



Фармакогенетические аспекты безопасности терапии высокодозным метотрексатом острого лимфобластного лейкоза у детей

Гурьева О. Д.¹, Валиев Т. Т.¹, Савельева М. И.²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Высокие дозы (1–5 г/м²) метотрексата (MTX) занимают одно из ведущих мест в программах терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Межиндивидуальная вариабельность токсичности MTX является наиболее актуальным направлением современных исследований, направленных на повышение безопасности терапии, не снижая при этом её эффективность. Поскольку метаболиты MTX имеют сродство к Р-глико-протеину, возможно влияние полиморфных вариантов гена *ABCB1* на безопасность данного препарата.

Цель исследования. Оценить роль полиморфизмов генов *ABCB1* (C3435T, C1236T, 2677G>T/A, rs4148738 C>T), *SLCO1B1* T521C на профиль безопасности метотрексата у детей с ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 124 пациента с установленным диагнозом ОЛЛ (C91.0 по МКБ-10), получавших терапию высокодозным метотрексатом (>1 г/м²). Для определения степеней нежелательных реакций (НР) применялись лабораторные методы с использованием критериев токсичности NCI (CTCAE v5.0 2018 года). Носительство полиморфных вариантов проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS Statistics 26.0 (США).

Результаты. По результатам проведённого анализа безопасности терапии высокодозным MTX установлено: полиморфный вариант *ABCB1* 1236C>T является значимым предиктором развития орофарингеального мукозита при терапии MTX, большая выраженность НР показана для гомозигот CC. У пациентов с генотипом TT гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 повышен риск развития выраженных инфекционных осложнений в 2,7 раза, у пациентов с генотипом TT гена *ABCB1* C3435T определяется повышенный риск развития нефротоксичности ($p = 0,035$, ОШ: 8,3 (95 % ДИ: 0,83–82,2) и нейротоксичности ($p = 0,041$, ОШ: 2,3 (95 % ДИ: 1,02–5,12)).

Заключение. На основании результатов проведённого анализа безопасности терапии высокодозным MTX показана необходимость проведения масштабного фармакогенетического тестирования перед попытками внедрения в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: полиморфизм генов; *ABCB1*; *SLCO1B1*; метотрексат; острый лимфобластный лейкоз; дети

Для цитирования:

Гурьева О. Д., Валиев Т. Т., Савельева М. И. Фармакогенетические аспекты безопасности терапии высокодозным метотрексатом острого лимфобластного лейкоза у детей. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):14–22. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-14-22>. EDN: JADVES.

Поступила: 25.03.2025. В доработанном виде: 27.04.2025. Принята к печати: 14.05.2025. Опубликовано: 30.06.2025.

Pharmacogenetic aspects of safety of high-dose methotrexate therapy for acute lymphoblastic leukemia in children

Oksana D. Gurieva¹, Timur T. Valiev¹, Marina I. Savelyeva²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, MOH Russia, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Background. Methotrexate (MTX) in high doses (1–5 g/m²) is a key component of treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. Interindividual variability in MTX toxicity is a crucial area of research aimed at enhancing the safety of therapy while maintaining its effectiveness.

Objective. To evaluate the role of polymorphisms of genes *ABCB1* (C3435T, C1236T, 2677G>T/A, rs4148738c>t), *SLCO1B1* T521C on the safety profile of methotrexate in children with ALL.

Materials and methods. The study is involved 124 patients with a confirmed diagnosis of ALL (C91.0 according to ICD-10) who underwent high-dose methotrexate treatment (greater than 1 g/m²). The severity of adverse reactions (ARs) was assessed using laboratory methods based on the National Cancer Institute's toxicity criteria (CTCAE v5.0 2018). The carriage of polymorphic variants was determined using allele-specific polymerase chain reaction (PCR) in real time. The results were statistically analyzed using the SPSS Statistics 26.0 software (USA).

Results. The safety analysis of high-dose MTX therapy revealed that the *ABCB1* 1236C>T polymorphism is a significant predictor of oropharyngeal mucositis during MTX treatment, with a higher risk for CC homozygotes. Patients with the TT genotype of the *SLCO1B1* T521C rs4149056 gene have a 2.7-fold increased risk of severe infectious complications, while patients with the TT genotype of the *ABCB1* C3435T gene have an elevated risk of nephrotoxicity ($p = 0.035$, OR: 8.3 (95 % CI: 0.83–82.2) and neurotoxicity ($p = 0.041$, OR: 2.3 (95 % CI: 1.02–5.12)).

Conclusion. The results of the safety analysis of high-dose MTX therapy indicate the need for comprehensive pharmacogenetic testing before implementing this treatment in clinical practice.

Keywords: *ABCB1*; *SLCO1B1*; gene variants; methotrexate; acute lymphoblastic leukemia; children

For citations:

Gurieva OD, Valiev TT, Savelyeva MI. Pharmacogenetic aspects of safety of high-dose methotrexate therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):14–22. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-14-22>. EDN: JADVES.

Received: 25.03.2025. **Revision received:** 27.04.2025. **Accepted:** 14.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Лекарственная токсичность при терапии высокодозным метотрексатом (MTX 1000–5000 мг/м²) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей является актуальным направлением современных исследований, ведь значительные успехи в достижении многолетних полных ремиссий сопряжены с высокой долей побочных эффектов, связанных с терапией ОЛЛ [1, 2]. В мировой литературе подчёркивается многофакторность причин развития тяжёлых нежелательных лекарственных реакций при терапии с включением MTX в высоких дозах [3]. Согласно современным научным данным, отмечается значительная межиндивидуальная вариабельность токсичности лекарственных средств, в связи с чем роль фармакогенетики (ФГ) в выявлении полиморфных вариантов генов-кандидатов, для оптимизации терапевтических подходов весьма высока [4].

Белки-транспортёры экспрессируются в разных тканях и оказывают значительный эффект на фармакокинетику (ФК) метотрексата (его абсорбцию, распределение и элиминацию), основного препарата протоколов лечения ОЛЛ. Среди множества генов-кандидатов в данной работе в качестве биомаркеров были выбраны гены белков-транспортёров: ген *SLCO1B1*, переносчик органических анионов растворённого вещества 1B1, и ген *ABCB1* (аденозинтрифосфатсвязывающая кассета подсемейства В, член 1), кодирующий аденозинтрифосфатзависимый насос, также называемый геном множественной лекарственной резистентности (MDR1, MIM *171050), которые, по данным крупных рандомизированных исследований, были связаны с развитием тяжёлой нейтропении и оказывали влияние на безопасность и эффективность терапии [5, 6]. Согласно данным систематического обзора 2024 г. под руководством *Rahmayanti SU, et al.* выявлены наиболее изучаемые гены с 2021 г. по 2024 г. в отношении ФК MTX: *MTHFR*, *ABCB1*, *ABCC2*, *SLCO1B1* [7].

Управление частотой побочных лекарственных реакций, связанных с применением высоких доз метотрексата, до сих пор остаётся проблемой, а редукция доз или прекращение введения цитотоксических препаратов по причине токсических осложнений способствует снижению общей эффективности терапии. Это связано с тем, что индивидуальная переносимость MTX различается, зависит от пола, этнической группы, а также генетических полиморфизмов, транспортёров, метаболизирующих ферментов и мишеней, участвующих в клеточном пути MTX [6].

Цель / Objective

Оценить влияние полиморфизмов генов *ABCB1* (C3435T rs1045642, C1236T rs1128503, 2677G>T/A rs2032582, C>T rs4148738), *SLCO1B1* T521C rs4149056 на профиль безопасности терапии метотрексатом у детей с ОЛЛ.

Материалы и методы / Materials and methods

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике научных исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проспективный анализ базы данных пациентов детского возраста с ОЛЛ в рамках когортного одноцентрового исследования был проведён в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Критерии включения: возраст от 1 месяца до 18 лет; подтверждённый диагноз острого лимфобластного лейкоза (МКБ С91.0); получение информированного добровольного согласия законного представителя на участие в исследовании.

Критерии исключения: выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем); препятствующая проведению программной химиотерапии; психотическое состояние или тяжёлое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство и т. п.); одновременный приём препаратов, влияющих на фармакокинетику и/или фармакодинамику метотрексата; отказ от подписания информированного добровольного согласия или отказ от продолжения участия в исследовании, оформленные законным представителем в письменной форме.

В исследование включены 124 ребёнка с установленным диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по протоколам ALL IC-BFM 2009/ ALL REZ BFM 2002 с использованием высокодозного метотрексата (>1 г/м²) в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения степеней нежелательных реакций (НР) применялись лабораторные методы с использованием критериев токсичности NCI (CTCAE v5.0 2018 года).

Материал исследования — периферическая кровь, время забора материала не регламентировано. Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов изучаемых генов проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с программным обеспечением CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Носительство полиморфных маркеров определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия) и коммерческого набора «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США).

Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS Statistics 26.0 (США). Расчёт объёма выборки производился с учётом таких параметров: мощность: 80 %, двусторонний тест, $\alpha = 0,05$; эффект — наблюдаемые доли (p_1 и p_0). Для бинарных исходов (наличие выраженной токсичности) объём выборки оценивали по различию долей между группами генотипов с использованием нормальной аппроксимации через эффект Козна h . Если брать одну клинически значимую конечную точку исследования с умеренным эффектом (например, мукозит ≥ 3 ст. при rs1128503: CC~0,66 vs CT/TT~0,45), для 80 % мощности при $\alpha = 0,05$ нужно 190–200 пациентов. Для множественных сравнений (несколько SNP $\times$ токсичность) при мощности 80 % и $\alpha = 0,05$ нужно 300 пациентов. При ненормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 % Q1–3). Межгрупповые различия при ненормальном распределении оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Анализ ассоциаций проводился с помощью таблиц

сопряжённости 2×2 , χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера и однофакторной логистической регрессии без учёта ковариат. Для контроля множественных сравнений использовались коррекции Бонферрони, Холма–Бонферрони и процедура частоты ложных открытий Бенджамини–Хохберга (FDR по Benjamini–Hochberg). Базовый уровень значимости — $\alpha = 0,05$.

Результаты / Results

Частоты генотипов изученных полиморфных вариантов гена *ABCB1* rs1045642, rs1128503 и *SLCO1B1* T521C rs4149056 в исследуемой популяции соответствовали равновесию Харди–Вайнберга, за исключением rs2032582 и rs4148738 ($p < 0,05$), что свидетельствует о неполной репрезентативности настоящей выборки (табл. 1).

После коррекции по Бонферрони и Холма–Бонферрони значимость ассоциаций не сохранялась ($p \geq 0,14$). При контроле FDR по Benjamini–Hochberg все четыре ассоциации оставались значимыми ($q = 0,047$). Следует отметить, что результаты ассоциаций чувствительны к методу коррекции. Строгая поправка Бонферрони может приводить к потере истинных сигналов при ограниченном размере выборки, тогда как FDR по Benjamini–Hochberg (BH-FDR) позволяет контролировать долю ложноположительных находок и более подходит для фармакогенетических исследований с множеством SNP и фенотипов (табл. 2).

Анализ эффективности терапии МТХ представлен в опубликованных нами ранее статьях [8, 9]. Клинические и терапевтические характеристики пациентов ($n = 124$), включённых в настоящее исследование по оценке безопасности терапии МТХ, приведены в табл. 3.

Таблица 1

Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов у пациентов с расчётом соответствия равновесию Харди–Вайнберга (HWE), ($n = 124$)

Table 1

Distribution of genotypes of the studied polymorphic gene variants in patients with calculation of compliance with Hardy–Weinberg equilibrium (HWE), ($n = 124$)

Полиморфизм	Генотипы (n, %)	χ^2 (HWE)	p (HWE)	Заключение
<i>ABCB1</i> C3435T rs1045642	CC = 35 (28,2 %) CT = 54 (43,5 %) TT = 35 (28,2 %)	2,06	0,3562	Соответствует HWE
<i>ABCB1</i> C1236T rs1128503	CC = 44 (35,5 %) CT = 52 (41,9 %) TT = 28 (22,6 %)	2,68	0,2615	Соответствует HWE
<i>ABCB1</i> 2677G>T/A rs2032582	GG = 51 (41,1 %) GT = 44 (35,5 %) TT = 29 (23,4 %)	8,86	0,0119	Не соответствует HWE
<i>ABCB1</i> rs4148738 C>T	CC = 29 (23,4 %) CT = 43 (34,7 %) TT = 52 (41,9 %)	9,84	0,0073	Не соответствует HWE
<i>SLCO1B1</i> T521C rs4149056	TT = 92 (74,2 %) TC = 29 (23,4 %) CC = 3 (2,4 %)	0,15	0,9257	Соответствует HWE

Таблица 2

Коррекция множественных сравнений

Table 2

Multiple comparisons correction

Сравнение	<i>p</i>	<i>p</i> (Бонферрони)	<i>p</i> (Холм–Бонферрони)	<i>q</i> (BH-FDR)
Инфекции ~ выраженная гепатотоксичность	0,001	0,007	0,007	0,007
Инфекции ~ выраженная гематотоксичность	0,002	0,014	0,012	0,007
Инфекции ~ выраженный мукозит	0,003	0,021	0,015	0,007
Нефротоксичность ~ <i>ABCB1</i> rs1045642 TT	0,035	0,245	0,140	0,047
Нейротоксичность ~ <i>ABCB1</i> rs1045642 TT	0,041	0,287	0,140	0,047
Инфекционные осложнения ~ <i>SLCO1B1</i> rs4149056 TT	0,046	0,322	0,140	0,047
Мукозит ~ <i>ABCB1</i> rs1128503 CC	0,047	0,329	0,140	0,047

Таблица 3

Клинические и терапевтические характеристики пациентов, вошедших в исследование

Table 3

Clinical and therapeutic characteristics of patients included in the study

Характеристика	Критерий	Абс. знач. (%)
Демографические данные	Медиана возраста, Ме (Q1–Q3), лет	7 (4–11)
	Возраст <1 года	5 (4)
	Возраст 1–3 года	16 (13)
	Возраст 4–5 лет	34 (27,4)
	Возраст 6–12 лет	42 (33,8)
	Возраст 13–18 лет	27 (21,8)
Иммуноподвариант ОЛЛ	В-линейный	84 (67,7)
	Т-линейный	40 (32,3)
Группы риска	Стандартный риск	9 (7,2)
	Средний риск	60 (48,4)
	Высокий риск	55 (44,4)
Доза метотрексата	1г/м ²	19 (15,3)
	2г/м ²	41 (33,1)
	5г/м ²	64 (51,6)
	Время выведения МТХ, Ме (Q1–Q3), ч	48 (48–54)
Статус токсичности	Гепатотоксичность 0–2 ст.	67 (54)
	Гепатотоксичность 3–4 ст.	57 (46)
	Нефротоксичность 0 ст.	120 (96,8)
	Нефротоксичность 1 ст.	3 (2,4)
	Нефротоксичность 2 ст.	1 (0,8)
	Гематотоксичность 1–2 ст.	15 (12,1)
	Гематотоксичность 3–4 ст.	109 (87,9)
	Нейротоксичность 0 ст.	81 (65,3)
	Нейротоксичность 1 ст.	23 (18,5)
	Нейротоксичность 2 ст.	11 (8,9)
	Нейротоксичность 3 ст.	6 (4,8)
	Нейротоксичность 4 ст.	3 (2,4)
	Орофарингеальный мукозит 0–2 ст.	60 (48,4)
	Орофарингеальный мукозит 3–4 ст.	64 (51,6)
	Инфекционные осложнения 0–2 ст.	81 (65,4)
	Инфекционные осложнения 3–5 ст.	43 (34,6)

На основании данных историй болезни и исследованных образцов периферической крови 124 пациентов, установлено: соотношение пациентов мужского ($n = 70$) и женского ($n = 54$) пола составило 1,2/1, медиана возраста — 7 лет. Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ — 67,7 %. Среди групп риска в исследуемой выборке преобладала группа среднего риска (48,4 %). В исследуемой популяции доминировали выраженные нежелательные реакции (НР) >3 степени в виде: гематологической токсичности (87,9 %), орофарингеального мукозита (51,6 %), гепатотоксичности (46 %), инфекционных осложнений (34,6 %), нейротоксичности (7,2 %); нефротоксичность проявлялась в виде невыраженных НР 1–2 степени (100 %). При этом, чем выше частота встречаемости выраженных гемато-, гепатотоксичности и орофарингеального мукозита, тем выше частота инфекционных осложнений ($p < 0,001$), табл. 4.

С помощью ассоциативного анализа, критерия χ^2 Пирсона и таблиц сопряженности установлено: полиморфный вариант *ABCB1* 1236C>T является значимым предиктором развития орофарингеального мукозита при терапии МТХ, большая выраженность НР показана для гомозигот СС, у пациентов с генотипом ТТ гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 повышен риск развития выраженных инфекционных осложнений в 2,7 раза, у пациентов с генотипом ТТ гена *ABCB1* C3435T определяется повышенный риск развития нефротоксичности ($p = 0,035$, ОШ: 8,3 (95 % ДИ: 0,83–82,2) и нейротоксичности ($p = 0,041$, ОШ: 2,3 (95 % ДИ: 1,02–5,12). Однако учитывая крайне широкий ДИ и малое число пациентов с генотипом ТТ гена *ABCB1* C3435T, результаты ассоциации с нефротоксичностью требуют дополнительного анализа. Другие виды токсических НР на МТХ во взаимосвязи с носительством полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* не показали достоверных различий (табл. 5).

Таблица 4

Сравнительный анализ частоты встречаемости гематологической токсичности, мукозита, гепатотоксичности и инфекционных осложнений при терапии МТХ у детей с ОЛЛ

Table 4

Comparative analysis of the incidence of hematological toxicity, mucositis, hepatotoxicity and infectious complications in MTX therapy in children with ALL

Вид токсичности	Степень выраженности токсичности	Инфекции		p	ОШ (95 % ДИ)
		Выраженная, n (%)	Невыраженная, n (%)		
Гематологическая токсичность	Выраженная	41 (37,6)	68 (62,4)	0,002	1,6 (1,4–1,9)
	Невыраженная	0 (0)	15 (100)		
Мукозит	Выраженная	29 (45,3)	35 (54,7)	0,003	3,3 (1,5–7,4)
	Невыраженная	12 (20)	48 (80)		
Гепатотоксичность	Выраженная	30 (52,6)	27 (47,4)	<0,001	5,7 (2,5–13)
	Невыраженная	11 (16,4)	56 (83,6)		

Таблица 5

Сравнительный анализ частоты НР при терапии МТХ у детей с ОЛЛ в зависимости от полиморфных вариантов исследуемых генов

Table 5

Comparative analysis of the frequency of HP during MTX therapy in children with ALL, depending on the polymorphic variants of the studied genes

Генотипы	НР метотрексата		p значение; ОШ (95 % ДИ)
	Выраженная НР, n (%)	Невыраженная НР, n (%)	
Орофарингеальный мукозит			
ABCB1 rs1128503 CC «дикий тип»	28 (63,6)	16 (36,4)	0,047 ОШ: 2,4 (95 % ДИ: 1,1–5,2)
Инфекционные осложнения			
SLCO1B1 rs4149056 TT	35 (38)	57 (62)	0,046 ОШ: 2,7 (95 % ДИ: 1,1–7,1)
Нефротоксичность 1–2 ст. * не отмечалась*			
ABCB1 rs1045642 TT	3 (8,6)	32 (91,4)	0,035 ОШ: 8,3 (95 % ДИ: 0,83–82,2)
Нейротоксичность			
ABCB1 rs1045642 TT	17 (48,6)	18 (51,4)	0,041 ОШ: 2,3 (95 % ДИ: 1,02–5,12)

Кроме ассоциативного анализа полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* с НР для оценки безопасности терапии метотрексатом проведён поиск взаимосвязей полиморфизмов, изучаемых нами генов с задержкой элиминации МТХ на 54 час и более, статистически значимых различий получено не было (табл. 6). Время экскреции МТХ у пациентов с разными генотипами отличалось незначимо (медианы составляли 48 ч).

Остальные же изучаемые нами полиморфные варианты генов белков-переносчиков не показали значимого влияния на развитие НР при терапии МТХ в связи с недостаточной мощностью исследования, не полным соответствием равновесию Харди-Вайнберга.

Ограничения исследования / Study limitations

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации

результатов. Во-первых, не был учтён вклад таких факторов, как полиморфные варианты генов фолатного и метионинового путей, участвующих во 2-й фазе метаболизма и транспорте МТХ. Также режим дозирования МТХ не анализировался в контексте развития выраженных НР, так как все пациенты получили высокие дозы МТХ ($> 1\text{г}/\text{м}^2$ внутривенно капельно за 24 часа). Во-вторых, увеличение размера выборки может увеличить статистическую значимость анализа связи МТХ с проявлениями токсичности. Низкая доля редких генотипов и ограниченный общий объём выборки приводят к снижению статистической мощности отдельных сравнений. В-третьих, отсутствие контрольной группы в нашем исследовании лишает возможности интерпретировать отклонение от ожидаемого. Интерпретация процедуры частоты ложных открытий (FDR Бенджамини–Хохберга) зависит от определения семейства гипотез; при расширении

Таблица 6

Результаты ассоциативного анализа полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* с наличием или отсутствием экскреции МТХ на 54 ч

Table 6

Results of the associative analysis of polymorphisms of the *ABCB1* and *SLCO1B1* genes with the presence or absence of MTX excretion at 54 h

Генотипы	Экскреция на 54 часа и более		p
	Наличие (n = 53) абс. знач., (%)	Отсутствие (n = 71) абс. знач., (%)	
<i>ABCB1</i> C3435T rs1045642 CC	16 (45,7)	19 (54,3)	0,675
rs1045642 CT	23 (42,6)	31 (57,4)	0,976
rs1045642 TT	14 (40)	21 (60)	0,840
rs1045642 группа CC «дикий тип»	16 (45,7)	19 (54,3)	0,675
rs1045642 группа CT, TT	37 (41,6)	52 (58,4)	0,675
<i>ABCB1</i> rs1128503 TT	8 (28,6)	20 (71,4)	0,085
rs1128503 CT	23 (45,1)	29 (54,9)	0,658
rs1128503 CC	22 (50)	22 (50)	0,226
rs1128503 группа CT, TT	31 (38,8)	49 (61,3)	0,226
rs1128503 группа CC «дикий тип»	22 (50)	22 (50)	0,226
<i>ABCB1</i> rs2032582 GG	22 (43,1)	29 (56,9)	0,941
rs2032582 GT	22 (50)	22 (50)	0,226
rs2032582 TT	9 (31)	20 (69)	0,145
rs2032582 группа GT, TT	22 (43,1)	29 (56,9)	0,941
rs2032582 группа GG «дикий тип»	22 (43,1)	29 (56,9)	0,941
<i>ABCB1</i> rs4148738 TT	23 (44,2)	29 (55,8)	0,776
rs4148738 CT	19 (45,2)	24 (54,8)	0,688
rs4148738 CC	11 (37,9)	18 (62,1)	0,550
rs4148738 группа TT, CT	42 (44,2)	53 (55,8)	0,550
rs4148738 группа CC «дикий тип»	11 (37,9)	18 (62,1)	0,550
<i>SLCO1B1</i> T521C rs4149056 TT	42 (45,7)	50 (54,3)	0,267
rs4149056 TC	10 (34,5)	19 (65,5)	0,304
rs4149056 CC	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
rs4149056 группа TT «дикий тип»	42 (45,7)	50 (54,3)	0,267
rs4149056 группа TC, CC	11 (34,4)	21 (65,6)	0,267

семейства (включая дополнительные сравнения) q значения возрастают. В данной работе не проводился мультивариабельный регрессионный анализ с учётом ковариат, что могло повлиять на выявленные ассоциации. Планируется выполнить такой анализ в дальнейшем на более крупной выборке.

Обсуждение / Discussion

Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин (Р-Gr), который влияет на биодоступность токсичных веществ и метаболитов лекарственных средств, включая МТХ. Ранее проведённые исследования показали, что полиморфизмы гена *ABCB1* могут влиять на иммунный ответ и апоптоз клеток, играющих важную роль в развитии различных видов онкопатологий, включая рак молочной железы, рак желудка, рак лёгкого, лейкоз [10]. Полиморфизмы rs1045642 являются наиболее изученными в отношении ФК МТХ, снижают активность Р-Gr и уменьшают количество белков-переносчиков, что приводит к внутриклеточному накоплению лекарственных препаратов, таких как МТХ [7, 11, 12]. Изменение нуклеотида С на Т в позиции 3435 приводит к накоплению высоких концентраций внутриклеточных метаболитов МТХ и более низких в плазме крови из-за снижения эффлюкса препарата через мембранный Р-Gr. Генотип СС сильнее ассоциирован с повышенной экспозицией МТХ и более высокой вероятностью замедленного клиренса, чем генотип ТТ [13, 14].

Guo Q, et al. показали, что полиморфизмы rs1045642 не изменили ФК МТХ, но у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ с большей вероятностью отмечается повышенная токсичность, связанная с МТХ (лейкопения, нейтропения и орофарингеальный мукозит), чем у пациентов с генотипом СС [15]. Обнаруженные результаты согласуются с теорией механизма, посредством которого конкретный ген влияет на уровень и токсичность МТХ, но её клиническая значимость и полезность для принятия персонализированных решений о лечении ещё не установлена [7].

Исследования *Ramsey LB, et al.* в 2013 г. подтвердили, что полиморфизмы *SLCO1B1* играют большую роль в выведение МТХ из организма [16]. *Radtke S, et al.* подтвердили, что полиморфизм rs4149056 имел значительную связь с элиминацией МТХ, с каждой копией аллеля С в rs4149056 элиминация МТХ сни-

жается на 12 мл/мин/м²; таким образом, у пациентов с генотипом СС элиминация примерно на 13 % ниже, чем у пациентов с генотипами ТТ [17].

Приведённые данные зарубежной литературы определяют актуальное направление ФГ исследований в российской педиатрической популяции больных. Ограничениями, которых в настоящее время являются недостаточный размер выборки, гетерогенность протоколов лечения, которые могут различаться по способу введения, дозировке лекарственных средств, сопутствующим препаратам и продолжительности лечения. Однако продуманный и тщательный дизайн исследования в более крупной и разнообразной популяции больных и соответствие исследуемых полиморфизмов равновесию Харди–Вайнберга может устранить эти препятствия и облегчить внедрение результатов ФГ исследований в клинические условия, ведь выявление биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию и тяжесть ожидаемых токсических явлений при лечении ОЛЛ, открывающиеся возможности оптимизации фармакотерапии на основании этих данных, являются перспективным и современным направлением клинической онкогематологии.

Заключение / Conclusion

Полиморфные варианты генов *ABCB1* и *SLCO1B1* являются значимыми прогностическими факторами безопасности применения МТХ. На основании результатов проведённого анализа безопасности терапии высокодозным МТХ показана необходимость проведения масштабного фармакогенетического тестирования перед попытками внедрения в реальную клиническую практику. С целью усовершенствования и повышения качества ФГ исследований необходимо изучение не только генов белков-переносчиков, но и ферментов, имеющих значительную роль в фармакокинетике и фармакодинамике МТХ. Гаплотипический и комбинаторный анализ сцепленных однонуклеотидных полиморфизмов разных участников транспортного и метаболического путей может повысить точность анализа взаимосвязей генов с НР, что будет иметь большее значение для оптимизации терапии детей с ОЛЛ в перспективе и являться поводом для дальнейшего проведения клинических исследований, направленных на персонализацию химиотерапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Гурьева О. Д., Савельева М. И., Валиев Т. Т. — разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Финансирование

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

Соблюдение прав пациентов

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT — concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article.

Funding

The work was financially supported by the Ministry of Health of Russia. The subject of the state assignment "New pharmacogenetic markers of safety of pharmacotherapy of some socially significant diseases" (EGISU NIOCTR No. 1022050400012-9).

Respect for patients' rights

Parents of patients have signed informed consent to participate in the study.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гурьева Оксана Дмитриевна — врач — детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: swimmer96ok@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

РИНЦ SPIN-код: 8367-9018

Валиев Тимур Теймуразович — д. м. н., профессор, зав. отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

РИНЦ SPIN-код: 9802-8610

Савельева Марина Ивановна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

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

РИНЦ SPIN-код: 2434-6458

ABOUT THE AUTHORS

Oksana D. Gurieva — Pediatric oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Hemoblastosis Chemotherapy) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin NMRCO, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: swimmer96ok@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

RSCI SPIN code: 8367-9018

Timur T. Valiev — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (chemotherapy for hemoblastoses) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin NMRCO, Moscow, Russian Federation

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

RSCI SPIN code: 9802-8610

Marina I. Savelyeva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy named EN Dormidontova, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

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

RSCI SPIN code: 2434-6458

Список литературы / References

1. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГуО)*. 2022;9(3):32-41. [Valiev TT, Shervashidze MA, Osipova IV, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: multicenter study of the treatment by the protocol ALL IC-BFM 2002. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(3):32-41. (In Russ.)]. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-32-41.
2. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Jan;18(1):81-112. doi: 10.6004/jnccn.2020.0001.
3. Mei L, Ontiveros EP, Griffiths EA, et al. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev*. 2015 Jul;29(4):243-9. doi: 10.1016/j.blre.2015.01.001.
4. Stocco G, Franca R, Verzegnassi F, et al. Pharmacogenomic approaches for tailored anti-leukemic therapy in children. *Curr Med Chem*. 2013;20(17):2237-53. doi: 10.2174/0929867311320170008.
5. Moriyama T, Relling MV, Yang JJ. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):3988-95. doi: 10.1182/blood-2014-12-580001.
6. Maamari D, El-Khoury H, Saifi O, et al. Implementation of Pharmacogenetics to Individualize Treatment Regimens for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020 Aug 12;13:295-317. doi: 10.2147/PGPM.S239602.
7. Rahmayanti SU, Amalia R, Rusdiana T. Systematic review: genetic polymorphisms in the pharmacokinetics of high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024 Aug;94(2):141-155. doi: 10.1007/s00280-024-04694-0.
8. Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Савельева М.И., Варфоломеева С.Р. Результаты терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в зависимости от мутационного статуса гена ABCB1. *Фарматека*. 2024;31(7):66-73. [Gurieva OD, Valiev TT, Savelyeva MI, Varfolomeeva SR. Results of therapy of acute lymphoblastic leukemia in children depending on the mutational status of the ABCB1 gene. *Pharmateca*. 2024;31(7):66-73. (In Russ.)] doi: 10.18565/pharmateca.2024.7.66-73.
9. Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT, et al. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety of methotrexate treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Drug Metab Pers Ther*. 2023 Dec 14;38(4):349-357. doi: 10.1515/dmpt-2023-0079.
10. Tanaka Y. [Pharmacogenomics in hematological malignancy]. *Rinsho Ketsueki*. 2022;63(10):1353-1362. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.63.1353. PMID: 36351640.
11. 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 Oct 21;12:757464. doi: 10.3389/fphar.2021.757464.
12. Esmaili MA, Kazemi A, Faranoush M, et al. Polymorphisms within methotrexate pathway genes: Relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Basic Med Sci*. 2020 Jun;23(6):800-809. doi: 10.22038/ijbms.2020.41754.9858.
13. Yan X, Zhang N, Wang G, Wang J. Association between ABCB1 C3435 T polymorphism- and methotrexate-related toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Hematology*. 2025 Dec;30(1):2469373. doi: 10.1080/16078454.2025.2469373.
14. Baba SM, Pandith AA, Shah ZA, et al. Impact of ABCB1 Gene (C3435T/A2677G) Polymorphic Sequence Variations on the Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia in Kashmiri Population: A Case-Control Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021 Jan;37(1):21-29. doi: 10.1007/s12288-020-01289-6.
15. Guo Q, Sun JL, Li R, Li X. Involvement of the ABCB1 C3435T Variant but Not the MTHFR C677T or MTHFR A1298C Variant in High-Dose Methotrexate-Induced Toxicity in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in China. *Int J Gen Med*. 2024 Mar 27;17:1221-1231. doi: 10.2147/IJGM.S453394.
16. Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLC01B1. *Blood*. 2013 Feb 7;121(6):898-904. doi: 10.1182/blood-2012-08-452839.
17. Radtke S, Zolk O, Renner B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013 Jun 27;121(26):5145-53. doi: 10.1182/blood-2013-01-480335.