

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-92-98>

Фармакогенетические исследования токсичности метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей

З.К. Симавонян^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,3,4}, О.Д. Гурьева¹, Л. Сердан Рамос⁵, В.В. Семенова⁵, Т.В. Наседкина⁵¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;⁵ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32**Контакты:** Заруи Кайцаковна Симавонян zarui@inbox.ru

Введение. Современные подходы к лечению неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей учитывают морфоиммуногистохимические особенности опухоли, стадию и прогностическую группу риска. Но независимо от используемого протокола при распространенных стадиях НХЛ применяется метотрексат (МТХ) в высоких (1000–5000 мг/м²) дозах. Подобный подход статистически значимо повысил показатели выживаемости больных, позволяя достичь излечения у подавляющего большинства пациентов. Существенным недостатком МТХ является широкий спектр органной токсичности, что остается клинически значимой проблемой.

Известным фактором прогноза развития токсических явлений МТХ является фармакокинетический параметр – задержка экскреции МТХ, которая повышает длительность воздействия препарата и вызывает усиление проявлений органной токсичности. Межиндивидуальная вариабельность проявлений токсичности частично может быть обусловлена полиморфизмами генов, которые участвуют в метаболизме МТХ. Опубликованные данные зачастую противоречивы, поэтому актуальны дальнейшие исследования в этой области.

Цель исследования – определить влияние фармакогенетических маркеров на риск развития органной токсичности МТХ у пациентов детского возраста с различными вариантами НХЛ.

Материалы и методы. С 2020 по 2024 г. в исследование включены 103 пациента детского возраста (2–18 лет), которым согласно клиническим рекомендациям Минздрава России верифицирован один из вариантов НХЛ и инициировано противоопухолевое лечение по протоколам полихимиотерапии с включением высокодозного МТХ.

Всем пациентам выполняли генетическое исследование методом аллель-специфичной гибридизации на биологическом микрочипе. Материалом для исследования служила ДНК из лимфоцитов периферической крови. Время забора крови для исследования не регламентировано. Проведены определение полиморфизмов генов фолатного цикла и метаболизма лекарственных средств: *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SLC19A1*, *CYP2B6*, *CYP4F8*, *SULT1E1*, *SLC01B1*, а также оценка спектра и степени токсических явлений с использованием шкал токсичности Национального института онкологии (США). Выполнен статистический анализ распределения признаков и степени связи.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация задержки экскреции МТХ с генотипом AA *SLC19A1* rs2838958. Генотипы AA и GA полиморфизма *MTHFR* rs1801133 выступали как фактор предрасположенности к мукозитам тяжелой степени. Генотипы AA и GA полиморфизма *SLC19A1* rs2838958, генотипы CC *CYP2B6* rs4803418 и CC *CYP2B6* rs4803419 определены как факторы риска развития инфекционных осложнений тяжелой степени.

Заключение. Индивидуальные особенности организма пациента, которые представлены в том числе вариабельностью генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, могут влиять на фармакокинетику МТХ, степень и спектр органной токсичности препарата. Результаты фармакогенетических исследований могут стать инструментом персонализированной терапии МТХ, адаптируя дозу препарата либо протокол сопроводительной терапии к индивидуальным генетическим характеристикам больного.

Ключевые слова: метотрексат, лимфома, фармакогенетика, полиморфизм генов, токсичность

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Гурьева О.Д. и др. Фармакогенетические исследования токсичности метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей. Онкогематология 2025;20(4):92–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-92-98>

Pharmacogenetic studies of methotrexate toxicity in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children

Z.K. Simavonyan^{1,2}, T.T. Valiev^{1,3,4}, O.D. Gurieva¹, L. Serdan Ramos⁵, V.V. Semenova⁵, T.V. Nasedkina⁵

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²State Research Center – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Zarui Kaytsakovna Simavonyan zarui@inbox.ru

Background. Modern therapeutic approaches to non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in children consider the tumor morpho-immunohistochemical features, stage and prognostic risk group. However, regardless of the protocol used, methotrexate (MTX) is recommended in high (1000–5000 mg/m²) doses at the advanced stages of NHL. Such an approach has significantly increased patient survival rates, allowing for a cure in the vast majority of patients. A serious disadvantage of MTX is a wide range of organ toxicity, which remains a clinically significant problem.

A well-known factor in predicting the development of MTX toxicity is the pharmacokinetic parameter – delayed excretion of MTX, which increases the duration of drug exposure and causes increased manifestations of organ toxicity. Interindividual variability in toxicity may be partly due to the polymorphisms of genes involved in MTX metabolism. Currently published data are often contradictory, so further research in this area is relevant.

Aim. To determine the effect of pharmacogenetic markers on the risk of developing MTX organ toxicity in pediatric patients with different NHL variants.

Materials and methods. From 2020 to 2024, the study included 103 pediatric patients (2 to 18 years old), who, according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, were verified as having one of the NHL variants and initiated antitumor treatment according to chemotherapy protocols with high-dosed MTX.

Genetic testing using the allele-specific hybridization method on a biological microchip was performed on all patients. The material for the study was DNA from peripheral blood lymphocytes. The time of blood sampling is not regulated. The polymorphisms of folate cycle and drug metabolism genes (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SLC19A1*, *CYP2B6*, *CYP4F8*, *SULT1E1*, *SLCO1B1*) was determined, as well as the spectrum and degree of toxic effects were assessed using the toxicity scales of the National Cancer Institute (USA), and statistical analysis of the distribution of features and the degree of association were performed.

Results. A significant association of delayed MTX excretion with the AA genotype of *SLC19A1* rs2838958 was revealed. The AA and GA genotypes of the *MTHFR* rs1801133 polymorphism were found to be a predisposition factor to severe mucositis. The AA and GA genotypes of the *SLC19A1* rs2838958 polymorphism, and the CC genotype of *CYP2B6* rs4803418 and CC *CYP2B6* rs4803419 are determined as risk factors for the severe infectious complications development.

Conclusion. Individual characteristics of the patient's organism, which are determined, among other things, by the variability of genes involved in drug metabolism, can affect the MTX pharmacokinetics, as well as degree and spectrum of organ toxicity. Information on genetic polymorphisms can become a tool for personalizing MTX therapy, adapting the dose of the drug or the protocol of supportive care to personal genetic patients features.

Keywords: methotrexate, lymphoma, pharmacogenetics, gene polymorphism, toxicity

For citation: Simavonyan Z.K., Valiev T.T., Gurieva O.D. et al. Pharmacogenetic studies of methotrexate toxicity in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):92–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-92-98>

Введение

В онкогематологии метотрексат (MTX) стал одним из основных компонентов противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза, когда в 1948 г. Сидни Фарбер продемонстрировал возможность достижения временной ремиссии с использованием данного препарата [1]. Клиническое применение MTX в высоких (более 1000 мг/м²) дозах было ограничено токсичностью препарата, но по мере расширения представлений о механизме его действия, разработки

высокоэффективных схем сопроводительного лечения, включающих введение антидота (фолинат кальция), поддержание щелочного уровня pH крови и мочи, проведение инфузионной терапии и лекарственного мониторинга, стало возможным применять MTX в дозах 1000–5000 мг/м². Интеграция высокодозного MTX в программы лечения позволила улучшить показатели выживаемости не только при остром лимфобластном лейкозе, но и при высокоагрессивных неходжкинских лимфомах (НХЛ) [2].

Эффективность терапии с включением высокодозного МТХ, несмотря на применяемые меры профилактики, сопряжена с риском развития клинически значимой токсичности. Изменчивость фармакокинетики и фармакодинамики МТХ во многом определяет степень токсических явлений [3, 4]. Основные пути действия МТХ: фолатный, аденозиновый и ингибирование синтеза пуринов и пиримидинов *de novo* [3]. Полиморфизмы генов, кодирующих транспортные белки и ферменты метаболизма МТХ, могут определять индивидуальную вариабельность токсичности и эффективности МТХ [3]. Предметом многочисленных исследований является оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Выделен ряд генов, которые могут вносить вклад в вариабельность метаболизма МТХ.

Z.L. Taylor и соавт. провели анализ опубликованных к 2021 г. данных о влиянии полиморфизмов генов, участвующих в фолатном пути и кодирующих белки-транспортеры МТХ, на фармакокинетику препарата, считая задержку экскреции МТХ важнейшим предиктором развития токсических явлений [5] (табл. 1).

Единственным геном, варианты которого статистически значимо влияли на фармакокинетику МТХ, оказался *SLCO1B1*. Ген *SLCO1B1* кодирует белок – переносчик органических анионов 1В1 (ОАТР1В1), который расположен на мембране гепатоцитов. Субстратами переносчика ОАТР1В1 являются эндогенные молекулы, такие как билирубин и эстрогены, а также лекарственные препараты, в первую очередь статины и МТХ. Варианты гена *SLCO1B1* ассоциировались как с ускоренной, так и с замедленной экскрецией МТХ, и определенные SNP этого гена включены

Таблица 1. Влияние полиморфизма генов фолатного цикла на экскрецию метотрексата (МТХ) [5]

Table 1. Impact of folate cycle gene polymorphism on methotrexate (MTX) excretion [5]

Ген Gene	Полиморфный вариант гена Gene polymorphism	Влияние на экскрецию МТХ: ↑ – удлинение; ↓ – ускорение Influence on MTX excretion: ↑ – prolonged; ↓ – rapid
<i>ABCB1</i>	rs9282564	↑
<i>ABCG2</i>	rs12505410	↓
<i>ABCG2</i>	rs13120400	↑
<i>ABCG2</i>	rs13137622	↓
<i>ABCG2</i>	rs2231142	↑
<i>ABCC2</i>	rs3740065	↑ ↓
<i>ABCC2</i>	rs3740066	↑ ↓
<i>ABCC2</i>	rs717620	↑ ↓
<i>ABCC3</i>	rs4793665	↓

<i>ABCC3</i>	rs9895420	↓
<i>ABCC4</i>	rs10219913	↑
<i>ABCC4</i>	rs7317112	↑
<i>ABCC4</i>	rs868853	↓
<i>ABCC4</i>	rs9516519	↑ ↓
<i>SLC19A1</i>	rs1051266	↑ ↓
<i>SLC19A1</i>	rs1051296	↑
<i>SLC19A1</i>	rs61510559	↓
<i>SLCO1A2</i>	rs4149009	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs10841753	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045787	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs11045818	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045813	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs11045819	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045821	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045825	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045870	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045872	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045879	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045892	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045897	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs16923647	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs17328763	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs2169969	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs2306283	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs2900476	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs34671512	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs4149076	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs4149081	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs59502379	↑
<i>ARID5B</i>	rs4948496	↑
<i>GGH</i>	rs3758149	↑
<i>FPGS</i>	rs1544105	↓
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	↓
<i>MTHFR</i>	rs1801133	↑ ↓
<i>TYMS</i>	rs2790	↓
<i>TYMS</i>	rs34743033	↓

в руководство по применению симвастатина. Показано, что полиморфные варианты этого гена определяют более 10 % межличудивидуальной вариабельности, что более значимо, чем негенетические переменные, такие как пол, возраст, раса. Отдельные SNP гена *SLCO1B1*, которые отрицательно влияют на клеточный захват МТХ, также ассоциировались с замедленной экскрецией МТХ. Авторы предлагают использовать эти данные в клинической практике для более раннего лекарственного мониторинга у носителей данных SNP и последующей оптимизации поддерживающей терапии (например, увеличение гидратации или достижение более щелочных значений рН крови и мочи) в случае задержки экскреции МТХ.

В другом систематическом обзоре для определения факторов риска развития МТХ-индуцированной токсичности, помимо лекарственных взаимодействий, демографических данных, оценки сывороточного альбумина, рН мочи, уровня сывороточного кальция, исследованы генетические полиморфизмы, влияющие не только на транспорт МТХ (например, *SLCO1B1*), но и на внутриклеточный метаболизм фолатов (*MTHFR*), дифференцировку лимфоцитов (*ARID5B*) и метаболические пути (*UGT1A1*, *PNPLA3*). Сделан вывод, что полиморфизмы rs4149009 в гене *SLCO1A2*, rs3737966/rs35134728 в гене *MTHFR*, rs1051296 в гене *SLC19A1* влияют на уровни МТХ, в то время как полиморфизмы в miRNA (miR-1208, miR-1206, pre-miR-323b) могут быть связаны с гепатотоксичностью и гематологической токсичностью. Кроме того, метилирование ДНК в промоторе гена *GGH* может способствовать нейротоксичности, связанной с МТХ [6].

В 2021 г. исследователи из Китая опубликовали данные обзора о влиянии генетических факторов на метаболизм МТХ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и НХЛ (34 исследования, 4102 пациента европеоидной и азиатской рас). Результаты анализа 12 полиморфизмов выявили, что варианты генов *MTHFR* и *ABCBI* связаны с повышенным риском токсичности МТХ, в то время как полиморфизмы *RFC1* и *TYMS* ассоциированы с меньшей токсичностью [7].

Таким образом, полученные исследователями данные зачастую противоречивы, большая часть исследований ретроспективны, нет общего стандартизованного протокола исследований, что затрудняет интегрирование результатов в программу противоопухолевого лечения.

Цель исследования — определить влияние фармакогенетических маркеров на риск развития органной токсичности МТХ у пациентов детского возраста с различными вариантами НХЛ.

Материалы и методы

С 2020 по 2024 г. в проспективное исследование вошли 103 пациента в возрасте 2–18 лет, которым согласно клиническим рекомендациям Минздрава России был впервые верифицирован диагноз того

или иного варианта НХЛ и проведена терапия по одному из протоколов полихимиотерапии с включением высокодозного МТХ. Доза МТХ в протоколах лечения составляла 1000–5000 мг/м², введение препарата было длительным, внутривенным в течение 24 ч. Сопроводительная терапия включала гипергидратацию (3000 мл/м²/сут) с добавлением натрия бикарбоната с целевым уровнем рН мочи $\geq 7,0$ до начала, во время инфузии и до полной элиминации МТХ; введение фолината кальция в начальной дозе 15 мг/м² начиная с 42 ч от начала введения МТХ и далее каждые 6 ч до полной элиминации МТХ (целевой уровень МТХ в крови $\leq 0,25$ мкмоль/л к 54 ч после начала введения МТХ включительно); исключение из сопроводительной терапии препаратов, которые могут влиять на фармакокинетику и/или фармакодинамику МТХ (аспирин, пенициллины, триметоприм, пробенецид, вальпроат, тимидин, дазатиниб, иматиниба мезилат, омепразол). Экскрецию МТХ считали замедленной, если концентрация препарата в сыворотке крови, определяемая методом гомогенного иммуноферментного анализа, составляла $\geq 0,25$ мкмоль/л через 54 ч после начала введения МТХ. Для регистрации побочных эффектов терапии использовали оценку состояния больного с помощью визуальных аналоговых шкал, а также лабораторных методов (общий и биохимический анализы крови и мочи) в соответствии со шкалой токсичности Национального института онкологии США (Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений версии 5.0, 2018 г.).

Всем пациентам выполняли генетическое исследование методом аллель-специфичной гибридизации на биологических микрочипах. Исследован полиморфизм генов фолатного цикла и метаболизма лекарственных средств: *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SLC19A1*, *CYP2B6*, *CYP4F8*, *SULT1E1*, *SLCO1B1*. Материалом для исследования служила ДНК из лимфоцитов периферической крови. Время забора крови для исследования не регламентировано.

Статистический анализ

Для проверки согласия распределения генотипов с распределением, равновесным по Харди–Вайнбергу, использовали критерий согласия χ^2 Пирсона. При статистическом анализе группы сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного двустороннего критерия Фишера. Использовали медианы значений и интерквартильный размах [25 %; 75 %]. Медианы сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки связи определенного исхода с фактором риска рассчитывали отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (CI). Для всех критериев различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе пациентов ($n = 103$) преобладали мальчики (74,7 %; $n = 77$), девочки составили

25,3 % ($n = 26$). НХЛ из В-клеток диагностированы у 59,2 % ($n = 61$) пациентов, у остальных (40,8 %; $n = 42$) – из Т-клеток. Большинство пациентов были в возрасте 6–12 лет – 48,5 % ($n = 50$); 13–18 лет – 36 % ($n = 37$); 1–3 лет – 9,7 % ($n = 10$). Наименьшую группу составили больные в возрасте 4–5 лет – 5,8 % ($n = 6$).

В соответствии с протоколом терапии в зависимости от прогностической группы риска все пациенты получили лечение с включением высокодозного МТХ. МТХ в дозе 1000 мг/м² использован в 32 % ($n = 33$) случаев; 2000 мг/м² – в 3 % ($n = 3$); 5000 мг/м² – в 65 % ($n = 67$).

При изучении зависимости времени экскреции МТХ, спектра и степени токсичности препарата от наличия полиморфных вариантов генов определена статистически значимая ассоциация задержки экскреции более 54 ч у пациентов с генотипом AA *SLC19A1* rs2838958 (задержка экскреции наблюдалась у 48,6 % носителей генотипа AA по сравнению с 23,5 % среди носителей генотипов GG и AG; $p = 0,033$; OR 3,069; 95 % CI [1,289; 7,312]) (рис. 1). Медиана экскреции для носителей генотипа AA полиморфизма *SLC19A1* rs2838958 составила 54 [48; 72] ч по сравнению с 48 [48; 54] ч для носителей AG- и GG-генотипов; $p = 0,025$ (рис. 2).

Для полиморфизма *MTHFR* rs1801133 обнаружена ассоциация со степенью тяжести мукозитов. Так, мукозиты III–IV степеней регистрировались у 40,0 % носителей генотипов AA и GA по сравнению с 18,8 % у носителей генотипа GG ($p = 0,039$; OR 2,889; 95 % CI [1,170; 7,131]).

Кроме того, для 3 полиморфизмов обнаружена ассоциация с тяжестью инфекционных осложнений. У 82,9 % носителей генотипов AA и GA *SLC19A1*

rs2838958 отмечались инфекционные осложнения III–V степеней, тогда как при носительстве генотипа GG – в 2 раза реже – 42,9 % ($p = 0,017$; OR 4,600; 95 % CI [1,428; 14,817]). При исследовании полиморфизма *CYP2B6* rs4803418 выявлено, что III–V степени инфекционных осложнений регистрировались у 90,3 % пациентов – носителей генотипа CC, тогда как при обнаружении генотипов GG и CG указанные степени инфекционных осложнений отмечались в 70,0 % случаев ($p = 0,028$; OR 2,889; 95 % CI [1,170; 7,131]). Также III–V степени инфекционных осложнений отмечались при терапии с включением высокодозного МТХ у 92,6 % носителей генотипа CC полиморфизма *CYP2B6* rs4803419 по сравнению с 70,0 % носителей генотипов TT и CT ($p = 0,024$; OR = 6,500; 95 % CI [1,427; 29,609]).

При оценке распределения степеней токсичности в зависимости от времени экскреции МТХ получены следующие данные: за исключением гепатотоксичности, наблюдалось большее число случаев токсичности тяжелой степени при задержке экскреции МТХ (рис. 3). Однако в нашей выборке больных только для нейротоксичности достигнуто статистически значимое различие в частоте случаев задержки экскреции: в 28,8 % задержка экскреции МТХ не ассоциировалась с нейротоксичностью, а в 66,7 % случаев определялась нейротоксичность I–IV степеней ($p = 0,029$).

Обсуждение

Персонализированный подход к терапии пациентов, особенно с учетом данных генетических исследований, является приоритетным направлением развития медицины. Факторами персонализации в онкологии

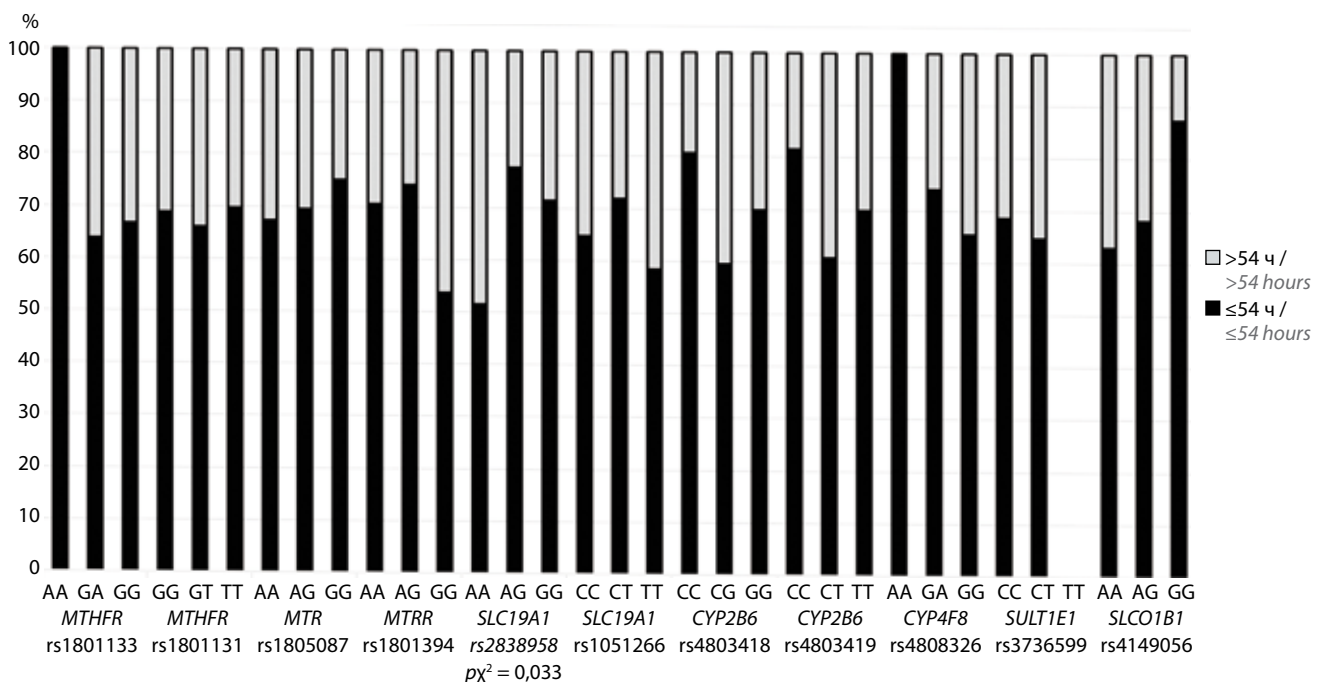


Рис. 1. Распределение экскреции метотрексата в зависимости от генотипа пациента

Fig. 1. Distribution of methotrexate excretion depending on patient genotype

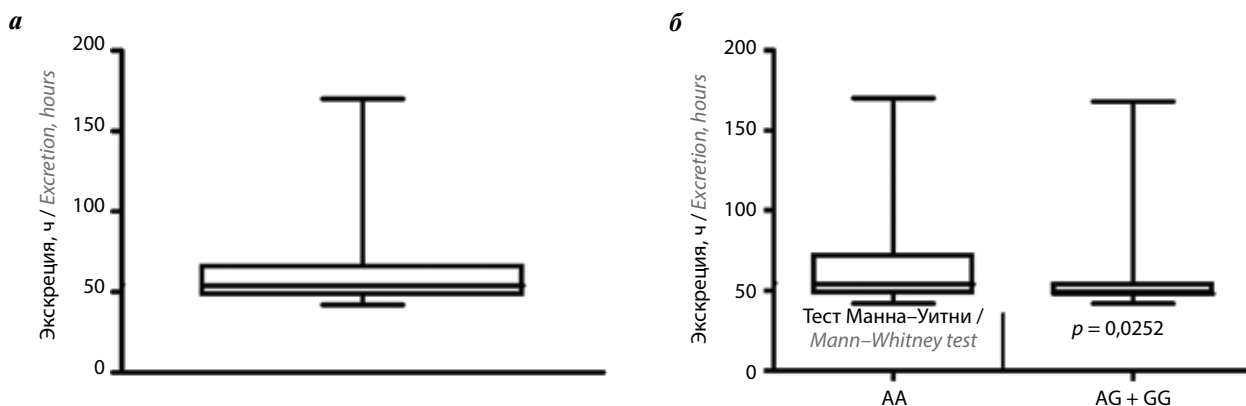


Рис. 2. Медиана экскреции метотрексата в общей выборке больных (а) и в зависимости от носительства генотипа *SLC19A1* rs2838958 (б)
Fig. 2. Median methotrexate excretion in the total patients cohort (a) and depending on the *SLC19A1* rs2838958 genotype (б)

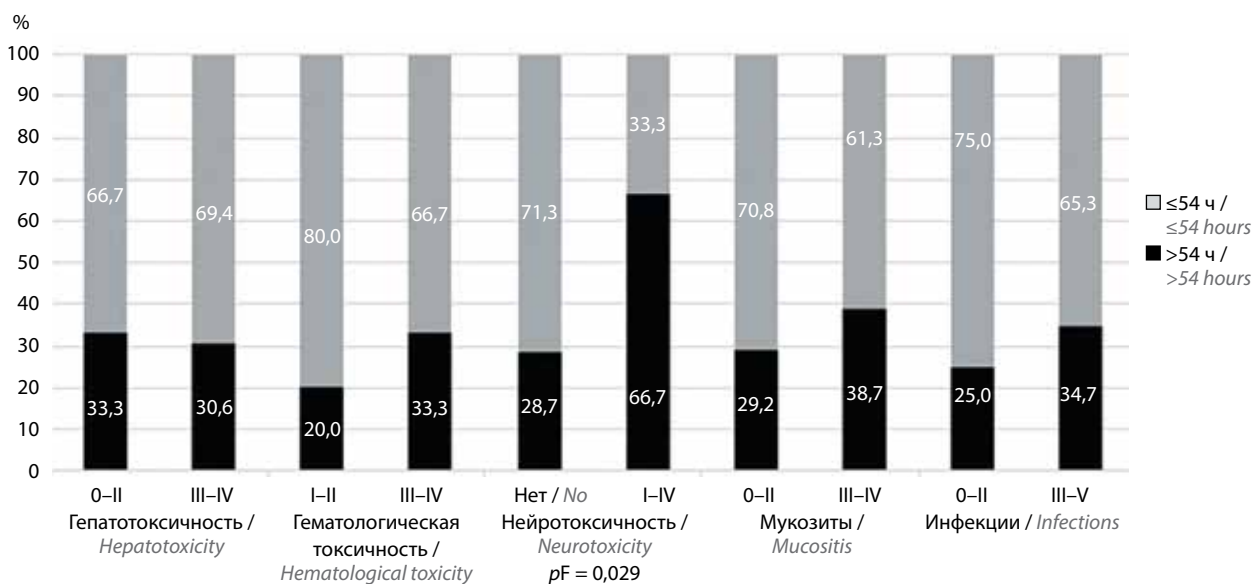


Рис. 3. Распределение случаев задержки (>54 ч) экскреции и нормальной (≤54 ч) экскреции метотрексата среди пациентов с различными вариантами токсичности
Fig. 3. Distribution of cases with delayed (>54 hours) and normal (≤54 hours) methotrexate excretion among patients with different variants of toxicity

могут быть как морфоиммуногистохимические и генетические особенности опухоли, так и индивидуальные особенности организма пациента, которые определены в том числе вариабельностью генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США включило информацию о генетических вариантах генов *TPMT* (для азатиоприна, 6-меркаптопурина и тиогуанина) и *NUDT15* (для 6-меркаптопурина и тиогуанина) в соответствующие инструкции лекарственных средств. Фармакогенетические ассоциации (включая Консорциум по внедрению фармакогенетических исследований в клиническую практику) рекомендуют снижение дозы препарата для лиц с низкой или недостаточной активностью фермента *TPMT* или *NUDT15*, определяемой при генотипировании *TPMT* и/или *NUDT15* [8].

Известные клинические факторы прогноза развития органной токсичности не могут объяснить весь спектр межиндивидуальной вариабельности токсических явлений при терапии высокодозным МТХ. Данные о полиморфизмах генов метаболизма лекарственных препаратов могут стать инструментом прогнозирования развития МТХ-индуцированной токсичности. В настоящем исследовании получены данные о том, что генотип AA *SLC19A1* rs2838958 ассоциирован с задержкой экскреции МТХ, что обуславливает увеличение риска органной токсичности. Генотипы AA и GA полиморфизма *MTHFR* rs1801133 выступили как фактор риска развития мукозита тяжелой степени. Генотипы AA и GA полиморфизма *SLC19A1* rs2838958, генотипы CC *CYP2B6* rs4803418 и CC *CYP2B6* rs4803419 определены как факторы риска инфекционных осложнений тяжелой степени.

Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные о генетических полиморфизмах могли бы влиять на коррекцию дозы МТХ как в сторону

увеличения, так и уменьшения; изменение тайминга лекарственного мониторинга и введения антидота (фолинат кальция); коррекцию инфузионной терапии; превентивное назначение нейро- либо гепатопротекторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown P.A., Shah B., Advani A. et al. Acute lymphoblastic leukemia, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021;19(9):1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042
2. Gervasini G., Mota-Zamorano S. Clinical implications of methotrexate pharmacogenetics in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Curr Drug Metab 2019;20(4):313–30. DOI: 10.2174/1389200220666190130161758
3. Giletti A., Esperon P. Genetic markers in methotrexate treatments. Pharmacogenomics J 2018;18(6):689–703. DOI: 10.1038/s41397-018-0047-z
4. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. Br J Haematol 2009;146(5):489–503. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x
5. Taylor Z.L., Vang J., Lopez-Lopez E. et al. Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high-dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric malignancies. Cancers (Basel) 2021;13(11):2837. DOI: 10.3390/cancers13112837
6. Li W., Mo J., Yang Z. et al. Risk factors associated with high-dose methotrexate induced toxicities. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2024;20(4):263–74. DOI: 10.1080/17425255.2024.2332366
7. 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: 10.3389/fphar.2021.757464
8. Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. Clin Pharmacol Ther 2019;105(5):1095–105. DOI: 10.1002/cpt.1304

Вклад авторов

З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, О.Д. Гурьева, Л. Сердан Рамос, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных литературы, сбор и анализ собственных данных, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

Z.K. Simavonyan, T.T. Valiev, O.D. Gurieva, V.V. Semenova, L. Serdan Ramos, T.V. Nasedkina: concept and design development, review of publications, data collection and analysis, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.К. Симавонян / Z.K. Simavonyan: <https://orcid.org/0009-0008-1361-0082>

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

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

Л. Сердан Рамос / L. Serdan Ramos: <https://orcid.org/0009-0002-3663-0920>

В.В. Семенова / V.V. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

Т.В. Наседкина / T.V. Nasedkina: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 1 от 30.01.2025).

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 dated 30.01.2025).

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 23.06.2025. Принята к публикации: 28.07.2025. Опубликовано онлайн: 10.12.2025.

Article submitted: 23.06.2025. Accepted for publication: 28.07.2025. Published online: 10.12.2025.