

З.К. Симавонян¹, Т.Т. Валиев^{1, 2}, М.И. Савельева³, Ш.П. Абдуллаев², С.Р. Варфоломеева¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² РМАНПО, Москва, Российская Федерация

³ ЯГМУ, Ярославль, Российская Федерация

Возможности прогнозирования метотрексат-ассоциированной токсичности в онкогематологии на основании методов молекулярно-генетического тестирования

Автор, ответственный за переписку:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Разработка высокоэффективных протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и неходжкинских лимфом (НХЛ) шла по пути эскалации доз цитостатических агентов и совершенствования сопроводительной терапии. Метотрексат (МТХ), применяемый в высоких дозах (1000–5000 мг/м²), кардинально изменил результаты лечения ОЛЛ и НХЛ у детей, повысив показатели выживаемости пациентов. Обратной стороной противоопухолевого эффекта МТХ представляется его органная токсичность, в связи с чем разработка методов прогнозирования развития токсических эффектов МТХ является важной научно-практической задачей. В последние годы генетические факторы организма больного рассматривают как одну из причин индивидуальной вариабельности фармакокинетических и фармакодинамических параметров МТХ. Аномальная функция ферментов фолатного цикла, белков-транспортеров метотрексата, обусловленная полиморфизмом генов, может влиять на эффективность и токсичность препарата. В настоящем обзоре обобщены и проанализированы известные генетические полиморфизмы, участвующие в метаболизме МТХ. Представлены возможности прогнозирования токсичности, а также перспективы индивидуализации терапии с учетом результатов фармакогенетического тестирования.

Ключевые слова: метотрексат, фармакогенетическое тестирование, токсичность, лимфомы, лейкозы

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Савельева М.И., Абдуллаев Ш.П., Варфоломеева С.Р. Возможности прогнозирования метотрексат-ассоциированной токсичности в онкогематологии на основании методов молекулярно-генетического тестирования. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):449–454. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2810>

Изучение механизмов лейкозо- и лимфомагенеза на молекулярно-биологическом и иммунологическом уровнях привело к расширению представлений о ключевых этапах опухолевой трансформации, что способствовало разработке высокоэффективных программ лечения, центральное место в которых занимает метотрексат (МТХ). По мере исследования противоопухолевых эффектов МТХ стало понятно, что они являются дозозависимыми, но долгое время применение препарата в высоких дозах (1000–5000 мг/м²) было лимитировано его токсичностью. Изучение метаболизма МТХ позволило создать эффективные антитоды (фолиат кальция), определить необходимый уровень рН и объем инфузионной терапии, проводить терапевтический лекарственный мониторинг, что способствовало существенному снижению МТХ-индуцированной токсичности [1]. Тем не менее, даже соблюдение современных рекомендаций по сопроводительной терапии не всегда предотвращает развитие органной токсичности МТХ.

В работах А. Giletti и Р. Espegon [2] и Е. Lopez-Lopez и соавт. [3] отмечено, что у ряда пациентов при введении одинаковых доз МТХ определяются различия фармакокинетических свойств и токсичности препарата (гематологической, гастроинтестинальной, печеночной,

почечной, ЦНС, кожной). Концентрация МТХ в плазме крови использовалась как объективный показатель. Так, у 70,6% пациентов с высокими уровнями МТХ через 72 ч после инфузии препарата развивались проявления токсичности, при этом только у 39,7% пациентов с низким уровнем концентрации МТХ в плазме наблюдались подобные явления.

Спектр осложнений при применении высокодозного МТХ, по данным источников литературы, достаточно широк и может включать тяжелую нейтропению (до 50–70%), почечную недостаточность (до 29%), острый токсический гепатит (до 60%), нейротоксичность (до 22%), токсичность со стороны кожи и слизистых оболочек (до 32%), которые трудно поддаются лечению и порой становятся причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов и последующего снижения дозы препарата, что негативно отражается на результатах терапии. Учитывая, что основным путем выведения МТХ реализуется почками (70–90%), одним из грозных и не всегда прогнозируемых осложнений является развитие нефротоксичности в результате кристаллизации МТХ в просвете почечных канальцев, что приводит к канальцевой токсичности с развитием острой почечной недостаточности и нарушению элиминации препарата [4]. Механизмы

развития острого повреждения почек при введении высокодозного MTX включают pH-зависимую преципитацию MTX в почечных канальцах, а также непосредственное токсическое действие MTX и его метаболитов на почечные канальцы с развитием вазоконстрикции афферентных артериол [5–8]. Развитие почечной дисфункции с последующим повышением концентрации MTX в плазме может приводить к усугублению токсичности препарата и развитию более выраженных миелосупрессии, мукозита, гепатотоксичности с формированием в тяжелых случаях полиорганной недостаточности [9]. Большинство летальных исходов на фоне терапии высокодозным MTX связано с развитием септических и геморрагических осложнений, а 20% — с острой почечной недостаточностью [10].

Протоколы терапии НХЛ представляют собой сочетание разных химиотерапевтических препаратов, поэтому сложно дифференцировать эффект изолированного лекарственного агента и исключить перекрестную токсичность. В настоящее время ряд авторов рассматривают генетические факторы как одну из причин индивидуальной вариативности фармакокинетических и фармакодинамических параметров лекарственных средств [11, 12]. Только 0,1% генов (генетический полиморфизм) определяет индивидуальные особенности, а на 99,9% геном у людей одинаков [13, 14].

В 2018 г. А. Gilletti и Р. Esperon опубликовали обобщенные данные фармакогенетики MTX, которые были получены в результате обзора публикаций научно-информационного портала PubMed. Большинство сообщений, посвященных полиморфизму гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), показали, что аллельный вариант *rs1801133* T или генотип TT коррелировали с повышенной токсичностью и снижением эффективности MTX, тогда как результаты взаимосвязи полиморфизма *rs1801131* с токсическими эффектами препарата были противоречивыми. В других исследованиях подобных взаимосвязей отмечено не было, что, вероятно, свидетельствует о расовых и этнических различиях.

Дополнительные варианты *rs17421511* и *rs1476413*, также изученные в гене *MTHFR*, коррелируют с эффективностью лечения: гаплотип 677T-1298A часто был отмечен у больных с задержкой элиминации MTX, что приводит к высокой частоте токсических эффектов и снижению бессобытийной выживаемости. Вариант *rs2236225* (*G1958A*) гена *MTHFD1* при генотипе AA снижает эффективность лечения MTX [2].

У взрослых пациентов с ревматоидным артритом — носителей аллеля А варианта *rs1051266* (*G80A*) гена *SLC19A1* отмечается гиперфункция этого белка-транспортера, что приводит к увеличению поглощения MTX и, следовательно, повышению эффективности лечения. Исследования варианта *rs34743033* гена *TYMS* показали, что у пациентов с аллелем 3R или генотипом 3R3R результаты лечения были хуже, а проявления токсичности — выше. Аллельный вариант *rs869066439* изменяет стабильность мРНК *TYMS*, в результате чего терапевтические эффекты MTX снижаются, что диктует необходимость индивидуального подхода в выборе дозы MTX, но для клинического подтверждения этого заключения необходимо проведение дальнейших исследований [2].

В 2021 г. китайскими авторами был опубликован обзор влияния генетических факторов на метаболизм MTX. Он включал 34 исследования с участием 4102 пациентов европеоидной и азиатской рас с различными вариантами острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) и неходжкинских лимфом (НХЛ). Было проанализировано влияние 12 полиморфизмов в генах, которые могут изменять пути метаболизма MTX. Наиболее часто изучались аллельные варианты генов *RFC1* (*rs1051266*), *ABCB1* (*rs1045642*) и *MTHFR* (*rs1801133* и *rs1801131*), при этом оценивалось развитие печеночной токсичности, мукозита и почечной токсичности. В результате проведенной работы авторы выявили корреляционную связь между носительством полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *ABCB1*, ответственных за метаболизм MTX, и повышенным риском токсичности, тогда как вари-

Zarui K. Simavonyan¹, Timur T. Valiev^{1, 2}, Marina I. Savelyeva³, Sherzod P. Abdullaev², Svetlana R. Varfolomeeva¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia

³ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Possibilities of Predicting Methotrexate-associated Toxicity in Oncohematology Based on Molecular Genetic Testing Methods

The development of highly effective protocols for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL) followed the path of escalation of doses of cytostatic agents and improvement of supportive care. Methotrexate (MTX), used in high doses (1000–5000 mg/m²), radically changed the results of treatment of ALL and NHL in children, increasing patient survival rates. The downside of the anti-tumor effect of MTX is its organ toxicity, and therefore the development of methods for predicting the development of toxic effects of MTX is an important scientific and practical task. In recent years, the genetic factors of the patient's organism have been considered as one of the reasons for the individual variability of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of MTX. Abnormal function of folate cycle enzymes, methotrexate transporter proteins, due to gene polymorphism, may affect the effectiveness and toxicity of the drug. This review summarizes and analyzes the known genetic polymorphisms involved in MTX metabolism. The possibilities of predicting toxicity, as well as the prospects for individualizing therapy, taking into account the results of pharmacogenetic testing, are presented.

Keywords: methotrexate, pharmacogenetic testing, toxicity, lymphomas, leukemias

For citation: Simavonyan Zarui K., Valiev Timur T., Savelyeva Marina I., Abdullaev Sherzod P., Varfolomeeva Svetlana R. Possibilities of Predicting Methotrexate-associated Toxicity in Oncohematology Based on Molecular Genetic Testing Methods. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):449–454. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2810>

анты генов *RFC1* и *TYMS* коррелировали с менее выраженными проявлениями токсичности при терапии MTX. Других достоверных корреляций авторам не удалось определить [15].

Мембранные транспортеры суперсемейства растворенных носителей (SLC) важны для распределения и клиренса MTX. Транспортер участвует в выведении MTX с желчью. Полиглутаматизация MTX в полиглутаматные формы (pg-MTX) осуществляется посредством фермента фолилполиглутаматсинтетазы (FPGS) внутри клетки, и этот процесс может быть обращен вспять ферментом гамма-глутамилгидролазой (GGH) [16]. MTX и его полиглутаматные формы ингибируют ключевые ферменты метаболизма фолатов — дигидрофолатредуктазу (DHFR) и тимидилатсинтетазу (TYMS) — по механизму конкурентного ингибирования [16].

Фермент DHFR восполняет запасы восстановленной формы фолата путем преобразования фолиевой кислоты и дигидрофолата в тетрагидрофолат (THF). Существуют несколько биологически активных форм восстановленных фолатов, включая 5,10-метилен-THF и 5-метил-THF, используемых для синтеза тимидилата (катализируемого TYMS) и метионина, для которого необходим фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Метионин является предшественником S-аденозилметионина (SAM), который используется для реакции метилирования, включая метилирование ДНК. Недостаток THF, связанный с терапией MTX, ингибирует многочисленные процессы синтеза ДНК и метилирования, что приводит к гибели клеток (терапевтический эффект MTX) [17].

Аномальная функция любого из ферментов и белков-транспортеров, участвующих в метаболизме и транспорте фолатов соответственно, из-за генетических aberrаций может влиять на эффективность и токсичность MTX [18]. Так, например, гиперэкспрессия белков-транспортеров фолатов и антифолатов обеспечивает резистентность к терапии MTX, в то время как снижение функции этих белков вызывает повышение внутриклеточного пула фолатов/антифолатов, с одной стороны, обеспечивая терапевтический эффект, с другой — увеличивая токсичность. Таким образом, фармакокинетика MTX и фолатов имеет существенное значение при выборе дозы препарата с целью профилактики лекарственных осложнений [18, 19].

Наиболее изученным ферментом, участвующим в метаболизме фолатов, является MTHFR. Полиморфизмы гена *MTHFR* приводят к снижению активности фермента и изменению метилирования и синтеза ДНК, что, согласно данным ряда авторов, может приводить к повышенному риску токсичности MTX, так как происходит снижение образования активной формы фолата [20, 21]. Аллельный вариант *rs1801133* (C677T) гена *MTHFR* приводит к замене аминокислоты аланина на валин, что нарушает функцию фермента при температуре выше 37 °C, а полиморфизм *rs1801131* (A1298C), являющийся более редким вариантом (частота встречаемости в мире 25 на 100 человек), вызывает конформационные изменения фермента MTHFR, которые также выражаются в снижении активности фермента, но не приводят к образованию термолabileного белка [21]. Частота встречаемости данных аллельных вариантов в мире составляет 34 и 25 на 100 человек соответственно. При этом данные о частоте встречаемости в России пока не представлены [22].

Не менее важная роль в транспорте фолатов и поглощении антифолатных химиотерапевтических препа-

ратов отводится *SLC19A1* — белку-переносчику восстановленного фолата (RFC). Полиморфный вариант *rs1051266* (G80A) гена *SLC19A1*, который, по данным проекта dbGaP_PopFreq, регистрируется у 56 из 100 человек, может влиять на внутриклеточный транспорт MTX, определять эффективность и токсичность препарата [23]. Вариант *c.80G>A* гена *SLC19A1* снижает эффективность как природных фолатов, так и MTX. Результаты исследований, изучающих вариант *c.80A* гена *SLC19A1* у детей с ОЛЛ и исходы заболевания, оказались весьма противоречивыми. По наблюдениям N.A. Mahmuda и соавт., а также M.A. Leyva-Vázquez и соавт., генотипы AA и GA варианта *c.80G>A* гена *SLC19A1* ассоциированы с рецидивами и низкой выживаемостью [24, 25], тогда как в исследовании J. Gregers и соавт. отмечена взаимосвязь между генотипом AA этого аллельного варианта и более высокой вероятностью сохранения ремиссии по сравнению с вариантами GG или GA и более низкой вероятностью рецидива [26].

Исследователи J.M. Han и соавт. в рамках проведенного метаанализа оценивали связь полиморфизмов гена *SLC01B1* с профилем токсичности в группе из 465 пациентов, получавших терапию высокодозным MTX: у носителей аллеля С полиморфизма *rs4149056* (*T521C*) гена *SLC01B1* отмечена более высокая частота случаев гепатотоксичности, чем среди пациентов с генотипом TT. Авторы сделали вывод, что полиморфизм *rs4149056* (*T521C*) гена *SLC01B1* может быть предиктором гепатотоксичности, вызванной MTX, у пациентов со злокачественными новообразованиями [27].

Согласно ряду исследований, изменения в гене *ABCB1*, кодирующем белок-транспортер Р-гликопротеин, являются значимым фактором в развитии множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Повышенная экспрессия данного белка приводит к снижению внутриклеточного уровня многих химиотерапевтических агентов, в том числе и MTX. Одним из полиморфных вариантов гена *ABCB1*, влияющих на транспорт MTX через клеточную мембрану, является *rs1045642* (C3435T). Статистический анализ выявил значительную связь между носительством *rs1045642* (C3435T) гена *ABCB1* и примерно десятикратным увеличением риска задержки элиминации MTX среди носителей минорного аллеля Т. В то же время не наблюдалось существенной связи между изученными аллельными вариантами генов *MTHFR* (*rs1801133*, 677C>T), *ABCB1* (*rs1045642*, C3435T) и степенью токсичности [28].

Фермент дигидрофолатредуктаза (DHFR), который восстанавливает дигидрофолат (DHF) до тетрагидрофолата (THF), подавляется MTX и pg-MTX. Ингибирование DHFR и TYMS приводит к накоплению токсичного субстрата DHF, что способствует блоку синтеза пуринов. Среди больных с гаплотипами генов *DHFR* и *ACC* (*rs408626*, *rs1650694* и *rs442767*) отмечено снижение бессобытийной выживаемости [29].

Ген *TYMS* кодирует фермент, который необходим для репликации и репарации ДНК, превращения уридинмонофосфата в тимидинмонофосфат. Фермент *TYMS* является мишенью при терапии злокачественных и аутоиммунных заболеваний. Pg-MTX связываются непосредственно с ферментом *TYMS* и таким образом ингибируют его. Если клетка (в том числе опухолевая) естественным образом обогащена ферментом, из-за присутствия дополнительного аллеля *TYMS*, вызывающего повышенную экспрессию гена, ожидается меньшая токсичность, но и меньшая эффективность терапии — в отличие от вариантов, вызывающих снижение экспрессии гена [30, 31].

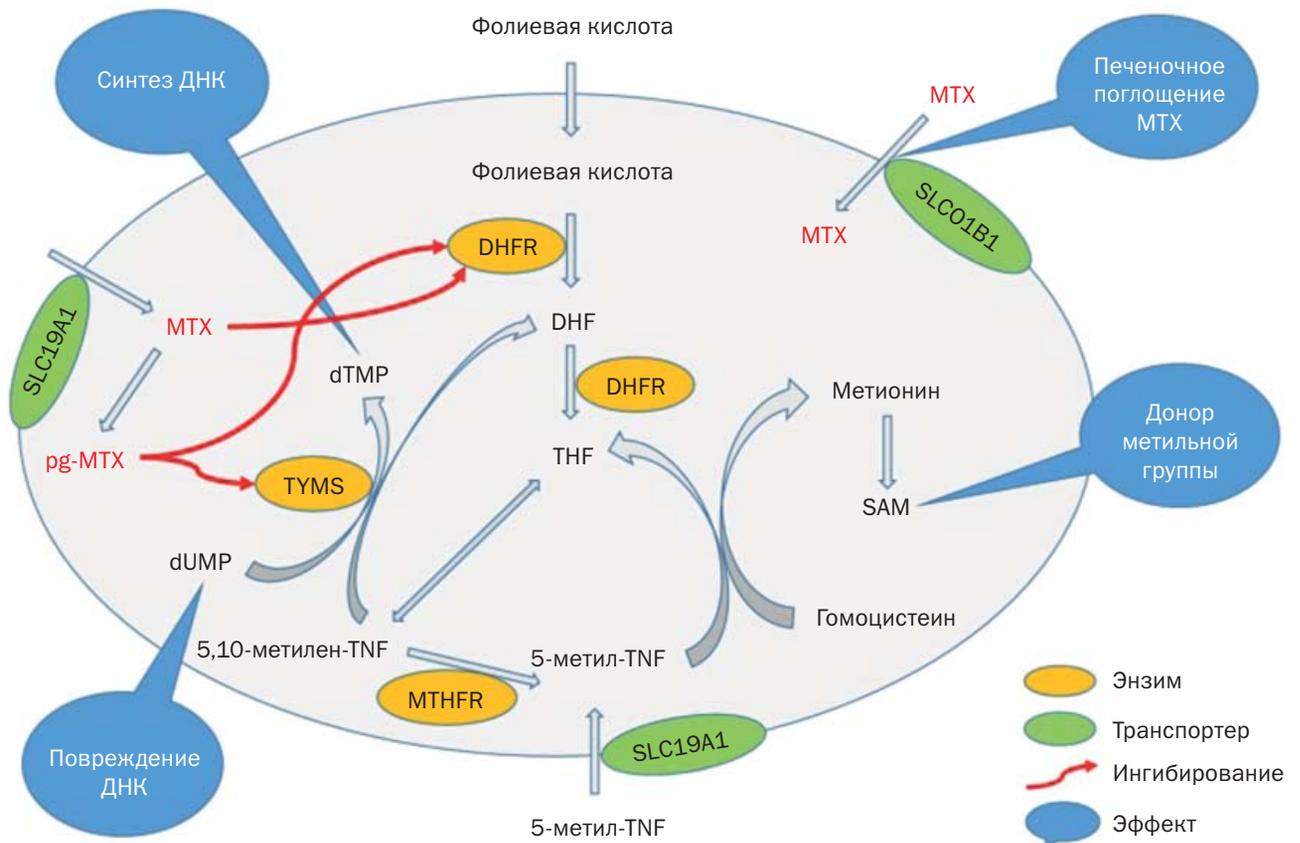


Рисунок. Метаболический путь фолиевой кислоты, нарушенный метотрексатом [30]

Примечание. MTX — метотрексат; pg-MTX — полиглутамированный MTX; THF — тетрагидрофолат; DHF — дигидрофолат; SAM — S-аденозилметионин; DHFR — дигидрофолатредуктаза; TYMS — тимидилатсинтетаз; MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; SLC19A1 — семейство белков-переносчиков растворенных веществ 19, член 1; SLC01B1 — семейство белков-переносчиков органических анионов, член 1B1; dTMP — дезокситимидинмонофосфат; dUMP — дезоксиуридинмонофосфат.

Figure. Folate metabolic pathway disrupted by methotrexate [30]

Note. MTX — methotrexate; pg-MTX — polyglutamated MTX; THF — tetrahydrofolate; DHF — dihydrofolate; SAM — S-adenosyl methionine; DHFR — dihydrofolate reductase; TYMS — thymidylate synthetase; MTHFR — methylenetetrahydrofolate reductase; SLC19A1 — Solute Carrier Family 19 Member 1; SLC01B1 — Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1; dTMP — deoxythymidine monophosphate; dUMP — deoxyuridine monophosphate.

Пути клеточного метаболизма и мишени MTX схематично представлены на рисунке.

Помимо MTX, антрациклиновые антибиотики, известные своей кардиотоксичностью, являются обязательным компонентом полихимиотерапевтических режимов лечения ОЛЛ и НХЛ. Проводятся фармакогенетические исследования, направленные на определение генетических полиморфизмов, определяющих повышенную вероятность развития кардиотоксичности. Так, отмечена повышенная частота кардиальных побочных эффектов антрациклинов при носительстве определенных полиморфных вариантов генов *RARG*, *SLC28A3* и *UGT1A6*4* [32].

Гематологическая токсичность, отмеченная при терапии ОЛЛ с включением тиопуринов, оказывается существенно более выраженной у больных — носителей полиморфных вариантов генов *TPMT* и *NUDT15* [33]. А геморрагический цистит как тяжелое осложнение терапии циклофосфамидом наряду с гепатотоксичностью в посттрансплантационном периоде регистрировался чаще при обнаружении у пациентов вариантов *ALDH3A1*2*, *ALDH1A1*2*. Полиморфизм *CYP2B6* являлся предиктором орального мукозита и веноокклюзионной болезни [34]. Гиперчувствительность к препаратам L-аспарагиназы регистрируется существенно чаще

у пациентов с нарушением равновесия сцепления HLA-DRB1*07:01 и DQA1*02:01 при наличии DQB1*02:02, что диктует необходимость использования менее аллергенных (пегилированных) форм препарата [35].

Таким образом, изучение индивидуальных генетических полиморфизмов позволяет прогнозировать эффективность и токсичность проводимой терапии, но для модификации существующих протоколов лечения лейкозов и лимфом следует продолжить исследования с включением большего числа пациентов, а также учитывать этнические и расовые особенности распределения полиморфизмов фармакогенов в популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные выше данные позволяют предположить, что фармакогенетика цитостатиков (в том числе и MTX) может стать важным инструментом в клинической практике. Создание индивидуальных генетических карт с указанием прогностического влияния обнаруженных у больного полиморфизмов поможет проводить более эффективное дозирование лекарственных препаратов, осуществлять превентивную профилактику высоковероятных токсических эффектов или вовсе отказаться от использования заранее неэффективного препарата у конкретного больного.

ВКЛАД АВТОРОВ

З.К. Симавонян — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование.

Т.Т. Валиев — научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания.

М.И. Савельева — редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Ш.П. Абдуллаев — редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

С.Р. Варфоломеева — редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Zarui K. Simavonyan — research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Timur T. Valiev — scientific concept of the publication, structure, writing, discussion of the manuscript and verification of the content.

Marina I. Savelyeva — manuscript editing, study design, final approval of the manuscript for publication.

Sherzod P. Abdullaev — manuscript editing, study design, final approval of the manuscript for publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Evans WE, Abramowitch M, Crom WR, et al. Clinical pharmacodynamic studies of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *NCI Monogr.* 1987;(5):81–85.
2. Giletti A, Esperon P. Genetic markers in methotrexate treatments. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(6):689–703. doi: <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0047-z>
3. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, et al. Polymorphisms of the SLC01B1 gene predict methotrexate-related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(4):612–619. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.23074>
4. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist.* 2018;23(1):52–61. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243>
5. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* — 2018. — Т. 5. — № 2. — С. 11–18. — doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18> [Dinikina YuV, Smirnova AY, Golubeva KM, et al. Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2018;5(2):11–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18>]
6. Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2019;20(9):714–719. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200220666190806140844>
7. Tavakolpour S, Darvishi M, Ghasemiadl M. Pharmacogenetics: A strategy for personalized medicine for autoimmune diseases. *Clin Genet.* 2018;93(3):481–497. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13186>
8. Малова М.Д., Михайлова С.Н., Бельшева Т.С. Высокодозный метотрексат в детской онкогематологии: вопросы токсичности терапии // *Вестник гематологии.* — 2023. — Т. 19. — № 3. — С. 22–27. [Malova MD, Mikhailova SN, Belysheva TS. High-dosed methotrexate in pediatric oncohematology: issues of toxicity of therapy. *The Bulletin of Hematology.* 2023;19(3):22–27. (In Russ).]
9. Meyers PA, Flombaum C. High-dose methotrexate-induced renal dysfunction: is glucarpidase necessary for rescue? *J Clin Oncol.* 2011;29(7):e180. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8245>

Svetlana R. Varfolomeeva — manuscript editing, study design, final approval of the manuscript for publication.

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

З.К. Симавонян

<https://orcid.org/0009-0008-1361-0082>

Т.Т. Валиев

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

М.И. Савельева

<https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Ш.П. Абдуллаев

<https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

С.Р. Варфоломеева

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

10. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem.* 1996;42(8 Pt 2):1322–1329.
11. Choi YJ, Park H, Lee JS, et al. Methotrexate elimination and toxicity: MTHFR 677C>T polymorphism in patients with primary CNS lymphoma treated with high-dose methotrexate. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):504–509. doi: <https://doi.org/10.1002/hon.2363>
12. Park JA, Shin HY. Influence of genetic polymorphisms in the folate pathway on toxicity after high-dose methotrexate treatment in pediatric osteosarcoma. *Blood Res.* 2016;51(1):50–57. doi: <https://doi.org/10.5045/br.2016.51.1.50>
13. Castaldo P, Magi S, Nasti AA, et al. Clinical pharmacogenetics of methotrexate. *Curr Drug Metab.* 2011;12(3):278–286. doi: <https://doi.org/10.2174/138920011795101840>
14. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянская В.О. и др. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования // *Амурский медицинский журнал.* — 2017. — № 2. — С. 62–67. [Leonov DV, Ustinov EM, Dereviannaya VO, et al. Genetic polymorphism. Value. Methods of research. *Amurskii meditsinskii zhurnal.* 2017;(2):62–67. (In Russ).]
15. Song Z, Hu Y, Liu S, et al. The Role of Genetic Polymorphisms in High-Dose Methotrexate Toxicity and Response in Hematological Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:757464. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.757464>
16. Sundbaum JK, Baecklund E, Eriksson N, et al. MTHFR, TYMS and SLC01B1 polymorphisms and adverse liver effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* 2020;21(5):337–346. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0186>
17. Sramek M, Neradil J, Veselska R. Much more than you expected: The non-DHFR-mediated effects of methotrexate. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017;1861(3):499–503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.12.014>
18. Assaraf YG. The role of multidrug resistance efflux transporters in antifolate resistance and folate homeostasis. *Drug Resist Updat.* 2006;9(4-5):227–246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drup.2006.09.001>
19. Lopez-Lopez E, Gutierrez-Camino A, Bilbao-Aldaiturriaga N, et al. Pharmacogenetics of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics.* 2014;15(10):1383–1398. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.14.106>
20. Umerez M, Gutierrez-Camino A, Muñoz-Maldonado C, et al. MTHFR polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on methotrexate therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:69–78. doi: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S107047>

21. Lambrecht L, Sleurs C, Labarque V, et al. The role of the MTHFR C677T polymorphism in methotrexate-induced toxicity in pediatric osteosarcoma patients. *Pharmacogenomics*. 2017;18(8):787–795. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0013>
22. Генокарта: генетическая энциклопедия. [Genokarta: Genetic Encyclopedia. (In Russ).] Доступно по: <https://www.genokarta.ru>. Ссылка активна на 31.01.2024.
23. Mahmuda NA, Yokoyama S, Huang JJ, et al. Study of Single Nucleotide Polymorphisms of the SLC19A1/RFC1 Gene in Subjects with Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):772. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17050772>
24. Leyva-Vázquez MA, Organista-Nava J, Gómez-Gómez Y, et al. Polymorphism G80A in the reduced folate carrier gene and its relationship to survival and risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *J Investig Med*. 2012;60(7):1064–1067. doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31826803c1>
25. de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;113(10):2284–2289. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-165928>
26. Gregers J, Christensen IJ, Dalhoff K, et al. 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):4671–4677. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256958>
27. Han JM, Choi KH, Lee HH, et al. Association between SLC01B1 polymorphism and methotrexate-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Drugs*. 2022;33(1):75–79. doi: <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001125>
28. Ebid AIM, Hossam A, El Gammal MM, et al. High dose methotrexate in adult Egyptian patients with hematological malignancies: impact of ABCB1 3435C>T rs1045642 and MTHFR 677C>T rs1801133 polymorphisms on toxicities and delayed elimination. *J Chemother*. 2022;34(6):381–390. doi: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.2009723>
29. Wróbel A, Drozdowska D. Recent Design and Structure-Activity Relationship Studies on the Modifications of DHFR Inhibitors as Anticancer Agents. *Curr Med Chem*. 2021;28(5):910–939. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867326666191016151018>
30. Kotur N, Lazić J, Ristivojević B, et al. Pharmacogenomic Markers of Methotrexate Response in the Consolidation Phase of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Genes*. 2020;11(4):468. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11040468>
31. Erčulj N, Kotnik BF, Debeljak M, et al. Influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(6):1096–1104. doi: <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.639880>
32. Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, et al. CPNDS Clinical Practice Recommendations Group. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):683–695. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13008>
33. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, et al. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn*. 2022;24(10):1051–1063. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.06.007>
34. Rocha V, Porcher R, Fernandes JF, et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia*. 2009;23(3):545–556. doi: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.323>
35. Gagné V, St-Onge P, Beaulieu P, et al. HLA alleles associated with asparaginase hypersensitivity in childhood ALL: a report from the DFCI Consortium. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):541–547. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0195>

Статья поступила: 22.06.2024, принята к печати: 16.10.2024

The article was submitted 22.06.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н. [Timur T. Valiev, MD, PhD]; адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23 [address: 23, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russian Federation]; e-mail: timurvaliev@mail.ru; eLibrary SPIN: 9802-8610

Симавонян Заруи Кайцаковна [Zarui K. Simavonian, MD]; e-mail: zarui@inbox.ru; eLibrary SPIN: 1517-9599

Савельева Марина Ивановна, д.м.н., профессор [Marina I. Savelyeva, MD, PhD, Professor]; e-mail: marinasavelyeva@mail.ru; eLibrary SPIN: 2434-6458

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.м.н. [Sherzod P. Abdullaev, MD, PhD]; e-mail: abdullaevsp@gmail.com; eLibrary SPIN: 1727-2158

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Svetlana R. Varfolomeeva, MD, PhD, Professor]; e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; eLibrary SPIN: 5177-1073