72* имел значительно выраженную связь с данным нейротоксическим осложнением. При этом 19,1% (n = 38) пациентов были гомозиготными по минорной аллели (генотип TT), а 46,2% (n = 92) имели гетерозиготный генотип СТ. Среди пациентов, имевших хотя бы одну аллель риска (Т), отношение шансов развития винкристиновой полинейропатии составило 2,91 (95% доверительный интервал 1,41–5,99, p = 0,004). Статистически значимой связи между изучаемым генетическим вариантом и клиническими признаками полинейропатии, индуцированной винкристином, нами не выявлено.

Заключение. Однонуклеотидный вариант rs924607 в гене *CEP72* может рассматриваться в качестве предполагаемого фармакогенетического маркера при винкристиновой полинейропатии.

Ключевые слова: винкрстин, нейротоксичность, острый лейкоз, полинейропатия, генетический вариант, *CEP72*

Для цитирования: Корякина ОВ, Ковтун ОП, Цаур ГА, Цыганко ЕВ, Фечина ЛГ, Базарный ВВ. Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72*. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):163–170. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-016.

Поступила 25.05.2023; доработана 14.06.2023; принята к публикации 23.06.2023; опубликована онлайн 12.07.2023

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; 620149, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32, Российская Федерация

³ ГАУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий»; 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а, Российская Федерация

Злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной ткани – одна из актуальных проблем детской онкологии. Ведущее место в структуре онкогематологических заболеваний занимает острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), частота которого достигает 75% [1–3]. Благодаря современным методам диагностики, программной химиотерапии прогноз заболевания значительно улучшился, а выживаемость пациентов существенно повысилась [4, 5].

Общеизвестно, что применение высокодозной и интенсивной полихимиотерапии характеризуется развитием различных побочных эффектов, среди них достаточно часто встречается поражение нервной системы [6–8]. К химиотерапевтическим препаратам первой линии при лечении ОЛЛ у детей относится винкристин. Препарат вызывает остановку митоза, приводящую к гибели клеток в метафазе, что достигается нарушением образования микротрубочек митотического веретена [9]. Основное токсическое осложнение данного цитостатика – винкристиновая полинейропатия (ВП), присоединение которой может привести к уменьшению дозы или отмене препарата и, как следствие, – к снижению эффективности лечения основного заболевания. В ряде случаев развитие тяжелых неврологических расстройств определяет формирование инвалидности.

Сегодня не существует надежных способов первичной профилактики ВП, а также стратегий по снижению токсичности этого препарата. Именно поэтому актуальным представляется поиск доступных и информативных биологических маркеров винкристиновой нейротоксичности, которые можно было бы использовать в качестве диагностических и прогностических критериев. Среди перспективных методов, направленных на выявление пациентов с высоким риском развития ВП, рассматривается фармакогенетическое тестирование, основанное на идентификации генетических вариантов в генах-кандидатах, ассоциированных с токсическими эффектами винкрстина. В литературе отсутствуют публикации результатов исследований по вкладу rs924607 в гене *CEP72* в развитие ВП у пациентов российской популяции. В этой связи целью нашего исследования было изучить взаимосвязь между генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72* и ВП у детей с ОЛЛ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное исследование с участием 199 детей в возрасте от 3 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ALL-MB 2015 [10]

на базе Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга. В исследование не включали больных с критическим состоянием по основному заболеванию и пациентов с органическим поражением нервной системы.

На фоне проводимой химиотерапии пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа 1 (n = 161) – пациенты, развившие клинику ВП, и подгруппа 2 (n = 38) – дети без клинических симптомов поражения периферической нервной системы. Размер подгрупп предварительно не рассчитывался. По полу и возрасту пациенты в обеих подгруппах были сопоставимы.

В исследуемой когорте больных проводилась оценка неврологического статуса по стандартной методике [11]. Нейротоксичность оценивали по шкале «Общие критерии терминологии нежелательных явлений» Национального института рака США (англ. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), версия 5.0 от 2017 г. [12]. Пациентам с клиникой периферической полинейропатии выполняли стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) нервов нижних конечностей с исследованием моторных волокон большеберцового и малоберцового нервов и сенсорных волокон малоберцового и икроножного нервов. Полученные данные ЭНМГ-исследования сравнивали с общепринятыми нормативными значениями [13]. Всем пациентам однократно проводили генотипирование однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующей оценкой результатов с помощью аллельной дискриминации. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов на этапе клинико-гематологической ремиссии.

Допустимость выполнения исследования и его приемлемость были одобрены локальным этическим комитетом Областной детской клинической больницы (протокол № 8 от 23.11.2021). От законных представителей пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica, версия 10 (Dell StatSoft). Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории с оценкой статистической значимости с помощью критерия χ^2 Пирсона. Все количественные признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала – Me (Q1–Q3). Статистическая значимость полученных результатов оценивалась с помощью



непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки связи изучаемых параметров с вероятностью развития неврологических осложнений рассчитывали отношение шансов с помощью четырехпольной таблицы и онлайн калькулятора (www.medcalc.org). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую группу вошли 199 детей в возрасте от 3 до 17 лет, медиана составила 5 (3–9) лет. У всех пациентов ОЛЛ установлен впервые на основании клинических рекомендаций [14], при этом преобладал В-линейный вариант заболевания (92,0%; $n = 184$). По полу дети разделились примерно одинаково: 105 мальчиков (52,5%) и 95 девочек (47,5%). Химиотерапия ОЛЛ проводилась по протоколу с применением арсенала химиотерапевтических препаратов, включая алкалоид растительного происхождения на основе барвинка – винкристина. На фоне специфического лечения у большинства пациентов (81,0%; $n = 161$) сформировалась ВП. У 19,0% ($n = 38$), то есть у каждого пятого ребенка, данных за поражение периферической нервной системы получено не было.

Из числа пациентов с клиническими признаками ВП ($n = 161$) у 87,6% ($n = 141$) больных ВП дебютировала на индукционном этапе химиотерапии, при этом медиана появления симптомов составила 16 (11–21) дней. Практически у половины указанной группы детей (46,1%; $n = 65$) симптомы манифестировали во время первого лечебного цикла. В 10,5% случаев ($n = 17$) признаки нейротоксического осложнения возникли в период консолидации (медиана 91 (56–98) день), и у 3 (1,9%) человек неврологические симптомы ВП появились на этапе поддерживающей терапии. При оценке клинической картины ВП выявлена различная комбинация сенсорных, моторных и вегетативных расстройств или изолированные неврологические нарушения (табл. 1).

При оценке степени тяжести нейротоксичности винкристина по шкале NCI-CTCAE отмечено превалирование ВП 2-й степени тяжести – у 62,7% ($n = 101$). У каждого третьего ребенка – 31,7% ($n = 51$) – регистрировали 3-ю степень тяжести. ВП 1-й степени тяжести наблюдалась у 5,6% ($n = 9$).

При изучении длительности клинических проявлений ВП установлено, что в большинстве случаев – 95,0% ($n = 153$) – симптомы регрессировали и их продолжительность составила 25 дней (медиана 20 (14–30) дней). В последующем на этапе продолжения химиотерапии у 68,9% ($n = 111$) пациентов эпизоды ВП повторялись. При этом у 72,9%

($n = 81$) степень тяжести повторных неврологических симптомов была ниже в отличие от проявлений первого эпизода. Однако у 5 (4,5%) человек повторяющиеся эпизоды характеризовались нарастанием степени выраженности симптомов. У 5,0% ($n = 8$) впервые возникшие симптомы ВП сохранялись в течение всего периода наблюдения, из них двое выбыли из исследования в связи с летальным исходом, связанным с прогрессированием основного заболевания и развитием осложнений. У оставшихся 6 детей симптомы ВП были необратимыми на протяжении всего периода наблюдения, продолжительность которого составила 578 дней (медиана 574 (504–695) дня).

По данным ЭНМГ-исследования в группе детей, у которых наблюдались неврологические нарушения с вовлечением нижних конечностей ($n = 87$), были выявлены низкие значения амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов в трех стандартных точках [15] справа (медиана в точке 1–1,9 (1,2–2,5); в точке 2–1,5 (1,1–2,4); в точке 3–1,5 (1,0–2,2) мВ) и слева (медиана в точке 1–1,8 (1,3–2,1); в точке 2–1,7 (1,3–2,0); в точке 3–1,7 (1,3–2,1) мВ). В то же время медиана значений скорости распространения возбуждения как на проксимальных, так и на дистальных участках проекции малоберцовых нервов находилась в пределах нормативных значений (справа – 48,8 (46,5–51,9); 48,6 (44,6–58,2) м/с и слева 47,9 (45,2–51,3); 48,3 (44,5–56,7) м/с соответственно). Таким образом, в изучаемой группе детей по результатам проведенного ЭНМГ-исследования регистрировалась моторная аксональная нейропатия малоберцовых нервов.

Генотипирование однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* проведено у всех 199 пациентов. При этом 38 (19,1%) были

Таблица 1. Общая клиническая характеристика винкристиновой полинейропатии у детей

Характер неврологических нарушений	Общее количество пациентов ($n = 161$), абс. (%)
Сочетанный	98 (60,9)
сенсорные и моторные	40 (24,8)
сенсорные и вегетативные	24 (14,9)
моторные и вегетативные	14 (8,8)
сенсорные, моторные и вегетативные	20 (12,4)
Изолированный	63 (39,1)
сенсорные	34 (21,1)
моторные	18 (11,2)
вегетативные	11 (6,8)

**Таблица 2.** Частота встречаемости винкристиновой полинейропатии в зависимости от генотипа rs924607, абс. (%)

Факт наличия ВП	Генотип СС (n = 69)	Генотип СТ (n = 92)	Генотип ТТ (n = 38)	Значение p
ВП «+»	48 (69,6)	79 (85,9)	34 (89,6)	0,011
ВП «-»	21 (30,4)	13 (14,1)	4 (10,5)	

ВП – винкристиновая полинейропатия

гомозиготными по минорной аллели (генотип ТТ), генотип СТ имели 46,2% (n = 92) пациентов, генотип СС встречался у 34,7% (n = 69). При сравнительном анализе частоты встречаемости ВП в зависимости от генотипа отмечено, что в подгруппе детей, которые имели генотип СС, число тех, у кого не сформировалась ВП, было выше в отличие от пациентов с генотипами СТ и ТТ (табл. 2).

Для уточнения влияния генотипов на вероятность развития ВП мы рассчитали отношение шансов (табл. 3). Подтверждена статистически значимая связь в той комбинации, где в подгруппах 1 и 2 генотип СС противопоставляли генотипам СТ и ТТ. В этом случае отношение шансов развития ВП составило 2,91 (95% доверительный интервал 1,41–5,99, p = 0,004). Таким образом, у пациентов, имеющих rs924607 в гомо- или гетерозиготном состоянии (генотип ТТ или СТ соответственно), шанс присоединения нейротоксического осложнения при лечении винкристином был практически в 3 раза выше, чем у тех детей, которые имели генотип СС.

При изучении ассоциации генотипа со степенью тяжести, характером неврологических симптомов и повторяемостью эпизодов ВП мы не выявили статистической значимости по всем рассмотренным клиническим признакам при их сравнении в подгруппах пациентов в зависимости от носительства rs924607 в гене *CEP72* (табл. 4). При этом во всех подгруппах преобладали больные с 1-й или 2-й степенью тяжести ВП, наличием

Таблица 3. Частота встречаемости винкристиновой полинейропатии у пациентов с разными вариациями носительства rs924607, абс. (%)

Генотип	ВП «+» (n = 161)	ВП «-» (n = 38)	ОШ	95% ДИ	Значение p
ТТ	34 (21,1)	4 (10,5)	2,27	0,75–6,86	0,205
СТ + СС	127 (78,9)	34 (89,5)			
СТ + ТТ	113 (70,2)	17 (44,7)	2,91	1,41–5,99	0,004
СС	48 (29,8)	21 (55,3)			

ВП – винкристиновая полинейропатия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов при сравнении показателей в подгруппах

сочетанного характера неврологических нарушений и повторных эпизодов.

Следует отметить, что при сравнительном анализе сроков манифестации ВП в группах детей с разными генотипами статистически значимых различий не получено. Так, симптомы нейротоксического осложнения появились на индукционном этапе лечения у 70,2% (n = 99) пациентов с генотипами ТТ или СТ и у 29,8% (n = 42) больных с генотипом СС. В то же время из 20 детей, у которых ВП дебютировала во время консолидирующей терапии, 70,0% (n = 14) имели генотип ТТ или СТ и 30,0% (n = 6) – генотип СС. Продолжительность первого эпизода ВП тоже была практически одинаковой, и у детей с генотипом СС составила 47,1 дня (медиана 20,0 (15,0–32,2) дня), в подгруппе пациентов с генотипом СТ – 46,9 дня (медиана 19,0 (12,0–29,0) дня) и ТТ – 59,2 дня (медиана 26,0 (15,0–31,0) дня). В итоге полученные нами результаты показывают, что изучаемый вариант гена *CEP72* не влияет на характеристики, определяющие клиническую картину ВП.

Обсуждение

ВП – одно из частых и значимых осложнений химиотерапии при лечении ОЛЛ у детей. Присоединение неврологических симптомов может приводить к ухудшению состояния больного и формированию инвалидности. Сегодня задачей химиотерапии считается не только достижение максимального противоопухолевого эффекта, но и снижение неблагоприятных последствий проводимого лечения [6]. Все больше внимания уделяется изучению генов-кандидатов, которые могут ассоциироваться с побочными реакциями химиотерапевтических препаратов [16]. В исследованиях последних лет показаны значимые взаимосвязи между вариантами различных генов и винкристиновой токсичностью [17]. Ряд работ посвящен генам-кандидатам, участвующим в метаболизме винкристина. В частности, R. P. Sims показал, что генотип *CYP3A5*3* приводит к низкой экспрессии белка *CYP3A5*, снижению метаболизма винкристина и повышению его нейротоксичности у пациентов европеоидной расы [18]. В других исследованиях отмечена взаимосвязь между однонуклеотидными вариантами в генах *ABCB1*, *ABCC1*, *ACTG1*, *CAPG*, *MAP4*, *SLC5A7*, *TTPA* и *TUBB1* и ВП у детей [19, 20]. Вместе с тем устойчивых генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском нейротоксичности винкристина, выявлено не было.

Перспективным биомаркером ВП считается генетический вариант в промоторе гена, кодирующего центросомный белок (англ. centrosomal



Таблица 4. Клинические признаки винкристиновой полинейропатии у детей в зависимости от генотипа rs924607

Клинический признак	Количество пациентов, абс.			Значение <i>p</i>
	генотип СС (<i>n</i> = 48)	генотип СТ (<i>n</i> = 79)	генотип ТТ (<i>n</i> = 34)	
Степень тяжести по NCI-CTCAE				
1-я или 2-я	32	54	24	0,931
3-я	16	25	10	
Характер неврологических симптомов				
изолированный	18	31	15	0,826
сочетанный	30	48	19	
Количество эпизодов ВП				
1	13	26	11	0,775
2 и более	35	53	23	

ВП – винкристиновая полинейропатия

protein 72, *CEP72*), необходимый для образования микротрубочек, входящих в состав цитоскелета эукариотических клеток, включая нейроны [21]. В. Diouf и соавт. провели анализ ассоциаций на основании полногеномного профиля однонуклеотидных вариантов более чем 300 детям и установили, что генетический вариант rs924607 в промоторной области гена *CEP72* статистически значимо связан с риском развития ВП при терапии по протоколам St. Jude Total XIIIВ и COG AALL0433. При этом гомозиготные носители минорной аллели (Т) имели не только высокую распространенность, но и тяжелую степень ВП. Кроме того, авторами показано, что аллель риска Т создает сайт связывания для репрессора транскрипции, вызывая снижение экспрессии мРНК, а уменьшение экспрессии белка *CEP72* в нейронах человека и лейкозных клетках повышает их чувствительность к винкристину [22].

В повторных исследованиях были получены противоречивые результаты. А. Gutierrez-Camino и соавт., как и N. K. Zgheib и соавт., при изучении генотипа rs924607 (ТТ) в гене *CEP72* в когортах детей разного этнического происхождения не выявили связи данного генетического варианта с развитием ВП [23, 24]. Однако G. E. V. Wright и соавт. подтвердили роль генотипа rs924607 (ТТ) в гене *CEP72* в предрасположенности к ВП в ретроспективном анализе данных группы пациентов детского возраста преимущественно европейского этнического

происхождения [20]. Такие несогласованные результаты в первую очередь связывают с разным генетическим фоном изучаемых популяций и с тем фактом, что А. Gutierrez-Camino и соавт. ограничили свое исследование фазой индукции ремиссии, тогда как остальные исследователи изучали ВП на всех этапах химиотерапии. Кроме того, следует учитывать использование разных протоколов лечения в упомянутых работах.

В нашем исследовании все пациенты получали терапию в соответствии с протоколом ALL-MВ 2015. При изучении rs924607 в гене *CEP72* мы обнаружили, что данный генетический вариант был связан с высокой частотой ВП у детей, получающих химиотерапию по поводу ОЛЛ. При этом у пациентов, унаследовавших одну или две копии минорной аллели (генотипы ТТ и СТ), ВП дебютировала почти в 3 раза чаще, чем у детей с генотипом СС. Следует отметить, что зарубежными авторами, изучавшими однонуклеотидные варианты в гене *CEP72* при ВП, выявлена неблагоприятная роль генотипа ТТ. В то же время СТ и СС рассматриваются в качестве генотипов, которые связаны с низким риском нейротоксичности, индуцированной винкристином [22]. Согласно результатам нашего исследования, пациенты, имеющие генотип СТ, по частоте встречаемости ВП практически не отличались от пациентов с генотипом ТТ. Вероятно, изолированное носительство минорной аллели rs924607 тоже вносит вклад в ее развитие.

Винкристин широко используется для лечения ОЛЛ у детей. Частота встречаемости ВП варьирует в диапазоне от 10 до 100%, что связывают с применением разных протоколов химиотерапии, которые включают вариативные схемы и дозирование препарата, способы оценки неврологических симптомов, факторы риска [17, 25, 26]. В нашем исследовании ВП сформировалась у 81,0% детей. В большинстве случаев клинические признаки манифестировали во время фазы индукции ремиссии. Отметим, что в ряде работ также наблюдалось развитие нейротоксического осложнения в течение первого месяца специфического лечения [27, 28]. В нашей работе в клинической картине ВП доминировали сочетанные неврологические расстройства, которые в основном имели 2-ю степень тяжести по шкале NCI-CTCAE. Как правило, симптомы поражения периферической нервной системы имели обратимый характер. Однако у большинства детей эпизоды ВП повторялись во время лечения, а у 5,0% пациентов неврологические нарушения сохранялись в течение всего периода наблюдения. По данным ЭНМГ-исследования у больных отмечалось аксональное поражение с преимущественным



вовлечением моторных волокон малоберцовых нервов. Полученные нами результаты согласуются с некоторыми исследовательскими работами по изучению нейрофизиологических данных у детей с химиоиндуцированной периферической полинейропатией [29, 30].

При оценке влияния rs924607 в гене *CEP72* на клинические характеристики ВП мы не обнаружили статистически значимых различий по времени дебюта, степени тяжести, характеру неврологических нарушений, длительности и повторяемости эпизодов ВП у детей, имеющих генотипы ТТ, СТ или СС. Однако в исследовании В. Diouf и соавт. степень тяжести ВП при первом эпизоде у пациентов, гомозиготных по аллели риска (генотип ТТ), была выше [22]. Данное несоответствие полученных результатов можно объяснить разной интенсивностью химиотерапевтических протоколов. Кроме того, нельзя исключать роль других факторов и патогенетических механизмов, участвующих в развитии и характере течения нейротоксического осложнения.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

О.В. Корякина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; О.П. Ковтун – концепция исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.А. Цаур – концепция исследования, редактирование текста; Е.В. Цыганко – проведение молекулярно-генетических исследований, редактирование текста; Л.Г. Фечина – интерпретация клинических данных, редактирование

Заключение

Винкристиновая полинейропатия, будучи распространенным нейротоксическим осложнением химиотерапии, представляет собой важную клиническую проблему. В настоящее время не существует доступных и информативных биологических маркеров, которые можно было бы использовать в качестве предикторов развития этого осложнения. Фармакогенетическое тестирование признано перспективным методом ранней диагностики повреждения периферической нервной системы, индуцированного винкристином. Результаты, полученные нами в ходе проведенного исследования, подтверждают важность однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* для прогнозирования нейротоксичности, вызванной винкристином, и дают основание рассматривать этот вариант в качестве многообещающего генетического маркера, учитывая его взаимосвязь с повышенным риском развития ВП и потенциальную роль в патогенетических механизмах поражения периферической нервной системы. ☞

текста; В.В. Базарный – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующей отделом функциональной диагностики ГАУЗ СО «ОДКБ» С.И. Михайловской и врачу функциональной диагностики ГАУЗ СО «ОДКБ» А.В. Репиковой за помощь в проведении нейрофизиологических исследований, а также канд. физ.-мат. наук, доценту кафедры вычислительной математики и компьютерных наук УрФУ С.И. Солoduшкину за участие в статистической обработке данных.

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252 с. [Kaprin AD, V.V. Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (incidence and mortality)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMI C radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. 252 p. Russian.]
- Yi X. Sixty Percent of Childhood Tumors in Our Country Are Leukemia. *Chi Acad J Electr Publ House*, B01. 2021. doi: 10.44211/n.cnki.nysbz.2021.000050.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21763.
- Румянцев АГ. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(4):11–22. [Rumyantsev AG. [Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children]. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(4):11–22.]
- Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Klausen TW, Jónsson ÓG, Palk K, Pruunsild K, Quist-Paulsen P, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Frandsen TL, Marquart HV, Madsen HO, Norén-Nyström U, Schmiegelow K. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(3):606–615. doi: 10.1038/leu.2017.265.
- Заева ГЕ, Валиев ТТ, Гавриленко ТФ, Моисеенко ЕИ, Медведовская ЕГ, Михайлова СН, Синягина ЮВ. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология*. 2016;18(1):55–60. [Zaeva GE, Valiev TT, Gavrilenko TF, Moiseenko EI, Medvedovskaya EG, Mikhailova SN, Sinyagina YV. [Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience]. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(1):55–60. Russian.]



7. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
8. Валиев ТТ, Шервашидзе МА, Бельшева ТС. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022;17(3):137–159. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159. [Valiev TT, Shervashidze MA, Belysheva TS. [Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002]. *Oncohematology*. 2022;17(3):137–159. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159.]
9. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):253–265. doi: 10.1038/nrc1317.
10. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; Кооперативная группа Москва – Берлин по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей. ALL-MB 2015 [Интернет]. 10.10.2015. Доступно на: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>. [Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; the Cooperative Moscow-Berlin Group for the study of acute lymphoblastic leukemia in children. ALL-MB 2015 [Internet]. 2015 Oct 10. Russian. Available from: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>.]
11. Зыков ВП, Ширеторова ДЧ, Шадрин ВН, Чучин МЮ, Бегашева ОИ, Комарова ИБ, Степанисhev ИЛ. Методы исследования в детской неврологии: учебное пособие. М.: Триада-Х; 2004. 112 с. [Zykov VP, Shiretorova DCh, Shadrin VN, Chuchin MYu, Begasheva OI, Komarova IB, Stepanishchev IL. [Research methods in pediatric neurology: study guide. Moscow: Triada-X; 2004. 112 p. Russian.]
12. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5.0. 2017 Nov 27. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
13. Санадзе АГ, Касаткина ЛФ. Клиническая электромиография для практических неврологов. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 80 с. [Sanadze AG, Kasatkina LF. [Clinical electromyography for practicing neurologists. 3rd ed., rev. and enlarg.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 80 p. Russian.]
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Острый лимфобластный лейкоз: клинические рекомендации [Интернет]. 19.05.2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/529_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Acute lymphoblastic leukemia: clinical guidelines [Internet]. 2020 May 19. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/529_1.]
15. Николаев СГ. Электромиография: клинический практикум. 2-е изд., испр. и дополн. Иваново: Нейрософт; 2019. 392 с. [Nikolaev SG. [Electromyography: a clinical tutorial. 2nd ed., rev. and enlarg.]. Ivanovo: Neyrosoft; 2019. 392 p. Russian.]
16. Гурьева ОД, Савельева МИ, Валиев ТТ. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2021;8(4):60–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70. [Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT. [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. Russian. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70.]
17. Yang QY, Hu YH, Guo HL, Xia Y, Zhang Y, Fang WR, Li YM, Xu J, Chen F, Wang YR, Wang TF. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Genetic Variation as a Potential Risk Factor. *Front Pharmacol*. 2021;12:771487. doi: 10.3389/fphar.2021.771487.
18. Sims RP. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):76–81. doi: 10.1177/1078155214553143.
19. Ceppi F, Langlois-Pelletier C, Gagné V, Rousseau J, Ciolino C, De Lorenzo S, Kevin KM, Cijov D, Sal-lan SE, Silverman LB, Neuberg D, Kutok JL, 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):1105–1116. doi: 10.2217/pgs.14.68.
20. Wright GEB, Amstutz U, Drögemöller BI, Shih J, Rassekh SR, Hayden MR, Carleton BC, Ross CJD; Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. Pharmacogenomics of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy Implicates Pharmacokinetic and Inherited Neuropathy Genes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(2):402–410. doi: 10.1002/cpt.1179.
21. Oshimori N, Li X, Ohsugi M, Yamamoto T. Cep72 regulates the localization of key centrosomal proteins and proper bipolar spindle formation. *EMBO J*. 2009;28(14):2066–2076. doi: 10.1038/emboj.2009.161.
22. Diouf B, Crews KR, Lew G, Pei D, Cheng C, Bao J, Zheng JJ, Yang W, Fan Y, Wheeler HE, Wing C, Delaney SM, Komatsu M, Paugh SW, McCorkle JR, Lu X, Winick NJ, Carroll WL, Loh ML, Hunger SP, Devidas M, Pui CH, Dolan ME, Relling MV, Evans WE. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2015;313(8):815–823. doi: 10.1001/jama.2015.0894.
23. Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, Lopez-Lopez E, Echebarria-Barona A, Zabalza I, Ruiz I, Guerra-Merino I, Garcia-Orad A. Lack of association of the CEP72 rs924607 TT genotype with vincristine-related peripheral neuropathy during the early phase of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment in a Spanish population. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(2):100–102. doi: 10.1097/FPC.000000000000191.
24. Zgheib NK, Ghanem KM, Tamim H, Aridi C, Shahrine R, Tarek N, Saab R, Abboud MR, El-Solh H, Muwakkit SA. Genetic polymorphisms in candidate genes are not associated with increased vincristine-related peripheral neuropathy in Arab children treated for acute childhood leukemia: a single institution study. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(8):189–195. doi: 10.1097/FPC.000000000000345.
25. Gilchrist LS, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):359–366. doi: 10.1007/s00520-013-1981-6.
26. van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, Wilhelm AJ, Ket JCF, van den Berg MH. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:114–130. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.004.
27. Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, Kawazoe K, Minakuchi K. Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy. *J Clin Med Res*. 2014;6(4):252–260. doi: 10.14740/jocmr1856w.
28. Rosca L, Robert-Boire V, Delisle JF, Samson Y, Perreault S. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(11):e27351. doi: 10.1002/pbc.27351.
29. Courtemanche H, Magot A, Ollivier Y, Rialland F, Leclair-Visonneau L, Fayet G, Camdessanché JP, Péréon Y. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle Nerve*. 2015;52(6):981–985. doi: 10.1002/mus.24647.
30. Al-Mazidi S, Alotaibi M, Nedjadi T, Chaudhary A, Alzoghaili M, Djouhri L. Blocking of cytokines signalling attenuates evoked and spontaneous neuropathic pain behaviours in the paclitaxel rat model of chemotherapy-induced neuropathy. *Eur J Pain*. 2018;22(4):810–821. doi: 10.1002/ejp.1169.



Vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: the association with the hereditary rs924607 polymorphism in the *CEP72* gene

O.V. Koryakina^{1,2} • O.P. Kovtun¹ • G.A. Tsaur^{1,2,3} • E.V. Tsyganko^{2,3} • L.G. Fechina^{2,3} • V.V. Bazarnyi¹

Background: Vincristine polyneuropathy is a major neurotoxic complication of treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. A close relationship between genetic variants in candidate genes associated with the vincristine neurotoxicity in various ethnic groups has been proposed. Therefore, identification of the genetic risk factors underlying the predisposition to vincristine polyneuropathy could allow the development of effective tools for preventive diagnostics aimed at identifying a high-risk group among patients treated with vincristine for a personalized approach to their chemotherapy.

Aim: To study an association between the rs924607 polymorphism of the *CEP72* gene and vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia.

Materials and methods: This single center cohort study enrolled 199 children aged 3 to 17 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia, who received ALL-MB 2015 chemotherapy regimen. All patients were genotyped for the single nucleotide variant rs924607 in the *CEP72* gene by real-time polymerase chain reaction and subsequent allelic discrimination. A comparative analysis of the incidence and clinical signs of vincristine polyneuropathy depending on the carrier of the genetic polymorphism was performed.

Results: The incidence of vincristine polyneuropathy in the study pediatric group was 81.0%

($n = 161$); mostly these were patients with NCI-STCAE grade 2 severity. The rs924607 single nucleotide variant in the *CEP72* gene was significantly associated with the neurotoxic complication, with 19.1% ($n = 38$) of the patients were homozygous for the minor allele (rs924607 genotype TT) and 46.2% ($n = 92$) had the ST genotype. Among the carriers of at least one rs924607 risk allele (T), the odds ratio for vincristine polyneuropathy was 2.91 (95% confidence interval 1.41–5.99, $p = 0.004$). No significant association between the genetic variant assessed and clinical signs of vincristine-induced polyneuropathy was found.

Conclusion: The single nucleotide rs924607 polymorphism of the *CEP72* gene can be a putative pharmacogenetic marker for vincristine polyneuropathy.

Key words: vincristine, neurotoxicity, acute leukemia, polyneuropathy, genetic variant, *CEP72*

For citation: Koryakina OV, Kovtun OP, Tsaur GA, Tsyganko EV, Fechina LG, Bazarnyi VV. Vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: the association with the hereditary rs924607 polymorphism in the *CEP72* gene. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):163–170. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-016.

Received 25 May 2023; revised 14 June 2023; accepted 23 June 2023; published online 12 July 2023

Oksana V. Koryakina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Medical and Preventive Faculty¹; Neurologist, Department of Neurology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>
✉ Ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation. E-mail: koryakina09@mail.ru

Olga P. Kovtun – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Rector¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>. E-mail: usma@usma.ru

Grigory A. Tsaur – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology¹; Head of Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology²; Leading Research Fellow, Laboratory of Cellular Therapy for Oncohematological Disorders³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>. E-mail: tsaurga@mis66.ru

Elena V. Tsyganko – Biologist, Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology²; Research Fellow, Laboratory of Molecular Genetic Testing³. E-mail: tsyganko@mis66.ru

Larisa G. Fechina – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology²; Leading Research Fellow, Laboratory of Cellular Therapy for Oncohematological Disorders³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>. E-mail: fechinalg@mis66.ru

Vladimir V. Bazarnyi – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Central Research Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Funding

The study was performed with support from the Ural State Medical University.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

O.V. Koryakina, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results, text writing; O.P. Kovtun, the study concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; G.A. Tsaur, the study concept, text editing; E.V. Tsyganko, molecular genetic studies, text editing; L.G. Fechina, clinical data interpretation, text editing; V.V. Bazarnyi, the study concept and design, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge S.I. Mikhaylovskaya, Head of Department of Functional Diagnostics (Regional Children's Clinical Hospital), A.V. Repakova, Functional Diagnosis Specialist (Regional Children's Clinical Hospital) for their assistance in the neurophysiological studies, and S.I. Solodushkin, PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor of Chair for Numerical Mathematics and Computer Science (Ural Federal University), for the statistical analysis.

¹ Ural State Medical University; ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital; ul. S. Deryabinoy 32, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation

³ Research Institute of Medical Cell Technologies; ul. Karla Marksa 22a, Yekaterinburg, 620026, Russian Federation