

Ю.С. Коркина¹, Т.Т. Валиев²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

L-аспарагиназа: новое об известном препарате

Автор, ответственный за переписку:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДООГ им. Н.Н. Блохина ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, тел.: +7 (905) 797-70-06, e-mail: timurvaliev@mail.ru

История клинического применения аспарагиназы неразрывно связана с совершенствованием программ лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Благодаря противоопухолевому действию на лимфоидные лейкозные клетки, в 1960–1970-е гг. аспарагиназа, полученная от *E. coli*, стала неотъемлемой частью протоколов лечения ОЛЛ у детей и взрослых. По мере эволюции терапевтических подходов для ОЛЛ происходило изменение используемых химиопрепаратов, режима их введения и доз, но аспарагиназа всегда оставалась одним из основных терапевтических агентов при ОЛЛ. С годами расширялись представления о механизмах действия аспарагиназы, происходило накопление данных о неблагоприятных и побочных эффектах препарата (аллергические реакции, тромботические осложнения, панкреатиты, печеночные дисфункции и др.), для снижения частоты которых предпринимаются попытки использования аспарагиназы, полученной от *Erwinia chrysanthemi*, и пэгилированных форм препарата. В настоящем литературном обзоре приведены современные концепции по механизму действия лекарственных форм L-аспарагиназы, охарактеризованы побочные эффекты, ассоциированные с препаратом. Представлен собственный клинический пример по использованию L-аспарагиназы, полученной от *Erwinia chrysanthemi*, у больного ОЛЛ с развившейся аллергической реакцией на препарат пэгилированной L-аспарагиназы.

Ключевые слова: аспарагиназа, ПЭГ-аспарагиназа, эрвиназа, острый лимфобластный лейкоз, лечение

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):227–232. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282

227

ВВЕДЕНИЕ

L-аспарагиназа — первый терапевтический фермент с противоопухолевыми свойствами, который был открыт в 1904 г. Многие ученые более полувека активно искали и подтверждали наличие L-аспарагиназы у животных (крупного рогатого скота, свиней, морских свинок, микроорганизмов), и только в 1964 г. выяснилось, что L-аспарагиназа *E. coli* обладает противо-

опухолевой активностью на животных моделях, тогда как L-аспарагиназа других организмов проявляет менее выраженные противоопухолевые свойства.

Наибольший интерес к ферменту возник в 1965 г., когда при изучении влияния экзогенного L-аспарагина на опухолевые клетки лимфосаркомы у крыс была выявлена прямая зависимость между регрессией опухоли и концентрацией аспарагина в крови [1–3].

Yuliya S. Korkina¹, Timur T. Valiev²¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation² National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

L-asparaginase: New about Well-Known Drug

The history of asparaginase clinical use is inextricably linked to the improvement of treatment programs for acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Asparaginase, obtained from *E. coli*, has become the crucial part in the protocols for the treatment of ALL in children and adults since the 1960s-1970s due to its antitumor effect on lymphoid leukemia cells. Despite the evolution of therapeutic approaches in ALL management, changes in used chemotherapeutic agents, their administration regimens and doses, the asparaginase remains one of the leading therapeutic agents in ALL patients. With time ideas about the asparaginase mechanisms have expanded, new data have been accumulated on adverse effects (allergic reactions, thrombotic complications, pancreatitis, hepatic dysfunction, etc.). The asparaginase obtained from *Erwinia chrysanthemi* and PEGylated forms of the drug were used to reduce the frequency of any of such adverse effects. This literature review provides current concepts on the mechanism of L-asparaginase dosage forms action, describes side effects associated with the use of this medication. We also present our own clinical case of L-asparaginase (obtained from *Erwinia chrysanthemi*) administration in ALL patient with allergic reaction to PEG-L-asparaginase.

Keywords: asparaginase, PEG-asparaginase, erwinase, acute lymphoblastic leukaemia, treatment

For citation: Korkina Yuliya S., Valiev Timur T. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):227–232. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282

По мере накопления клинического опыта использования L-аспарагиназы оказалось, что препарат высокоэффективен в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), и в настоящее время практически невозможно представить ни один современный протокол терапии ОЛЛ без препаратов L-аспарагиназы.

Механизм действия препаратов L-аспарагиназы

В ходе изучения клеточного метаболизма было показано, что нормальные и лейкозные клетки нуждаются в аминокислоте L-аспарагине. В отличие от опухолевых клеток, нормальные клетки человека могут синтезировать L-аспарагин с помощью трансаминаз из оксалоацетата, а также путем превращения аспартата в аспарагин. Неопластически измененные клетки не способны синтезировать аспарагин из-за отсутствия фермента синтетазы, следовательно, они зависят от экзогенного поступления аспарагина. После введения препаратов L-аспарагиназы происходит истощение циркулирующего пула аспарагина, что приводит к «голоданию» опухолевых клеток и апоптозу. Однако L-аспарагиназа обладает свойством не только избирательного воздействия на аминокислоту аспарагин, но и частично вызывает гидролиз L-глутамина, который является транспортным субстратом аминного азота для биохимических процессов в организме человека. После введения препаратов L-аспарагиназы и опосредованного снижения концентрации L-глутамина происходит длительное нарушение процессов, протекающих преимущественно в гепатоцитах, что и обуславливает в дальнейшем широкий спектр побочных реакций, связанных с биосинтетической, метаболической и барьерной функциями печени [1, 4–6].

Несколько лет назад российскими учеными из лаборатории медицинской биотехнологии Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича и лаборатории комбинированной терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был выявлен альтернативный механизм действия L-аспарагиназы на опухолевые клетки. Помимо расщепления аспарагина, L-аспарагиназа способна ингибировать теломеразу — фермент, который отвечает за длину теломер ДНК (концевые фрагменты), определяющих возможное число митозов клетки. При блокировании теломеразы (подавление активности каталитической субъединицы фермента) опухолевых клеток возможность их дальнейшего деления становится ограниченной. При проведении исследования влияния L-аспарагиназы на теломеразу использовалась L-аспарагиназа от *Rhodospirillum rubrum*, в которую были внесены точечные аминокислотные замены. Активность теломеразы в клетках, подверженных воздействию модифицированной L-аспарагиназы, не превышала $29,63 \pm 12,3\%$ от контрольных клеток [7]. Следовательно, являясь ферментом «бессмертия» злокачественных опухолевых клеток, теломераза достраивает концевые фрагменты ДНК клетки и препятствует апоптозу. Подавление активности теломеразы в 2/3 контрольных клеток свидетельствует о возможном использовании аспарагиназы в качестве ингибитора каталитической активности теломеразы.

Особенности производства препаратов L-аспарагиназы

Наличие фермента L-аспарагиназы отмечено у животных, растений и микроорганизмов (бактерии, грибы, водоросли, дрожжи, актиномицеты), однако данный фермент отсутствует у человека, что обуславливает высокую эффективность лекарственных средств

на основе L-аспарагиназы. В связи с технологическими сложностями производства лекарственного препарата (обработка больших объемов фракций аспарагиназы на начальных этапах очистки, многостадийность данного процесса, небольшой выход окончательного очищенного лекарственного вещества, длительное время получения и, как результат, высокая стоимость препарата) в настоящее время разрабатываются и совершенствуются процессы экстракции L-аспарагиназы преимущественно из бактерий и грибов [8]. Если рассматривать возможность получения аспарагиназы из *Basidiomycete Flammulina velutipes*, то можно смело говорить о явных преимуществах данного субстрата: удобство культивирования, минимальные требования к среде питания, полученный фермент имеет высокую активность и устойчивость к воздействию термических факторов. Однако получение аспарагиназы из грибов в настоящее время больше рассматривается для дальнейшего использования в области пищевой промышленности, а не в медицине.

Клиническое применение препаратов L-аспарагиназы

Первые попытки включения L-аспарагиназы в протоколы лечения ОЛЛ позволили повысить многолетнюю выживаемость больных до 70%, а современные программы терапии ОЛЛ с включением L-аспарагиназы у детей приводят к становлению полной ремиссии у 90–95% больных и многолетней бессобытийной выживаемости (БСВ) у 87,3% пациентов с первичным ОЛЛ [9, 10]. Одними из наиболее эффективных оказались немецкие протоколы группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), которые используются в настоящее время и позволяют получить 10-летнюю общую и бессобытийную выживаемость в $90,4 \pm 2,6$ и $82,5 \pm 3,4\%$ соответственно [11]. Менее токсичные программы терапии (ALL-MB-2002) оказались и менее эффективными — БСВ составила 78,3% [11, 12].

С учетом разработки и активного использования высокоэффективных программ при ОЛЛ дальнейшее совершенствование терапевтических подходов направлено на уменьшение как непосредственных, так и отдаленных побочных эффектов. Из-за накопления данных о токсических эффектах L-аспарагиназы (тромбоз, панкреатит, гепатотоксичность, гипергликемия и др.) в научном и клиническом мире возникает выраженная настороженность в применении данных препаратов. Возможная устойчивость опухолевых клеток к бактериальной L-аспарагиназе — еще одна причина, которая диктует необходимость проведения исследований по поиску альтернативных источников L-аспарагиназы, включая растения и грибы, что, вероятно, позволит преодолеть рефрактерность к бактериальной L-аспарагиназе и уменьшить частоту и степень выраженности побочных эффектов. Рекомбинантные формы L-аспарагиназы, полученные из *Erwinia carotovora*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Helicobacter pylori* и *Rhodospirillum rubrum*, по физико-химическим, кинетическим и структурным свойствам, а также по эффективности цитотоксического действия на лейкозные клетки человека не уступают лекарственным препаратам, полученным от *Escherichia coli* [4, 5].

Появление частых и выраженных побочных эффектов при использовании различных форм L-аспарагиназы остается одной из самых главных причин ограничения возможности применения данного препарата у детей и преждевременной отмены. Аллергическая реакция, как один из самых значимых и частых побочных эффектов на введение всех видов препаратов L-аспарагиназы,

полученной из *E. coli*, встречается у 30–70% пациентов [13]. Развитие аллергической реакции является прямым противопоказанием для дальнейшего использования нативной формы L-аспарагиназы и заставляет переходить на альтернативные формы препарата.

Не менее грозным осложнением, отмеченным при использовании L-аспарагиназы, является развитие тромбозов, которые встречаются у 1,8–36% детей, получающих лечение по поводу ОЛЛ. В основе тромбообразования при использовании L-аспарагиназы лежит снижение синтеза прокоагулянтных факторов свертывания: плазминогена, протеинов С и S (из-за снижения белково-синтетической функции печени), антитромбина III, а также наличие центрального венозного доступа. Для данного осложнения основную роль играет не столько форма L-аспарагиназы (нативная или ПЭГ), сколько вид гормональной терапии, проводимой параллельно с введениями L-аспарагиназы (в сочетании с дексаметазоном тромбозы встречаются в 1,4% случаев, а в комбинации с преднизолоном — в 10,4%). С целью снижения вероятности развития выраженных коагулопатий рекомендован контроль уровня фибриногена и антитромбина III на 3-й день после каждого введения препарата, затем — 1 раз в неделю в течение 3 нед [14–16].

Попытки снижения частоты побочных реакций при использовании нативной L-аспарагиназы привели к созданию пэгилированной формы препарата (ПЭГ-аспарагиназа). Новая лекарственная форма оказалась более защищенной от клеток ретикулоэндотелиальной системы и с более длительным периодом полувыведения — $5,73 \pm 3,24$ дня (у нативной L-аспарагиназы период полувыведения составляет $1,24 \pm 0,17$ дня), что позволило вводить ПЭГ-аспарагиназу в 4 раза реже, чем нативную L-аспарагиназу. Тем не менее, и при введении ПЭГ-аспарагиназы развиваются нежелательные явления, которые трудно интерпретировать, поскольку они представляют собой сочетание гиперчувствительности, инактивирующей лекарственный препарат, и неинактивирующих реакций (лихорадка, локальные реакции в месте введения, такие как боль, воспаление, гиперемия). Попытки предотвратить выраженную гиперчувствительность к ПЭГ-аспарагиназе путем премедикации глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами привели к снижению частоты аллергических реакций 3-й и 4-й степени до 3,7% по сравнению с данными о 5,2% вероятности развития выраженной аллергии без премедикации [17].

При развитии гиперчувствительности к L-аспарагиназе и ПЭГ-аспарагиназе рекомендована аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* (Эрвиназа), поскольку антитела, выработанные к аспарагиназе *E. coli*, не вступают в перекрестные реакции с аспарагиназой *Erwinia chrysanthemi*. Период полувыведения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* наиболее короткий и составляет $0,65 \pm 0,13$ дня, что требует более частого введения препарата [18].

Серьезную терапевтическую проблему вызывает появление нейтрализующих антител и связанное с этим снижение активности аспарагиназы. Максимальные титры антител отмечены на 36–42-й день от начала программной терапии ОЛЛ с использованием аспарагиназы. У 30% больных происходит развитие скрытой инактивации (с образованием нейтрализующих антител и снижением активности аспарагиназы при отсутствии клинически очевидной аллергической реакции). Клинические реакции гиперчувствительности и скрытая инактивация из-за антител против L-аспарагиназы *E. coli* приводят к инактивации L-аспарагиназы *E. coli* почти в 60% случа-

ев [13, 19]. Клинически выраженная и скрытая инактивация ПЭГ-аспарагиназы может развиваться после введения второй и последующих доз ПЭГ-аспарагиназы путем формирования антител против непосредственно субстрата, ПЭГ-части и/или сукцинатного линкера (участка, соединяющего активное вещество и пэгилированную часть). Риск развития инактивации зависит от нескольких факторов, включая лекарственную форму препарата, способ и режим введения, линию терапии (т.е. протоколы лечения первичного ОЛЛ или рецидива) и одновременного применения других химиотерапевтических средств, включая кортикостероиды [13, 20]. Формирование нейтрализующих антител коррелирует с быстрым снижением концентрации препарата в сыворотке крови и, соответственно, ведет к тому, что продолжение терапии с тем же препаратом аспарагиназы будет клинически опасным, терапевтически неэффективным и в конечном итоге повлечет за собой ухудшение результатов лечения [17, 21]. В исследовании 18 пациентов детского возраста с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу DCOG ALL-11, с выраженной реакцией гиперчувствительности немедленного типа на введение ПЭГ-аспарагиназы антитела против участка ПЭГ были обнаружены у всех больных (IgG — 100%; IgM — 67%). Антитела против линкера выявлялись преимущественно во время фазы индукции ремиссии (IgG — 50%; IgM — 42%), в то время как антитела против субстрата аспарагиназы определялись только у 11% пациентов на этапе индукции ремиссии и у 94% — во время интенсификации [22].

Также в протоколе DCOG ALL-11 предполагается индивидуальное дозирование ПЭГ-аспарагиназы и аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* с помощью терапевтического лекарственного мониторинга. Пациенты получали 3 фиксированных внутривенных введения, а дальнейшее количество и доза вводимых препаратов аспарагиназы зависели от группы риска заболевания и концентрации препарата в сыворотке крови. Только у 10% пациентов развилась реакция инактивации с клиническими явлениями гиперчувствительности. Гипертриглицеридемия возникала в меньшей степени по сравнению с данными протокола DCOG ALL-10 (37 против 47%) [23].

Неоднозначные результаты получены в исследовании зависимости сывороточной концентрации и антительной активности к ПЭГ-аспарагиназе у пациентов детского и подросткового возраста, получавших лечение ОЛЛ по протоколу NOPHO ALL2008 (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology). При внутримышечном введении ПЭГ-аспарагиназы в дозировке 1000 ME/m^2 с 2-недельными или 6-недельными интервалами и общим 30-недельным курсом терапии фармакологическая цель лечения (активность аспарагиназы выше 100 ME/l) была достигнута в 94% случаев. У 26% пациентов появился антительный ответ на ПЭГ-аспарагиназу, но корреляции между антителами против ПЭГ-аспарагиназы и низкими уровнями активности аспарагиназы не отмечалось [24].

При развитии гиперчувствительности к нативным и пэгилированным формам L-аспарагиназы, полученным от *Escherichia coli*, предпринимается попытка введения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* [6]. Также была разработана ПЭГ-кризантаспаза — рекомбинантный препарат пэгилированной аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* с улучшенной фармакокинетикой для пациентов с гиперчувствительностью к ПЭГ-аспарагиназе. В исследовании детской онкологической группы AALL1421 (Jazz 13-011) 4 пациента с ОЛЛ и лимфобластной лимфомой получали ПЭГ-кризантаспазу внутривенно в связи с развитием нежелательных побочных реакций после введения ПЭГ-

аспарагиназы. У 3 из 4 пролеченных пациентов наблюдалась гиперчувствительность к ПЭГ-кризантаспазе, проявляющаяся клинически или в виде быстрого снижения концентрации препарата в сыворотке крови. При лабораторном исследовании отмечено присутствие антител к ПЭГ-кризантаспазе у всех трех пациентов с гиперчувствительностью. Несмотря на то что данное исследование основано на серии клинических случаев, возникает серьезный вопрос целесообразности пэгилирования аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* для оптимизации ее использования в клинической практике [21].

Гипертриглицеридемия, приводящая к острому панкреатиту, является гораздо более редким осложнением при введении препаратов аспарагиназы [25]. Следует упомянуть, что данное явление более характерно для взрослых пациентов, страдающих ожирением или диабетом, но и у детей данный побочный эффект может быть выявлен как после первого введения препарата, так и после повторных [26]. Существуют данные о том, что для развития этого осложнения у детей важна не только доза препарата, но и скорость введения. Так, у 5-летнего пациента из Турции, получавшего лечение по программе ALL-REZ BFM 2002 в связи с рецидивом ОЛЛ из В-линейных предшественников, при введении ПЭГ-аспарагиназы на блоке R1 отмечалось повышение уровня триглицеридов, в десятки раз превышающее нормальное значение. Это произошло в связи со струйным введением ПЭГ-аспарагиназы (1000 Ед/м²), а не капельным. Необходимо отметить, что предыдущие введения ПЭГ-аспарагиназы (2500 Ед/м²) при первичном лечении ОЛЛ пациент переносил удовлетворительно, без признаков выраженной гипертриглицеридемии [27].

Для решения вопросов нежелательных побочных явлений в настоящее время ведутся разработки GRASPA — инкапсулированной в эритроциты L-аспарагиназы. Эритроциты в качестве биосовместимых и биоразлагаемых носителей способствуют снижению иммуноаллергических побочных реакций, увеличению периода полураспада препарата до 7–21 дня. Плазматический аспарагин, активно проникающий через мембрану эритроцитов во внутриклеточное пространство, расщепляется под действием инкапсулированного лекарственного средства до аспартата и аммиака. Такой механизм взаимодействия двух веществ приводит к уменьшению частоты и выраженности системных реакций [28].

С целью снижения иммуногенности L-аспарагиназы, а также для преодоления нестабильности фермента, термолабильности, короткого периода полувыведения предпринимаются попытки конъюгирования аспарагиназы с наноматериалами, такими как наночастицы оксида алюминия и оксида титана. Максимальная цитотоксичность (61%) была отмечена при использовании наноконъюгата алюминий-аспарагиназы. При оценке термодинамических свойств биоконъюгаты продемонстрировали сохранную остаточную 40%-ную активность после 23 дней хранения при 37 °С [29, 30]. Данный метод позволит улучшить свойства препарата — как термические, эксплуатационные, так и фармакодинамические и кинетические.

В Российской Федерации аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* и ряд альтернативных форм L-аспарагиназы являются незарегистрированными. Но назначение их возможно при условии клинического обоснования в рамках медицинского консилиума, проведения врачебной комиссии и оформления медицинской документации для ввоза препарата из-за рубежа. Клинический опыт применения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi*

(Эрвиназы) в России практически отсутствует, в связи с чем результаты терапии ОЛЛ с включением данного препарата важны с научно-практических позиций.

Клиническое наблюдение

Больной Ф., 3 лет, с диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз, вариант L2, иммунологический подвариант ВII с коэкспрессией CD13, статус ЦНС — 1. Высокая группа риска. Получал лечение по протоколу ALL-IC BFM 2009. После второго введения ПЭГ-аспарагиназы развилась острая аллергическая реакция в виде синдрома бронхообструкции, отека Квинке, в связи с чем вводились глюкокортикостероиды. Развившееся осложнение терапии является прямым противопоказанием для продолжения лечения с использованием ПЭГ-аспарагиназы. Однако в связи с установленной высокой группой риска ОЛЛ отказ от одного из наиболее эффективных препаратов в лечении ОЛЛ был крайне нежелательным.

На врачебном консилиуме было принято решение о продолжении терапии аспарагиназой *Erwinia chrysanthemi* (доза 10 000 Ед/м² эквивалентна 2500 Ед/м² ПЭГ-аспарагиназы). Было выполнено 24 введения препарата, на фоне которых нежелательных реакций не отмечалось. Однако остро стоял вопрос о способе введения данного препарата, поскольку единого мнения о длительности сохранения противоопухолевой активности аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* при внутривенном капельном введении нет. Согласно международным рекомендациям, препарат следует вводить внутримышечно для длительного поддержания терапевтической концентрации в сыворотке крови (более 0,4 МЕ/мл) [31, 32], в то время как описано и внутривенное капельное введение [33]. После внутривенного введения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* наблюдается большая вариабельность концентраций препарата в сыворотке [34]. В связи с крайне высокой вероятностью развития выраженной аллергической реакции у пациента было принято решение о проведении первых двух введений внутривенно по причине возможности более быстрого прерывания инфузии препарата при появлении первых признаков гиперчувствительности немедленного типа. Внутривенные введения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* пациент перенес удовлетворительно, и последующие 22 введения проводились внутримышечно (также без признаков нежелательных и побочных явлений). На фоне терапии осуществлялся контроль триглицеридов, печеночных ферментов, глюкозы, показатели которых оставались в пределах референсных значений. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечались диффузные клинически незначимые изменения поджелудочной железы. После завершения полного программного лечения пациент выписан на поддерживающую терапию по месту жительства в клинко-гематологической и иммунологической ремиссии ОЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные препараты аспарагиназы широко используются в химиотерапевтических схемах лечения ОЛЛ, способствуя достижению длительной выживаемости и выздоровлению подавляющего числа больных. Основной противоопухолевый эффект аспарагиназы обусловлен расщеплением аминокислоты аспарагина, необходимой для синтетических процессов в лейкозной клетке. Относительно недавно отечественными учеными было установлено, что аспарагиназа блокирует

теломеразу в лейкозных клетках, в результате чего происходит блок деления опухолевой клетки. Обратной стороной выраженных противолейкозных свойств аспарагиназы являются ее побочные эффекты (гепатотоксичность, панкреатотоксичность, развитие коагулопатий и тромбозов). Одним из наиболее грозных осложнений, заставляющим отказаться от дальнейшего использования препарата, является развитие аллергической реакции. С целью снижения частоты аллергических реакций предпринимаются попытки использования аспарагиназы, полученной от *Erwinia chrysanthemi*, а также пэгиллированных и конъюгированных с оксидами алюминия и титана форм аспарагиназы. Применение менее иммуногенных форм аспарагиназы позволяет проводить высокоэффективное лечение ОЛЛ с меньшим числом побочных эффектов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Коркина Ю.С. — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Валиев Т.Т. — анализ данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Batool T, Makky E, Jalal M, Yusoff M. A Comprehensive Review on L-Asparaginase and Its Applications. *Appl Biochem Biotechnol*. 2016;178(5):900–923. doi: 10.1007/s12010-015-1917-3
2. Cachumba J, Antunes F, Peres G, et al. Current applications and different approaches for microbial l-asparaginase production. *Braz J Microbiol*. 2016;47 (Suppl 1):77–85. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.004
3. Nguyen T, Do T, Nguyen T, Quen T. Expression, purification and evaluation of recombinant L-asparaginase in methylothrophic yeast *Pichia pastoris*. *Journal of Vietnamese environment*. 2014; 6(3):288–292. doi: 10.13141/jve.vol6.no3.pp288-292
4. Shrivastava A, Khan A, Khurshid M, et al. Recent developments in L-asparaginase discovery and its potential as anti-cancer agent. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:1–10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.01.002
5. Соколов Н.Н., Эльдаров М.А., Покровская М.В. и др. Бактериальные рекомбинантные L-аспарагиназы: свойства, строение и антипролиферативная активность // *Биомедицинская химия*. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С. 312–324. [Sokolov NN, Eldarov MA, Pokrovskaya MV, et al. Bacterial recombinant L-asparaginases: properties, structure and anti-proliferative activity. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(3):312–324. (In Russ).] doi: 10.18097/PBMC20156103312
6. Баранова О.Ю. Онкаспар в лечении острого лимфобластного лейкоза // *Клиническая онкогематология*. — 2008. — Т. 1. — № 3. — С. 227–232. [Baranova OYu. Oncaspar for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;1(3):227–232. (In Russ).]
7. Zhdanov D, Pokrovsky V, Pokrovskaya M, et al. Rhodospirillum rubrum l-asparaginase targets tumor growth by a dual mechanism involving telomerase inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;492(2):282–288. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.078
8. Патент № 2441914 Российская Федерация, МПК C12N 9/82 (2006.01). *Способ получения субстанции рекомбинантной L-аспарагиназы Erwinia carotovora*: № 2010140842/10: заявл. 2010.10.06; опубл. 2012.02.10 / Карасев В.С., Бочкова О.П., Чугунов А.М. и др. — 8 с. [Patent N 2441914 Russian Federation, IPC C12N 9/82 (2006.01). *Method for producing a substance of the recombinant L-asparaginase from Erwinia carotovora*: N 2010140842/10: declare. 2010.10.06: publ. 2012.02.10. Karasev VS, Bochkova OP, Chugunov AM, et al. 8 p. (In Russ).]
9. Алексеев Н.А. *Гематология детского возраста*. — СПб.: Гиппократ; 1998. — С. 468–469. [Alekseev NA. *Gematologiya detskogo vozrasta*. St. Petersburg: Gippocrat; 1998. pp. 468–469. (In Russ).]

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yuliya S. Korkina — data collection, overview of scientific publications on the article topic, data analysis, development of article design, writing the manuscript, final approval of the manuscript text.

Timur T. Valiev — data analysis, development of article design, writing the manuscript, scientific editing, final approval of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Ю.С. Коркина

<https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

10. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь // *Онкогематология*. — 2020. — Т. 15. — № 3. — С. 12–26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Oncogematologia = Oncohematology*. 2020;15(3):12–26. (In Russ).] doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
11. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2018. [Aleskerova GA. Lechenie detei s ostrym limfoblastnym leikozom po programme ALL IC-BFM 2002. [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ).]
12. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 5–15. [Rumyantsev AG. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological, and organizational aspects. *Questions of hematology/oncology and immunopathology*. 2015;14(1):5–15. (In Russ).]
13. Van der Sluis I, Vrooman L, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279–285. doi: 10.3324/haematol.2015.137380
14. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Баженов А.В. и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой // *Клиническая онкогематология*. — 2018. — Т. 11. — № 1. — С. 89–99. [Galstyan GM, Polevodova OA, Bazhenov AV, et al. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia with L-Asparaginase. *Clinical oncohematology*. 2018;11(1):89–99. (In Russ).] doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99
15. Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А. и др. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2018. — Т. 5. — № 4. — С. 74–85. [Koltsova E.M., Balandina A.N., Seregina E.A. et al. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias. *The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(4):74–85. (In Russ).] doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-74-85
16. Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. и др. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом // *Гематология*.

Трансфузиология. Восточная Европа. — 2017. — Т. 3. — № 3. — С. 365–375. [Dmitriev V, Lipay N, Migal N, et al. Thrombocytes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematology. Transfusiology. Eastern Medicine*. 2017;3(3):365–375. (In Russ).]

17. Losasso M, Bostrom B, Messinger Y. Retrospective cohort study monitoring PEG-asparaginase activity in acute lymphoblastic leukemia patients with and without premedication. *F1000Res*. 2019;8:1007. doi: 10.12688/f1000research.19298.2

18. Cooper S, Young D, Bowen C, et al. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27797. doi: 10.1002/pbc.27797

19. Pieters R, Hunger S, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer*. 2011;117(2):238–249. doi: 10.1002/cncr.25489

20. Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, et al. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1797–1806. doi: 10.1080/10428194.2017.1386305

21. Rau R, Dreyer Z, Choi M, et al. Outcome of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma with hypersensitivity to pegaspargase treated with PEGylated Erwinia asparaginase, pegcrisantaspase: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3):e26873. doi: 10.1002/pbc.26873

22. Kloos R, van der Sluis I, Mastrobattista E, et al. Acute lymphoblastic leukaemia patients treated with PEG-asparaginase develop antibodies to PEG and the succinate linker. *Br J Haematol*. 2020;189(3):442–451. doi: 10.1111/bjh.16254

23. Kloos R, Pieters R, Jumelet F, et al. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):715–724. doi: 10.1200/JCO.19.02292

24. Tram Henriksen L, Gottschalk Højfeldt S, Schmiegelow K, et al. Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric

acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol: Pharmacokinetics and antibody formation. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12):e26686. doi: 10.1002/pbc.26686

25. Lau KM, Saunders IM, Goodman A. Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):193–199. doi: 10.1177/1078155219833438

26. Galindo R, Yoon J, Devoe C, Myers A. PEG-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):173–177. doi: 10.1590/2359-3997000000068

27. Malbora B, Avci Z, Ozbek N. Treatment of severe hypertriglyceridemia associated with accidental pegylated asparaginase push in a child with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(4):463–466. doi: 10.3109/01480545.2011.640684

28. Thomas X, Le Jeune C. Erythrocyte encapsulated L-asparaginase (GRASPA) in acute leukemia. *Int J Hematol Oncol*. 2016;5(1):11–25. doi: 10.2217/ijh-2016-0002

29. Agrawal S, Kango N. Development and catalytic characterization of L-asparaginase nano-bioconjugates. *Int J Biol Macromol*. 2019;135:1142–1150. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.154

30. Nunes JCF, Cristóvão RO, Freire MG, et al. Recent Strategies and Applications for L-Asparaginase Confinement. *Molecules*. 2020;25(24):5827. doi: 10.3390/molecules25245827

31. FDA. Highlights of prescribing information Erwinaze (asparaginase Erwinia chrysanthemi). 2011.

32. Panetta J, Liu Y, Swanson H, et al. Higher plasma asparaginase activity after intramuscular than intravenous Erwinia asparaginase. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28244. doi: 10.1002/pbc.28244

33. Jazz Pharmaceuticals UK. ERWINASE (Erwinia L-asparaginase), 10,000 Units/vial, Lyophilisate for solution for injection. 2020.

34. Sassen S, Mathôt R, Pieters R, et al. Population pharmacokinetics of intravenous Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Haematologica*. 2017;102(3):552–561. doi: 10.3324/haematol.2016.149195

Статья поступила: 11.04.2021, принята к печати: 18.06.2021
The article was submitted 11.04.2021, accepted for publication 18.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коркина Юлия Сергеевна [Yuliya S. Korkina] адрес: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1, b.1 Barrikadnaya Street, 125993, Moscow, Russia] ; телефон: +7(916) 112-47-82

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., [Timur T. Valiev, MD, PhD] адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, [address: 24, Kashirskoe shosse, 115478, Moscow, Russia, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO)], телефон: +7 (905) 797-70-06