

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-2-53-59>

# Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков *SLC01B1* и *ABCB1* с клиническими вариантами токсичности метотрексата при терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

О.Д. Гурьева<sup>1</sup>, М.И. Савельева<sup>2</sup>, Ж.А. Созаева<sup>3</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Оксана Дмитриевна Гурьева [swimmer96ok@gmail.com](mailto:swimmer96ok@gmail.com)

**Введение.** Несмотря на доказанную клиническую эффективность современных протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, высокие дозы метотрексата демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболевания. Такая вариабельность, вероятно, обусловлена полиморфизмами генов-транспортеров лекарственных средств и генов, ответственных за метаболизм цитостатиков, что делает фармакогенетические исследования все более актуальными.

**Цель исследования** – оценить ассоциативную связь генетических полиморфизмов *ABCB1* (C3435T rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs4148738), *SLC01B1* T521C rs4149056 с основными видами токсичности метотрексата и наступлением клинического события (смерть, рецидив, прогрессия) при лечении ОЛЛ у детей.

**Материалы и методы.** В исследование включены 103 пациента с диагнозом ОЛЛ, получавшие терапию по протоколам немецкой группы BFM (2002/2009) с использованием высоких доз метотрексата (2000 и 5000 мг/м<sup>2</sup>). Для оценки нежелательных реакций применялись лабораторные методы с использованием шкалы токсичности NCI (CTCAE v5.0 2018 г.). Исследование полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLC01B1* выполнено с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Забор материала проводили однократно, независимо от сроков терапии метотрексатом. Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS Statistics 21.0. Анализ ассоциаций выполнен с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

**Результаты.** Развитие инфекционных осложнений, орофарингеального мукозита, задержки элиминации метотрексата значимо ассоциировано с полиморфизмами исследуемых генов – *SLC01B1* T521C rs4149056, *ABCB1* rs4148738 и *ABCB1* rs1128503 соответственно, что коррелирует с данными мировой научной литературы.

**Заключение.** Определение полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм метотрексата, является многообещающим и динамично развивающимся направлением клинической онкологии.

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

**Для цитирования:** Гурьева О.Д., Савельева М.И., Созаева Ж.А., Валиев Т.Т. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков *SLC01B1* и *ABCB1* с клиническими вариантами токсичности метотрексата при терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(2):53–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-53-59

## Relationship of *SLC01B1* and *ABCB1* gene polymorphisms with clinical variants of methotrexate toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia therapy

Oksana D. Gurieva<sup>1</sup>, Marina I. Savelyeva<sup>2</sup>, Zhanna A. Sozaeva<sup>3</sup>, Timur T. Valiev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Oksana Dmitrievna Gurieva swimmer96ok@gmail.com

**Background.** Despite the significant clinical efficacy of current treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, high-dose methotrexate demonstrates significant interindividual variability in drug toxicity and disease outcomes due to polymorphisms of drug transporter genes and genes responsible for cytostatic metabolism, which makes pharmacogenetic studies increasingly relevant.

**Aim.** To evaluate the association of *ABCB1* (C3435T rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs4148738), *SLC01B1* T521C rs4149056 gene polymorphisms with the main types of methotrexate toxicity and the onset of clinical events (death, recurrence, progression) during the treatment of childhood ALL.

**Materials and methods.** The study enrolled 103 patients diagnosed with ALL who received therapy according to BFM group protocols (2002/2009), using high-dose (2000 and 5000 mg/m<sup>2</sup>) methotrexate. Laboratory methods using NCI toxicity scales (CTCAE v5.0 2018) were used to assess adverse reactions. Real-time polymerase chain reaction method was used to study *ABCB1* and *SLC01B1* gene polymorphisms. The study material was peripheral blood. Material was sampled once, regardless of the duration of methotrexate therapy. SPSS Statistics 21.0 software was used for statistical processing of the results. Analysis of associations was performed using the  $\chi^2$  criterion and Fisher's exact test.

**Results.** Development of infectious complications, oropharyngeal mucositis, delayed MTX elimination, events were significantly associated with polymorphisms of the studied genes: *SLC01B1* T521C rs4149056, *ABCB1* rs4148738, *ABCB1* rs1128503, which correlates with the data of world scientific literature.

**Conclusion.** Determination of polymorphisms of genes responsible for the transport and metabolism of methotrexate is a promising and dynamically developing area of clinical oncology.

**Keywords:** pharmacogenetics, drug toxicity, chemotherapy, acute lymphoblastic leukemia, children

**For citation:** Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Sozaeva Zh.A., Valiev T.T. Relationship of *SLC01B1* and *ABCB1* gene polymorphisms with clinical variants of methotrexate toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia therapy. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(2):53–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-53-59

## Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — один из наиболее распространенных гемобластозов у детей, на долю которого приходится около 30 % онкологических заболеваний в педиатрической популяции [1]. За последние несколько десятилетий благодаря использованию современных протоколов лечения значительно повысилась общая 5-летняя выживаемость, которая приблизилась к уровню 90 % [2, 3]. Однако результаты лечения детей, которым диагноз был поставлен в возрасте до 1 года, остаются без какой-либо динамики [4–6].

Метотрексат (methotrexate, MTX) — антиметаболит, широко используемый в терапии различных злокачественных заболеваний у детей, является важнейшим компонентом протоколов лечения ОЛЛ [7, 8]. MTX — антагонист фолата, конкурентно ингибирующий активность дигидрофолатдегидрогеназы (DHFR), вызывая истощение пуринов и тимидилата, что останавливает синтез ДНК и приводит к гибели клеток. Цитотоксический эффект MTX усиливается в быстро делящихся клетках, находящихся в митотической S-фазе. В связи с гиперактивацией *DHFR* в лейкозных клетках, высокие дозы MTX (high-

dose methotrexate, HD-MTX) (>500 мг/м<sup>2</sup>) являются одной из терапевтических стратегий, используемых для насыщения DHFR и усиления цитотоксичности. Однако применение HD-MTX требует как терапевтического лекарственного мониторинга, так и специфической сопроводительной терапии [7, 9].

Фармакокинетика (ФК) MTX у младенцев может зависеть от разных факторов. MTX выводится главным образом через почки: исследования взрослой когорты пациентов показали, что приблизительно 70–90 % каждой дозы элиминируются из организма в неизменном виде с мочой [10]. Известно, что у младенцев наблюдаются как замедленное и частичное созревание почечных канальцев, так и переменная скорость гломерулярной фильтрации и почечного кровотока [8]. Поэтому элиминация MTX у детей младшего возраста может быть значительно замедлена по сравнению с детьми более старшего возраста.

Терапия MTX характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью [5–7], повышенной токсичностью при медленном клиренсе [8, 9] и снижением эффективности при быстром клиренсе препарата [10]. Из-за значительного вклада энтерогепатической рециркуляции в утилизацию MTX

транспортные механизмы в почках и печени являются важными факторами, определяющими клиренс препарата [11]. В частности, к ним относятся транспортеры органических анионов растворенных веществ (organic anion transporters of the solute carrier family, OATPs), участвующие в утилизации различных субстратов, включая стероидные гормоны, противомикробные препараты, химиотерапевтические средства и статины [12]. Ген *SLCO1B1* имеет множество вариантов, меняющих его функцию. Однонуклеотидный полиморфизм *SLCO1B1* 521T>C (SNP; rs4149056), присутствующий примерно у 15 % людей европеоидного или азиатского происхождения, приводит к нарушению переноса многих субстратов, что имеет важные клинические последствия. Так, например, при терапии статинами значительно более высокая частота миопатии встречается у пациентов с одним или несколькими аллелями варианта 521T>C из-за снижения печеночного поглощения, что приводит к увеличению системной экспозиции препарата [12, 13]. Несколько вариантов *SLCO1B1*, включая 521T>C, были показаны в геномных ассоциативных исследованиях как связанные с клиренсом МТХ у педиатрических пациентов с ОЛЛ [11, 14]. В этих исследованиях варианты *SLCO1B1* объясняли ~10 % (521T>C ~2 %) индивидуальной вариативности клиренса МТХ [11].

Все существующие протоколы терапии ОЛЛ предполагают расчет дозы МТХ исходя из площади поверхности тела без учета влияния клинических или генетических факторов. Поскольку клиренс препарата имеет большое значение с точки зрения токсичности и исходов, точное дозирование HD-МТХ у каждого пациента для достижения целевых ФК-параметров позволит получить максимальные терапевтические эффекты при минимизации токсичности. Для создания алгоритмов дозирования препарата необходимы дополнительные данные о влиянии клинических и генетических факторов на клиренс HD-МТХ, особенно при наиболее часто используемой дозировке при лечении Т-линейного ОЛЛ – 5000 мг/м<sup>2</sup> [15, 16].

Вследствие комбинации химиотерапевтических препаратов в протоколах терапии ОЛЛ у детей отдельные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNPs) вряд ли окажут существенное воздействие на ФК лекарств и частоту излечения. Однако они могут влиять на антилейкемические агенты, такие как 6-меркаптопурин или МТХ, за счет генов, воздействующих на семейство цитохрома Р450 или глутатион S-трансферазы, и гена *ABCB1* [17].

Ген *ABCB1* (аденозинтрифосфатсвязывающая кассета подсемейства В, член 1), кодирующий аденозинтрифосфатзависимый насос для выведения лекарств, также называемый геном множественной

лекарственной устойчивости, экспрессируется в клетках печени, почках и желудочно-кишечном тракте [18]. Было показано, что полиморфизмы гена *ABCB1* изменяют экспрессию и/или функцию мембранного транспортера Р-гликопротеина (P-glycoprotein, P-gp) [19]. Гиперэкспрессия Р-gp в опухолевых клетках приводит к множественной лекарственной устойчивости, а ряд противолейкемических препаратов (например, глюкокортикостероиды, антрациклины и винкристин) являются субстратами для Р-gp. Несмотря на то что МТХ не считается субстратом Р-gp, исследования с участием пациентов, получавших монотерапию МТХ, показали, что полиморфизм *ABCB1* 3435C4T может влиять на исход и токсичность терапии МТХ [18–20]. Исследования, изучающие клиническое влияние SNPs *ABCB1* ОЛЛ у детей, немногочисленны. В датском исследовании J. Gregers и соавт. обнаружено влияние SNPs *ABCB1* 3435C4T на печеночную и гематологическую токсичность, также показано, что полиморфизмы данного гена влияют на эффлюкс (выведение) МТХ из лейкемических клеток [21]. Гематологическая токсичность III–IV степени (уровни гемоглобина <80 г/л, тромбоцитов <50 × 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов <1000/мл), наблюдавшаяся у пациентов с вариантом 3435TT после доксорубицинсодержащей индукционной терапии, соответствует снижению риска рецидива [21]. Также в работе Y. Liu и соавт. была показана статистически значимая ассоциация между тяжелой нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов <500/мкл) и носительством вариантов аллелей *ABCB1* rs1045642 (отношение рисков 5,174; 95 % доверительный интервал 1,674–15,989) и *ABCB1* rs1128503 (отношение рисков 3,364; 95 % доверительный интервал 1,257–9,004) соответственно [22].

Для выявления возможных ассоциаций вариантов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* с токсичностью МТХ на этапе консолидации ремиссии и наступлением событий мы инициировали пилотное исследование в российской педиатрической популяции больных.

**Цель исследования** – оценить ассоциативную связь генетических полиморфизмов *ABCB1* (C3435T rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs4148738), *SLCO1B1* T521C rs4149056 с основными видами токсичности МТХ и наступлением клинического события (смерть, рецидив, прогрессия) при лечении ОЛЛ у детей.

### Материалы и методы

Проведен проспективный анализ базы данных пациентов детского возраста с ОЛЛ в рамках наблюдательного одноцентрового исследования.

**Критерии включения.** В исследование включали детей в возрасте от 7 мес до 18 лет с диагнозом ОЛЛ, получивших терапию препаратом МТХ в рекомендованных терапевтических дозировках (2000 и 5000 мг/м<sup>2</sup>) согласно протоколам ALL IC-BFM 2002/2009 на базе

Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Критерии исключения.** Выраженная соматическая патология (печени, почек, сердечно-сосудистой и нервной систем), препятствующая проведению программной химиотерапии; психотическое состояние или тяжелое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство и т. п.), способные повлиять на согласие и возможность больного участвовать в исследовании; одновременный прием препаратов, влияющих на ФК и/или фармакодинамику МТХ (аспирин, пенициллины, пробеницид, тимидин, дазатиниб, иматиниб, омепразол).

**Условия проведения.** Поиск и набор участников исследования осуществлялись только среди пациентов, получавших терапию на базе НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Период включения пациентов в исследование — с 2016 по 2022 г.

**Описание медицинского вмешательства.** Для стратификации больных ОЛЛ на прогностические группы риска применены критерии протоколов ALL IC-BFM 2002/2009; доза МТХ зависела от прогностической группы риска (2000 или 5000 мг/м<sup>2</sup>). Для анализа побочных эффектов использована оценка состояния больного с помощью лабораторных методов (общий и биохимический анализы крови) с применением шкалы токсичности NCI (CTCAE v 5.0 2018 г.), так как она является наиболее адаптивным инструментом оценки постхимиотерапевтических токсических явлений. Исследование полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* выполняли с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Забор материала (периферическая венозная кровь) проводили однократно, независимо от сроков терапии МТХ. Шкала Наранжо для оценки побочных эффектов не использовалась в связи с тем, что оцениваемые токсические эффекты являются стандартными осложнениями химиотерапии, которые оцениваются во всем мире по шкале NCI.

**Основной исход исследования.** Истинная конечная точка исследования — установление силы ассоциативной связи фармакогенетики маркеров и нежелательных явлений III–IV степени (как наиболее клинически значимых), связанных с применением МТХ, которая рассчитывалась как доля пациентов с нежелательными явлениями от общего числа пациентов с определенным аллельным вариантом SNP, рассчитанным с помощью критерия  $\chi^2$  либо точного критерия Фишера.

**Анализ в подгруппах.** Были сформированы подгруппы пациентов в зависимости от степеней тяжести гепатотоксичности, гематологической токсичности, орофарингеального мукозита, инфекционных ослож-

нений. Степени тяжести токсичности были объединены — I–II степени и клинически значимые III–IV степени, а также выделены подгруппы в зависимости от наличия мутантных либо диких вариантов генов-кандидатов. Формирование подгрупп было необходимо, чтобы избежать значимых различий неравномерно распределенных в исследуемой популяции изучаемых параметров.

**Этическая экспертиза.** Протокол лечения ALL IC-BFM 2002 является клинической рекомендацией Минздрава России. Протокол ALL IC-BFM 2009 широко применяется в странах Европы, Азии и Латинской Америки, утвержден на заседании Ученого совета и Протокольного комитета НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол анализа фармакогенетики параметров токсичности утвержден на заседании Ученого совета НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 17.10.2021.

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно рассчитывали в соответствии с группой исторического контроля. Нулевая гипотеза: предполагаемая частота нежелательных реакций III–IV степени не ассоциирована с полиморфизмами генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Альтернативная гипотеза: предполагаемая частота нежелательных реакций III–IV степени ассоциирована с полиморфизмами генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Ошибка первого рода:  $\alpha < 0,05$ , ошибка второго рода:  $\beta = 0,2$ .

Для переменных, отражающих различные признаки, использовали методы описательной статистики. Для анализа ассоциаций применяли критерии  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ , сила взаимосвязи оценена с помощью критерия V Крамера. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0.

## Результаты

Исследованы образцы периферической крови 103 пациентов: соотношение пациентов мужского ( $n = 57$ ) и женского ( $n = 46$ ) пола составило 1,2/1. Возрастные группы больных: <1 года — 2 (1,9 %) пациента, 1–3 года — 12 (11,7 %), 4–5 лет — 31 (30,1 %), 6–12 лет — 33 (32 %), 13–18 лет — 25 (24,3 %). Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ — 68 (66 %) случаев, Т-линейный вариант — 35 (34 %) случаев. Из всех пациентов 51 (49,5 %) пациент получал терапию согласно группе среднего риска, 43 (41,7 %) — согласно группе высокого риска, 9 (8,7 %) — стандартного риска по протоколу ALL IC-BFM 2002/2009.

По частоте полиморфизмов гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 в исследуемой популяции чаще встречался ТТ (дикий вариант) — 76 (73,8 %) случаев, остальные варианты составили: СС — 3 (2,9 %) и ТС — 24 (23,3 %) случая.



По частоте полиморфизмов гена *ABCB1* C3435T rs1045642 преобладал вариант TC – 42 (40,8 %) случая, остальные составили: TT – 33 (32 %) и CC (дикий) – 28 (27,2 %) случаев. Из полиморфизмов rs1128503 преобладал CC (дикий) – 40 (38,8 %) случаев, а варианты CT, TT и TC составили 37 (35,9 %), 25 (24,3 %) и 1 (1 %) соответственно. Среди полиморфизмов rs2032582 преобладал вариант GG (дикий) – 44 (42,7 %) случая, а варианты GT и TT составили 33 (32 %) и 26 (25,2 %) случаев соответственно. Полиморфизмы rs4148738 были представлены следующим образом: TT – 45 (43,7 %), CC – 28 (27 %), CT – 29 (28,3 %), TC – 1 (1 %).

Распределение по степени тяжести гепатотоксичности в исследуемой популяции было следующим: I–II степени – 52 (50,5 %) пациента, III–IV степени – 51 (49,5 %). Гематологическая токсичность I–II степени отмечена у 11 (10,7 %), III–IV степени – у 92 (89,3 %) пациентов. Орофарингеальный мукозит 0–II степени встречался у 47 (45,6 %) больных, III–IV степени – у 56 (54,4 %) больных. Инфекционные осложнения 0–II степени зарегистрированы у 70 (68 %) больных, III–V степени – у 33 (32 %). Нейротоксичность 0-й степени отмечена у 60 (58,3 %), I–II степени – у 33 (33 %), III–IV степени – у 8 (8,7 %) пациентов. Наступление события: смерть – 4 (3,9 %) пациента, рецидив – 20 (19,4 %), прогрессирование – 9 (8,7 %), анализируемые клинические события не наступили – 70 (68 %) пациентов. Нетоксичный уровень выведения МТХ на 42–54-й час отмечен у 56 (54,4 %) пациентов, задержка выведения (>54 ч) зафиксирована у 47 (45,6 %) пациентов.

Оценку токсичности проводили в постцитостатическом периоде, после полной элиминации HD-МТХ, а взаимосвязь с полиморфизмами указанных генов оценена с помощью таблиц сопряженности.

По результатам исследования обнаружено, что полиморфизм гена-кандидата *ABCB1* rs1128503 относительно сильно связан с наступлением события (смерть, рецидив, прогрессирование), так как точный критерий Фишера оказался равным 18,188 ( $p = 0,025$ ),  $\chi^2 = 0,445$ , V Крамера – 0,257 ( $p = 0,016$ ). Для *SLCO1B1* T521C rs4149056 и орофарингеального мукозита точный критерий Фишера составил 5,858 ( $p = 0,039$ ),  $\chi^2$  и V Крамера – 0,247 ( $p = 0,034$ ), что демонстрирует ассоциативную связь средней силы, также и с инфекционными осложнениями показана ассоциативная связь средней силы, так как точный критерий Фишера составил 7,552 ( $p = 0,023$ ),  $\chi^2$  и V Крамера – 0,27 ( $p = 0,021$ ).

При анализе в подгруппах генов-кандидатов выявлено, что мутантный полиморфизм гена *ABCB1* rs4148738 (CC дикий) значимо ассоциирован с задержкой выведения МТХ ( $\geq 54$  ч),  $\chi^2 = 11$  ( $p = 0,012$ ).

Мутантный полиморфизм гена *ABCB1* rs2032582 (GG дикий) значимо ассоциирован с гепатотоксичностью,  $\chi^2 = 4,314$  ( $p = 0,038$ ).

Снижение клиренса МТХ и, следовательно, более выраженное воздействие МТХ на ткани потенциально ведет к повышенному риску МТХ-индуцированной токсичности, что требует назначения фолината кальция в более высоких дозах. Кроме того, снижение функции белков-транспортёров МТХ или ферментов фолатного пути может повышать внутриклеточную персистенцию МТХ, независимо от уровня в плазме, и, таким образом, приводить к повышению токсичности препарата, несмотря на его нормальный системный клиренс [22].

### Обсуждение

По результатам проведенного исследования нулевая гипотеза была опровергнута, а альтернативная гипотеза частично подтверждена в контексте развития инфекционных осложнений и орофарингеального мукозита получением ассоциативных связей средней силы с носительством полиморфизма гена *SLCO1B1* T521C rs4149056, что согласуется с исследованиями L. B. Ramsey и соавт. [12, 15]. Однако в ходе исследования были получены другие, даже более значимые результаты, демонстрирующие наличие сильной ассоциативной связи наступления события с носительством полиморфизма гена *ABCB1* rs1128503, что имеет важное прогностическое значение для оценки выживаемости детей, страдающих ОЛЛ.

Выявленные достоверные ассоциации носительства мутантного полиморфизма гена *ABCB1* rs4148738 (CC дикий) с задержкой выведения МТХ ( $\geq 54$  ч) объясняют необходимость точного дозирования МТХ у каждого пациента для достижения целевых ФК-параметров исходя из индивидуальных особенностей пациента, в том числе генетических, что согласуется с результатами исследований С. Rask и соавт. и T. S. Mikkelsen и соавт. [16, 17]. Кроме того, были обнаружены достоверные ассоциации носительства полиморфизма гена *ABCB1* rs2032582 (GG дикий) с гепатотоксичностью, что согласуется с исследованиями J. Gregers и соавт. [21].

### Заключение

Таким образом, настоящее исследование подтверждает целесообразность дальнейшего изучения полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм МТХ, поскольку дополнительные генетические и клинические данные могут помочь врачам прогнозировать и своевременно профилактировать побочные эффекты терапии, профилировать риски токсичности МТХ и, возможно, оптимизировать как специфическую, так и сопроводительную терапию.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Howlander N., Noone A., Krapcho M. et al. SEER cancer statistics review, 1975–2014. National Cancer Institute, 2016. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/). Accessed 24 Apr. 2018.
- Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2020;7(2):15–22. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-15-22  
Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):15–22. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-15-22
- Terwilliger T., Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017;7(6):e577. DOI: 10.1038/bcj.2017.53
- Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013;381(9881):1943–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4
- Hilden J.M., Dinndorf P.A., Meerbaum S.O. et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. Blood 2006;108(2):441–51. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3011
- Kotecha R.S., Gottardo N.G., Kees U.R., Cole C.H. The evolution of clinical trials for infant acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J 2014;4(4):e200. DOI: 10.1038/bcj.2014.17
- Termuhlen A.M., Smith L.M., Perkins S.L. et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol 2013;162(6):792–801. DOI: 10.1111/bjh.12460
- Howard S.C., McCormick J., Pui C.H. et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. Oncologist 2016;21(12):1471–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164
- Beechinor R.J., Thompson P.A., Hwang M.F. et al. The population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in infants with acute lymphoblastic leukemia highlight the need for bedside individualized dose adjustment: a report from the Children's Oncology Group. Clin Pharmacokinet 2019;58(7):899–910. DOI: 10.1007/s40262-018-00734-0
- Lopez-Lopez E., Autry R.J., Smith C. et al. Pharmacogenomics of intracellular methotrexate polyglutamates in patients' leukemia cells *in vivo*. J Clin Invest 2020;130(12):6600–15. DOI: 10.1172/JCI140797
- Shen D.D., Azarnoff D.L. Clinical pharmacokinetics of methotrexate. Clin Pharmacokinet 1978;3(1):1–13. DOI: 10.2165/00003088-197803010-00001
- Ramsey L.B., Panetta J.C., Smith C. et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates *SLCO1B1*. Blood 2013;121(6):898–904. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452839
- Linskey D.W., English J.D., Perry D.A. et al. Association of *SLCO1B1* c.521T>C (rs4149056) with discontinuation of atorvastatin due to statin-associated muscle symptoms. Pharmacogenet Genomics 2020;30(9):208–11. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000412
- Van de Steeg E., van Esch A., Wagenaar E. et al. Influence of human OATP1B1, OATP1B3, and OATP1A2 on the pharmacokinetics of methotrexate and paclitaxel in humanized transgenic mice. Clin Cancer Res 2013;19(4):821–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2080
- Ramsey L.B., Bruun G.H., Yang W. et al. Rare *versus* common variants in pharmacogenetics: *SLCO1B1* variation and methotrexate disposition. Genome Res 2012;22(1):1–8. DOI: 10.1101/gr.129668.111
- Rask C., Albertioni F., Bentzen S.M. et al. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia – a logistic regression analysis. Acta Oncol 1998;37(3):277–84. DOI: 10.1080/028418698429586
- Mikkelsen T.S., Thorn C.F., Yang J.J. et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenet Genomics 2011;21(10):679–86. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93
- Borst L., Buchard A., Rosthøj S. et al. Gene dose effects of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34(1):38–42. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182346cdd
- Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. Science 2015;347(6220):1260419. DOI: 10.1126/science.1260419
- Kato T., Hamada A., Mori S., Saito H. Genetic polymorphisms in metabolic and cellular transport pathway of methotrexate impact clinical outcome of methotrexate monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Drug Metab Pharmacokinet 2012;27(2):192–9. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-066
- Gregers J., Gréen H., Christensen I.J. et al. Polymorphisms in the *ABCB1* gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J 2015; 15(4):372–9. DOI: 10.1038/tpj.2014.81
- Liu Y., Yin Y., Sheng Q. et al. Association of *ABCC2* – 24C>T polymorphism with high-dose methotrexate plasma concentrations and toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia. PLoS One 2014;9(1):e82681 DOI: 10.1371/journal.pone.0082681

**Вклад авторов**

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, обработка, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи.

**Author's contributions**

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, M.I. Savelyeva, Zh.A. Sozaeva: concept and design of the study, data collection and processing, provision of study materials, data analysis and interpretation, article written and editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

М.И. Савельева / M.I. Savelyeva: <http://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Ж.А. Созаева / Zh.A. Sozaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Мнздрава России. Тематика государственного задания «Новые фармакогенетические маркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний» (ЕГИСУ НИОКТР № 1022050400012-9).

**Funding.** This work was financially supported by the Ministry of Health of Russia. The subject of the state task “New pharmacogenetic markers of safety of pharmacotherapy for some socially significant diseases” (Uniform State Health Information System (USHIS) No. 1022050400012-9).

Статья поступила: 27.01.2023. Принята к публикации: 24.04.2023.

Article received: 27.01.2023. Accepted for publication: 24.04.2023.