

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

Фармакогенетический подход к прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом

© А.А. Кубанов^{1, 2}, А.В. Асоскова¹, Д.А. Сычев¹¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация²Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

Метотрексат является высокоэффективным средством терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза, однако его токсичность у некоторых пациентов ограничивает его применение. У 10–30% пациентов токсическое действие метотрексата приводит к необходимости отмены препарата. Установлено, что генетические факторы играют существенную роль в индивидуальном ответе пациентов на терапию. Выявлены и активно изучаются аллельные варианты различных генов, носительство которых предрасполагает к развитию нежелательных лекарственных реакций при терапии метотрексатом. Фармакогенетические исследования позволяют установить, каким образом генотип пациента оказывает влияние на безопасность лечения метотрексатом. По данным современных исследований, для прогнозирования риска метотрексатиндуцированной токсичности необходимо учитывать индивидуальные особенности его фармакокинетики, которые определяются наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих белки-переносчики метотрексата и ферменты его биотрансформации. Активность белков-транспортёров оказывает влияние на концентрации препаратов в плазме крови и периферических тканях, тем самым определяя его токсичность.

В данной статье мы рассматриваем изученные на сегодняшний день генетические полиморфизмы, определяющие вариабельность токсичности метотрексата.

Применение фармакогенетического подхода к прогнозированию риска развития нежелательных лекарственных реакций метотрексата поможет персонализировать терапию пациентов с псориазом.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; метотрексат; биомаркеры; фармакогенетика; нежелательные лекарственные реакции; токсичность метотрексата; безопасность пациентов.

Для цитирования:

Кубанов А.А., Асоскова А.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 119–132. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

Pharmacogenetic approach to methotrexate-related toxicity prediction in psoriasis

© Aleksey A. Kubanov^{1,2}, Anastasia V. Asoskova¹, Dmitry A. Sychev¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Methotrexate is a highly effective for psoriasis, but the use of methotrexate may be limited by its adverse effects. Approximately 10–30% of patients treated with methotrexate experience adverse drug reactions, leading to the therapy discontinuation. Patient genetics can play a significant role in the interindividual variability of drug response. There is a growing body of literature on allelic variants of various genes that are associated with methotrexate toxicity. Pharmacogenetic studies may establish how patient's genotype affect the safety of methotrexate. Treatment Data shows that to predict the risk of methotrexate-induced toxicity it is necessary to take into account the interindividual variability in methotrexate pharmacokinetics, which may be determined by the presence of single-nucleotide polymorphisms of genes encoding methotrexate carrier proteins and enzymes of its biotransformation. The activity of transporter proteins affects the drugs in the blood plasma and peripheral tissues, thereby determining its toxicity.

The review was aimed is to summarize the current knowledge on pharmacogenetic polymorphisms that may affect the variability of methotrexate-related toxicity.

Evaluation of such promising candidates for predictors of methotrexate-related toxicity risk could be used in psoriasis treatment personalization.

Keywords: psoriasis; methotrexate; biomarkers; pharmacogenetics; drug toxicity; drug safety; safety monitoring.

For citation:

Kubanov AA, Asoskova AV, Sychev DA. Pharmacogenetic approach to methotrexate-related toxicity prediction in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):119–132. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

Received: 13.03.2021

Accepted: 15.05.2021

Published: 12.07.2021

МЕТОТРЕКСАТ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Псориаз — хроническое системное иммуноопосредованное заболевание мультифакториального генеза с доминирующей ролью генетических факторов, характеризующее ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и хемокинами, частыми патологическими изменениями структур опорно-двигательного аппарата [1]. Псориаз относится к числу наиболее распространённых заболеваний кожи [2]. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространённость псориаза в мире колеблется от 0,09 до 11,43% [3]. По данным официальной государственной статистики, в 2018 г. распространённость псориаза в Российской Федерации составляла 242,4, заболеваемость — 66,5 на 100 000 населения [4].

Псориаз — хроническое рецидивирующее заболевание, и целью терапии является получение контроля над его течением, сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций за счёт применения препаратов, которые обеспечивают длительную ремиссию и хорошо переносятся пациентами [5].

Одним из препаратов выбора для системной терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза (вульгарный псориаз, резистентный к проводимой терапии; пустулёзный псориаз; псориазическая эритродермия; псориазический артрит) является метотрексат [6]. Поскольку пациенты с псориазом часто вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Метотрексат зарекомендовал себя как высокоэффективное лекарственное средство, однако у половины пациентов (в среднем у 28,3%) на фоне лечения возникают нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [7]. У 10–30% пациентов токсическое действие метотрексата приводит к необходимости отмены препарата [8]. Так, в ряде исследований [9, 10] показано, что не слабая эффективность, а именно токсическое действие препарата стало причиной, ограничивающей его применение у большинства пациентов. А.А. Levin и соавт. [11] доказали, что 75% пациентов с псориазом были вынуждены прекратить терапию в течение 143 дней лечения

вследствие возникновения НЛР. Несмотря на то, что НЛР метотрексата, как правило, не представляют серьёзной угрозы здоровью пациентов, а снижение дозы приводит к их устранению, в некоторых случаях тяжёлые проявления токсического действия препарата возникают непредсказуемо. Эти факты объясняют необходимость тщательного мониторингирования состояния пациента и выявления потенциальных факторов риска токсичности препарата со стороны разных органов и функциональных систем. Таким образом, прогнозирование риска метотрексатиндуцированной токсичности является актуальной задачей.

В связи с тем, что для терапии псориаза используют низкие дозы метотрексата, измерение концентрации препарата в плазме крови для прогнозирования его токсичности не имеет клинической значимости. В настоящее время не существует алгоритма, способного предсказать индивидуальный ответ пациента на терапию.

Ответ на терапию метотрексатом может зависеть от режима дозирования препарата, комплаентности пациента, его возраста, пола, индекса массы тела, этнической принадлежности, тяжести течения псориаза, наличия сопутствующих заболеваний, употребления алкоголя, курения, а также межлекарственных взаимодействий [12–14]. Однако в последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в индивидуальной переносимости терапии псориаза [15, 16], которые могут определять около половины неблагоприятных ответов на лечение [17].

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТОКСИЧНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Приблизиться к пониманию причин вариабельности ответа на терапию позволяет изучение индивидуальных особенностей фармакологического действия метотрексата. В этом большие возможности предоставляет современная фармакогенетика.

Фармакогенетика — наука, изучающая влияние генетических факторов на фармакологический ответ [18]. Задачей фармакогенетики является выяснение того, как особенности генотипа пациента могут повлиять на метаболизм лекарственного средства и, следовательно, индивидуальный ответ на терапию. Выявление таких закономерностей позволяет обеспечить персонализированный подход к выбору лекарственных средств и их оптимальных доз для пациента, что повышает эффективность и безопасность лечения [19, 20].

Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств, как правило, представляют собой полиморфизмы генов, кодирующих белки, вовлечённые в процессы фармакокинетики и фармакодинамики этих лекарственных средств

[20, 21]. Однонуклеотидные полиморфизмы представляют собой мутации ДНК пациентов, которые встречаются примерно у 1% популяции [22]. Ген считается полиморфным, если в популяции выявляются несколько его аллельных вариантов, носительство которых ассоциировано с изменением активности кодируемых им белков по сравнению функционированием белков у носителей наиболее распространённых в популяции «нормальных» аллелей дикого типа [23–25]. Установлено, что наличие значимых полиморфизмов генов, кодирующих белки, участвующие в процессах фармакокинетики и фармакодинамики различных препаратов, на 15–30% определяет индивидуальные особенности ответа на фармакотерапию [26]. Фармакогенетические исследования выявляют ассоциации тех или иных полиморфизмов генов, вовлечённых в процессы транспорта и метаболизма препаратов, с вариабельностью ответов на терапию.

Согласно данным современной литературы, для прогнозирования риска метотрексатиндуцированной токсичности необходимо учитывать также влияние генетических особенностей пациента, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики метотрексата. Фармакогенетические исследования позволяют установить, каким образом индивидуальные особенности генотипа пациентов оказывают влияние на безопасность лечения метотрексатом. Выявление значимых полиморфизмов генов позволит использовать их в качестве биомаркеров-предикторов переносимости терапии метотрексатом и подойти к назначению терапии с точки зрения персонализированной медицины.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ БЕЛКОВ-ТРАНСПОРТЁРОВ МЕТОТРЕКСАТА НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Крупной группой ферментов, активность которых влияет на индивидуальный ответ на терапию, являются белки-транспортёры. Белки-транспортёры переносят молекулы лекарственных препаратов через биологические мембраны при помощи активных и пассивных механизмов. Однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих эти белки, могут влиять на фармакокинетику препаратов за счёт изменения интенсивности поступления в клетку или выведения из клетки лекарственных средств и их метаболитов. Активность белков-транспортёров оказывает влияние на концентрацию препаратов в плазме крови и периферических тканях, тем самым определяя их токсичность [27].

Доказано, что полиморфизмы генов, кодирующих транспортёры метотрексата, участвующие в процессах всасывания, распределения и выведения препарата, также оказывают влияние на фармакокинетику метотрексата и определяют индивидуальный ответ на терапию [28]. Активность этих белков-транспортёров оказывает влияние на концентрацию препаратов в плазме крови и периферических тканях, тем самым их токсичность.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) метотрексат абсорбируется путём активного транспорта при помощи переносчика фолиевой кислоты и протонсопряжённого переносчика фолатов PCFT (proton-coupled folate transporter), кодируемых генами *SLC19A1* и *SLC46A1*, и расположенных на апикальной мембране энтероцитов. Биодоступность метотрексата также зависит от переносчиков белков семейства ABC, которые транспортируют молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет ЖКТ (белки, кодируемые генами *ABCC2*, *ABCB1* и *ABCG2*) и в кровь (белки, кодируемые генами *ABCC1* и *ABCC3*) [29].

Системное выведение метотрексата обеспечивается за счёт клубочковой фильтрации и активной секреции из клеток почечных канальцев. В этом процессе участвуют белки, кодируемые генами *SLC22A6*, *SLC22A8*, *SLC19A1*, *ABCG2*, *ABCC2* и *ABCC4*. Переносчики, кодируемые генами *SLC01B1* и *SLC01B3*, осуществляют печёночный захват метотрексата. Большая часть молекул метотрексата возвращается в кровоток за счёт белков-переносчиков, кодируемых *ABCC3* и *ABCC4*, расположенных на базолатеральной мембране гепатоцитов, и лишь незначительная часть молекул метотрексата выводится при помощи переносчиков, кодируемых генами *ABCC2* и *ABCB1* [29].

Связь наличия однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих белки, участвующих в фармакокинетику метотрексата, с разным терапевтическим ответом на лечение метотрексатом установлена в фармакогенетических исследованиях.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ *SLC19A1* И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Белок RFC-1, кодируемый геном *SLC19A1*, является представителем семейства переносчиков растворённых веществ и выполняет функцию переносчика фолиевой кислоты и метотрексата в обоих направлениях. Белок обнаруживается во многих тканях, однако максимальный уровень его экспрессии наблюдается на апикальной поверхности клеток слизистой оболочки тонкого кишечника и плазматической мембране гепатоцитов и энтероцитов [30–32].

Наиболее изученный полиморфизм гена *SLC19A1* в локусе rs1051266 проявляется в замене гуанина на аденин в позиции 80 (G80A, rs1051266) в области, ответственной за процесс транскрипции. Носительство полиморфизма приводит к замене аргинина на гистидин в 27-м кодоне (Arg27His), что, предположительно, оказывает влияние на функционирование переносчика. Такая мутация, вероятно, приводит к повышению биодоступности метотрексата и усилению его токсического действия, особенно в отношении тканей с повышенной экспрессией этого белка [33]. Однако в фармакокинетических исследованиях не было обнаружено ассоциации носительства полиморфизма с повышенным уровнем клеточного захвата метотрексата [29, 34]. Таким образом, в основе увеличения токсического влияния метотрексата у носителей данного полиморфизма лежат другие механизмы, которые только предстоит установить.

У пациентов с псориазом была выявлена ассоциация носительства полиморфизма *SLC19A1* 80A и повышение частоты возникновения НЛР при лечении метотрексатом, обнаруженная при сравнении с генотипами пациентов, хорошо переносящих терапию: у носителей полиморфизма токсическое действие метотрексата проявлялось в 1,63 раза чаще. При этом выявленный эффект был доминантным: у носителей генотипов 80GA и 80AA НЛР отмечались практически вдвое чаще. Повышенный риск гепатотоксичности и симптоматических НЛР также отмечался чаще у носителей аллеля 80A [33]. Подобная ассоциация была подтверждена в более масштабном исследовании 84 однонуклеотидных полиморфизмов 5 генов у 372 пациентов с псориазом, получавших метотрексат [35].

Противоположные результаты были продемонстрированы при исследовании токсичности метотрексата у 223 пациентов с ревматоидным артритом. Учёные установили, что у носителей аллеля G в *SLC19A1* rs1051266 побочные эффекты со стороны ЖКТ возникали втрое чаще по сравнению с доминантной моделью (с гомозиготами по аллелю A) [35]. В работах других исследователей ассоциации носительства данного полиморфизма с токсичностью метотрексата не выявлено [13, 36]. Противоречивые результаты исследований требуют более углубленного изучения потенциального влияния полиморфизма на переносимость терапии.

При поиске потенциальных биомаркеров токсического действия метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом было установлено, что носительство другого полиморфизма — *SLC19A1* rs7499 — также ассоциировано с переносимостью терапии. Этот однонуклеотидный полиморфизм выявляется в 3'-нетранслируемой области гена в участке, который отвечает за стабильность, локализацию и трансляционную активность мРНК, что, предположительно, определяет уровень экспрессии гена, кодирующего белок-переносчик, и, соответственно, его функционирование [37]. Однако на сегодняшний день

не установлено, какие именно механизмы и каким образом отражаются на функционировании белка *SLC19A1*.

Носительство аллеля G (*SLC19A1* rs7499 G) в изучаемой выборке было ассоциировано с повышением риска возникновения НЛР в 3,72 раза, в частности со стороны ЖКТ — в 5,64 раза по сравнению с гомозиготами AA. При этом у носителей генотипа GG токсическое действие со стороны ЖКТ возникало вдвое чаще, чем в рецессивной модели (носители A-аллеля). Авторы предполагают, что у гомозигот по аллелю G наблюдается повышенный уровень захвата молекул метотрексата, что приводит к повышению его биодоступности и концентрации молекул метотрексата в клетках, и клинически проявляется развитием токсического действия препарата [38].

Ассоциации этого полиморфизма с токсичностью были изучены ещё в одном исследовании на пациентах с ревматоидным артритом, однако никаких статистических закономерностей авторами выявлено не было [39].

Другой полиморфизм гена *SLC19A1* — rs2838956 — также ассоциирован с повышением токсичности в отношении ЖКТ у носителей аллеля A в 3,21 раза по сравнению с гомозиготами GG [38]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании P.B. Grabar и соавт. [40], однако другие авторы не установили положительной ассоциации [13]. Таким образом, вопрос влияния этого полиморфизма на безопасность терапии остаётся спорным и вызывает научный интерес, ведь такие интронные однонуклеотидные полиморфизмы могут потенциально влиять на сплайсинг РНК, тем самым влияя на структуру и функционирование белка-переносчика [41].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ *SLC46A1* И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Протонсопряжённый переносчик фолатов PCFT, кодируемый геном *SLC46A1*, является представителем семейства растворимых переносчиков фолатов и располагается преимущественно в апикальной мембране энтероцитов, однако обнаруживается и в других клетках [42]. Полиморфизм rs2239907 выявляется в 3'-нетранслируемой области гена, которая отвечает за стабильность, локализацию и трансляционную активность мРНК, что может определять уровень экспрессии гена, кодирующего белок-переносчик, и, соответственно, его функционирование, в связи с чем изучение этого полиморфизма в отношении токсичности метотрексата представляет интерес [37].

У пациентов с ревматоидным артритом — гомозигот по аллелю G вдвое чаще развиваются неблагоприятные

эффекты при терапии метотрексатом в сравнении с носителями аллеля А. Предположительно, этот факт может быть объяснён тем, что у гомозигот по аллелю G увеличивается захват молекул метотрексата и его биодоступность, что приводит к его токсическому влиянию на ткани. Однако причиной повышенной токсичности могут являться также кишечно-печёночная рециркуляция молекул метотрексата или влияние препарата на функционирование почек [38].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

ABCG2 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Еще один белок-переносчик метотрексата — АТФ-связывающий кассетный транспортёр G1 — кодируется геном *ABCG2*. Этот белок-переносчик располагается в апикальной мембране энтероцитов, гепатоцитов и клеток почечных канальцев. Его функцией является выведение молекул метотрексата из клеток в просвет кишечника, желчь и мочу. В исследовании А. Lima и соавт. [38] достоверно значимой ассоциации полиморфизма rs13120400 (*ABCG2* T>C) и токсического действия метотрексата не было выявлено, хотя наблюдалась тенденция к статистической значимости того, что у пациентов с ревматоидным артритом, которые являются носителями аллеля С, чаще возникают НЛР. Предположительно, это объясняется тем, что наличие такого полиморфизма гена *ABCG2* приводит к синтезу белка-переносчика с пониженной активностью и выражается снижением способности к выведению молекул метотрексата и повышением его биодоступности, что может проявляться, с одной стороны, повышением риска возникновения токсического действия метотрексата, а с другой — улучшением его терапевтической эффективности [38]. В исследовании эффективности метотрексата на терапию псориазом также был изучен этот полиморфизм, и было выявлено, что у пациентов с генотипом СС наблюдалось более выраженное улучшение со стороны кожного патологического процесса по сравнению с пациентами с генотипом СТ и ТТ [35].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

ABCC1 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Белок *ABCC1* располагается в апикальной мембране энтероцитов и выполняет функцию выведения молекул метотрексата из клеток в просвет кишечника.

При изучении влияния 40 полиморфизмов *ABCC1* на безопасность терапии авторы выявили 6 полиморфизмов, ассоциированных с токсическими

проявлениями метотрексата: rs2238476, rs11075291, rs1967120, rs3784862, rs246240, rs3784864. При этом для пяти из них (rs11075291, rs1967120, rs3784862, rs246240, rs3784864) значения коэффициента корреляции составляли от 0,43 до 0,8. По предположению авторов, эти полиморфизмы определяют гаплотип, в котором находится ещё неизвестный функционально значимый полиморфизм.

Ассоциации наличия двух полиморфизмов — rs246240 и rs3784862 — были расценены авторами как значимые. У пациентов с генотипом АА rs246240 и АА rs3784862 проявления токсического действия метотрексата возникали примерно вдвое чаще. Кроме того, положительная ассоциация была выявлена также для гомозигот по доминантному аллелю А rs2238476: токсические проявления метотрексата у обладателей такого генотипа отмечались в 2,49 раз чаще [35].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

SLC01B1 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Значимая роль в фармакокинетике метотрексата отводится белкам-транспортёрам органических анионов семейства OATP — OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1. С точки зрения фармакогенетики, интерес представляет изучение белка-транспортёра органических анионов OATP1B1, который кодируется геном *SLC01B1*.

Влияние полиморфизма rs4149056 *SLC01B1* на проявления токсического действия метотрексата было установлено для пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших высокие дозы препарата [43]. А. Lima и соавт. [38] выявили взаимосвязь носительства аллеля Т в локусе rs4149056 гена *SLC01B1* с повышенной токсичностью метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат в дозировке, сопоставимой с таковой при псориазе: у носителей аллеля Т и у гомозигот ТТ чаще возникали неблагоприятные эффекты метотрексата (в 2,78 и в 2,82 раза соответственно). Со стороны ЖКТ токсические проявления возникали примерно в 3 раза чаще у носителей аллеля Т в сравнении с гомозиготами СС, а у гомозигот ТТ — в сравнении с носителями аллеля С [38].

Установлено, что у носителей аллеля Т отмечается более высокий уровень экспрессии гена *SLC01B1* в клеточных мембранах, что проявляется увеличенным захватом и клиренсом молекул метотрексата. Белок OATP1B1 локализован преимущественно в синусоидальной мембране гепатоцитов, однако мРНК белка обнаруживаются и в других тканях, в частности в энтероцитах. OATP1B1 осуществляет захват молекул метотрексата в печени

из крови. В связи с этим увеличенный внутриклеточный захват и задержка молекул метотрексата в клетках кишечника и печени могут объяснить его цитотоксическое действие на энтероциты и гепатоциты [43].

Носительство (гетерозиготное и особенно гомозиготное) аллеля С гена *SLC01B1*5* в локусе rs4149056 проявляется в замене аминокислоты (валина на аланин в локусе 174), что определяет снижение активности белка-транспортёра в виде уменьшения захвата молекул метотрексата и их последующей элиминации. Таким образом, концентрация препарата в крови возрастает, что и определяет увеличение риска возникновения нежелательных реакций.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ДРУГИХ БЕЛКОВ, ВОВЛЕЧЁННЫХ В МЕТАБОЛИЗМ МЕТОТРЕКСАТА, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

В настоящее время установлено, что не только особенности функционирования белков-переносчиков метотрексата, определяющих особенности его фармакокинетики, но и особенности функционирования рецепторов метотрексата, определяющих особенности его фармакодинамики, могут влиять на безопасность терапии. Для генов-ферментов фолатного цикла, которые являются терапевтическими мишенями метотрексата, также описаны полиморфные варианты, влияющие на активность ферментов и определяющие индивидуальные особенности токсичности препарата.

Полиморфные варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) оказывают влияние на токсичность метотрексата. Доказано, что замена нуклеотида С на Т в положении 677 (677С>Т), проявляющаяся в замене аланина на валин в положении 222, а также замена нуклеотида А на С в положении 1298 (1298А>С), проявляющаяся в замене глутамина на аланин в положении 429, ассоциированы с повышенным риском токсичности метотрексата [44, 45]. Носительство аллеля Т в положении 677 определяет синтез термолabile варианта фермента со сниженной активностью. В исследованиях пациентов с лимфобластным лейкозом [46] и ревматоидным артритом [47] было доказано, что снижение активности фермента приводит к повышению уровня гомоцистеина и ассоциировано с более частым возникновением токсических явлений. Полиморфизм 1298А>С приводит к синтезу фермента, активность которого составляет 60% от нормы, и сочетание этого полиморфизма с 677С>Т существенно снижает активность фермента, что повышает риск развития НЛР [48].

Ещё для одного фермента фолатного цикла, являющегося терапевтической мишенью метотрексата, — тимидилсинтетазы (ТУМС) — также изучены значимые полиморфные варианты. ТУМС является одним из ключевых ферментов, обеспечивающих включение тимидина в ДНК.

В фармакогенетическом исследовании больных псориазом изучалось влияние двух значимых полиморфизмов — rs34743033 и rs34489327 — на переносимость терапии метотрексатом. Было доказано, что носительство функционального тандемного повторного полиморфизма rs34743033 в промоторном участке 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) гена, представляющего собой двойной (2R) или тройной (3R) повтор 28bp, влияет на переносимость терапии метотрексатом. Было доказано, что у пациентов с 3R-генотипом чаще наблюдаются НЛР, а именно гепатотоксичность (повышение аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем) и симптоматические токсические явления (тошнота, диарея, головокружение, изъязвление слизистой оболочки полости рта, депрессия). Частота возникновения НЛР у пациентов с генотипом ТУМС 5'UTR 3R/3R была выше в 13 раз, при этом риск развития гепатотоксичности возрастал в 15 раз, а симптоматических токсических проявлений — в 12 раз. Кроме того, у носителей 3R-аллеля был выявлен более высокий риск прекращения терапии. При анализе ассоциаций в группе пациентов, представленных гомозиготами и гетерозиготами, выявлено повышение частоты возникновения НЛР всего лишь в 3 раза. Таким образом, риск токсического действия метотрексата у носителей гомозиготного генотипа является гораздо более существенным по сравнению с носителями других генотипов.

Необходимо отметить, что ассоциации были выявлены у пациентов, не получавших фолиевую кислоту. Авторы выдвигают гипотезу, что причиной увеличения токсических проявлений препарата может быть то, что носительство 3R-аллеля ассоциировано с увеличением транскрипционной и трансляционной активности гена, кодирующего ТУМС, что приводит к повышению активности фермента и истощению его субстрата — 5,10-метилентетрагидрофолата, необходимого для метилирования гомоцистеина [33]. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что у носителей 3R/3R генотипа были обнаружены повышенные показатели уровня гомоцистеина в плазме крови [49, 50].

Носительство полиморфизма rs34489327 (3'UTR 6bp del) — делеции 6bp в 1494 нуклеотиде 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) — приводит к снижению синтеза ТУМС и ассоциировано с более частым развитием гепатотоксичности при терапии метотрексатом у пациентов, не получавших фолиевую кислоту. Доказано, что у носителей полиморфизма 3'UTR 6bp del, как у гомозигот, так и гетерозигот, не получавших фолиевую кислоту, восьмикратно возрастает риск повышения

аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза по сравнению с исходными показателями.

При исследовании в группе пациентов, получавших и не получавших фолиевую кислоту, у носителей rs34489327 был выявлен повышенный риск возникновения только симптоматических НЛР. При этом ассоциация была выявлена как у гомозигот, так и у гетерозигот по данному аллелю: риск НЛР был в 1,85 выше по сравнению с носителями аллелей «дикого типа».

Авторы предполагают, что влияние носительства 3'UTR 6bp del на повышение риска развития токсического действия метотрексата может быть объяснено снижением синтеза TYMS, поскольку установлено, что мутация 3'UTR 6bp del приводит к уменьшению синтеза мРНК белка, кодирующего фермент [29, 51].

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ФАРМАКОГЕНЕТИКУ МЕТОТРЕКСАТА

Для комплексной оценки роли отдельных генов-кандидатов в прогнозировании безопасности терапии метотрексатом изучается сочетанное влияние нескольких полиморфизмов генов.

При сочетанном анализе влияния носительства полиморфизмов генов *RFC* и *TS* 3'-UTR учёными был обнаружен эпистаз этих локусов: у пациентов, отмечавших симптоматические НЛР, частота носительства полиморфизмов *RFC* 80A/*TS* 3'-UTR 6bp del была выше практически в 3 раза по сравнению с носительством *RFC* 80G/*TS* 3'-UTR 6bp ins [33].

Влияние комбинации нескольких генотипов на безопасность терапии метотрексатом было оценено португальскими учёными [38] на выборке пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат в дозировке, сопоставимой для лечения псориаза. Авторами были рассмотрены сочетания генотипов, статистически значимо ассоциируемых с повышенной частотой проявления токсического действия метотрексата, — *SLC19A1* rs7499 GG/GA, *SLC46A1* rs2239907 GG, *SLC01B1* rs4149056 TT/CT. Общее токсическое действие метотрексата оценивалось на основании возникновения НЛР в виде нарушений со стороны ЖКТ, кожи и подкожно-жировой клетчатки, дыхательной системы, печени и желчевыводящих путей. На основании наличия у пациента сочетаний тех или иных полиморфизмов для каждого пациента был определён индекс риска общей токсичности метотрексата, ранжированный от 0 до 3. Увеличение показателя индекса соответствовало увеличению частоты возникновения токсического действия метотрексата: у пациентов с индексом 2 токсические проявления возникали в 3,06 раза чаще по сравнению

с пациентами с индексом 1; пациенты с индексом 3 отмечали побочные эффекты в 3,52 раза чаще, чем пациенты с индексом 2. При сравнении токсического влияния метотрексата у пациентов с индексами 1 и 3 было выявлено 18,79-кратное повышение риска токсического действия в первой группе пациентов.

Индекс общей токсичности метотрексата 0 характерен для гомозигот по аллелю А гена *SLC19A1* в локусе rs7499 А, которые также являются носителями аллеля Т гена *SLC46A1* в локусе rs2239907 и гомозиготами по аллелю С гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 AA + *SLC46A1* rs2239907 TT/CT + *SLC01B1* rs4149056 CC).

Носители аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499, гомозиготы по аллелю G гена *SLC46A1* в локусе rs2239907 или носители аллеля Т гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA, *SLC46A1* rs2239907 GG, *SLC01B1* rs4149056 TT/CT) имели индекс общей токсичности метотрексата, равный 1.

У пациентов-носителей аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499 G, являющихся гомозиготами по аллелю G гена *SLC46A1* в локусе rs2239907, у пациентов с генотипом *SLC19A1* rs7499 G + *SLC01B1* rs4149056 Т и гомозигот по аллелю G гена *SLC46A1* в локусе rs2239907, являющихся носителями аллеля Т гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 Т (rs7499 GG/GA + *SLC46A1* rs2239907 GG; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC46A1* rs2239907 GG + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT), индекс общей токсичности метотрексата составлял 2.

Наиболее выраженное токсическое действие метотрексата и индекс общей токсичности 3 наблюдались у носителей аллеля G гена *SLC19A1* в положении rs7499 G, которые были гомозиготами по аллелю G гена *SLC46A1* в положении rs2239907 и носителями аллеля Т гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC46A1* rs2239907 GG + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT).

Поскольку в данном исследовании нарушения со стороны ЖКТ составляли около 2/3 всех НЛР метотрексата, для оценки влияния наличия полиморфизмов на этот вид токсичности был разработан отдельный индекс риска токсичности. НЛР метотрексата со стороны ЖКТ у исследуемых пациентов включали диарею, диспептические расстройства, вздутие живота, рвоту и анорексию.

Индекс риска токсичности со стороны ЖКТ был ранжирован от 0 до 4 и оценивался на основании наличия сочетания следующих статистически значимо ассоциирующихся с повышенной частотой возникновения нежелательных реакций со стороны ЖКТ генотипов: *SLC19A1* rs7499 GG/GA, *SLC19A1* rs1051266 GG/GA, *SLC19A1* rs2838956 AA/GA, *SLC01B1* rs4149056 TT/CT. Увеличение показателя индекса соответствовало увеличению частоты возникновения нарушений со стороны ЖКТ при терапии метотрексатом. Между пациентами с индексами 1 и 2, а также между пациентами с индексами 2 и 3 частота токсического влияния со стороны ЖКТ достоверно

не различалась. У пациентов с индексом 4 в 5,11 раза чаще отмечались токсические проявления метотрексата со стороны ЖКТ, чем у пациентов с индексом 3. Согласно результатам исследования, у пациентов с индексом токсичности 4 риск возникновения НЛР со стороны ЖКТ возрастает в 9,5 раза по сравнению с пациентами, имеющими индекс риска токсичности со стороны ЖКТ равный 1.

При изучении взаимосвязи токсичности со стороны ЖКТ и генотипов пациента было установлено, что пациенты, являющиеся одновременно гомозиготами по аллелям А в локусах *SLC19A1* rs7499 и *SLC19A1* rs1051266, гомозиготами по аллелю G в локусе *SLC19A1* rs2838956 и гомозиготами по аллелю C гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 AA + *SLC19A1* rs1051266 AA + *SLC19A1* rs2838956 GG + *SLC01B1* rs4149056 CC), имеют нулевой индекс риска токсичности метотрексата со стороны ЖКТ.

Носители аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266, а также носители аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956 или носители аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (rs7499 GG/GA, *SLC19A1* rs1051266 GG/GA, *SLC19A1* rs2838956 AA/GA или *SLC01B1* rs4149056 TT/CT) характеризуются индексом риска токсичности со стороны ЖКТ, равным 1.

Индекс токсичности метотрексата со стороны ЖКТ равный 2 имеют пациенты, являющиеся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266; пациенты, являющиеся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499 carriers и аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956; пациенты с генотипами *SLC19A1* rs7499 GG/GA и *SLC01B1* rs4149056 TT/TC; пациенты с генотипами *SLC19A1* rs1051266 GG/GA и *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; носители аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs1051266 и одновременно аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056, а также носители одновременно аллеля A гена *SLC19A1* rs2838956 и аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/GA; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT).

Для пациентов, являющихся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266, и аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956; пациентов-носителей одновременно аллеля G гена *SLC19A1* в позиции rs7499, аллеля G гена *SLC19A1* в позиции rs1051266, аллеля T гена *SLC01B1* в позиции rs4149056; носителей аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499, аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956, аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056, а также пациентов с сочетанием полиморфизмов *SLC19A1* rs1051266 GG/GA, *SLC19A1* rs2838956 AA/GA и *SLC01B1* rs4149056 TT/CT (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/

GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 T; *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT), характерен индекс токсичности равный 3.

Самый высокий риск возникновения НЛР метотрексата со стороны ЖКТ и индекс токсичности со стороны ЖКТ 4 имеют пациенты, являющиеся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266 G, аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956 и аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT) [38].

Анализ гаплотипов однонуклеотидных полиморфизмов в генах белков-переносчиков метотрексата позволяет оценить роль влияния изученных и не изученных ранее однонуклеотидных полиморфизмов на функционирование переносчиков и, соответственно, прогнозирование токсического действия препарата. В связи с этим для оценки фенотипических проявлений носительства нескольких вариантов одного гена было проведено исследование с участием пациентов с ревматоидным артритом. При анализе гаплотипов генов, кодирующих белки *SLC16A7*, *SLC19A1*, *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2*, установлено, что гаплотип GGAG для *SLC19A1* rs7499, rs1051266, rs2838956 и rs3788200 соответственно ассоциирован с более высоким риском возникновения токсического действия метотрексата со стороны ЖКТ по сравнению с носителями аллелей AAGA. Полученные результаты были предсказуемы, принимая во внимание установленную роль носительства изученных однонуклеотидных полиморфизмов в формировании токсического действия метотрексата. В связи с этим авторы выдвигают гипотезу, что носительство гаплотипа GGAG *SLC19A1* ассоциировано с синтезом белка-транспортёра, осуществляющего повышенный захват метотрексата и повышение концентрации молекул препарата в клетках, особенно в тканях с высоким уровнем экспрессии *SLC19A1* (печень и кишечник), что приводит к повышению риска токсического действия препарата со стороны ЖКТ [38].

Комплексная оценка вклада нескольких значимых полиморфизмов и анализ гаплотипов позволяют приблизиться к прогнозированию развития токсического действия препарата. Обнаруженные закономерности, в частности практически 19-кратное увеличение риска развития НЛР и 9-кратное увеличение риска токсических проявлений со стороны ЖКТ у носителей определённых комбинаций полиморфизмов, выявленные у пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение метотрексатом, подчёркивают необходимость персонализированного подхода к терапии этим препаратом на основании фармакогенетического тестирования, а также важность выявления подобных ассоциаций у пациентов с псориазом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариабельность ответа пациентов на терапию метотрексатом и отсутствие алгоритма прогнозирования НЛР определяют необходимость поиска биомаркеров, которые могли бы быть предикторами индивидуального ответа на терапию. Влияние генетических особенностей пациента, определяющих индивидуальность функционирования белков-ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты в ответ на терапию и развитие у пациентов неблагоприятных лекарственных реакций, является общепризнанным фактом.

Несмотря на то, что поиск стратегий персонализированного подхода к терапии псориаза на данный момент находится на этапе единичных исследований, объём накопленных данных свидетельствует о необходимости фармакогенетического подхода к персонализированной терапии псориаза метотрексатом.

Фармакогенетика позволяет выявить генетические предикторы ответа пациента на терапию и установить, каким образом наличие тех или иных генетических особенностей определяет вариабельность безопасности лечения.

В данной статье мы рассматривали изученные на сегодняшний день генетические полиморфизмы, определяющие вариабельность токсичности метотрексата. Однако в настоящий момент биомаркеры индивидуального ответа были изучены в небольшом количестве исследований и имели зачастую противоречивые результаты. Несмотря на то, что ни один из исследованных фармакогенетических биомаркеров не был признан достаточно специфичным для внедрения в клиническую практику, дальнейшие более масштабные исследования ассоциации выявленных полиморфизмов с ответом на терапию, позволяющие их валидизировать, и поиск новых фармакогенетических биомаркеров токсичности метотрексата позволят подойти к назначению метотрексата с позиции персонализированной медицины.

Применяя знания о строении ДНК пациента, лечащий врач сможет принимать решение, какой препарат при наибольшей эффективности для конкретного пациента будет обладать хорошей переносимостью. Таким

образом, станут возможными снижение затрат на лечение, а также уменьшение психологического дискомфорта, отмечаемого у многих пациентов с псориазом.

Генотипирование является простым, быстрым и относительно недорогим тестом, доступным для проведения во многих лабораториях. Затраты на внедрение персонализированного подхода к терапии на основе использования фармакогенетических тестов в клиническую практику будут компенсированы снижением затрат на терапию псориаза вследствие рациональной фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Кубанов А.А., Сычев Д.А. — концепция обзора, разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; Асоскова А.В. — анализ литературы, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу и написание статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Kubanov A.A., Sychev D.A. — the concept of the review, development of the study design, approval of the final version of the article; Asoskova A.V. — analysis of literature, writing the text of the article. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and writing of the article, read and approved the direction of the manuscript for publication. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва : Деловой экспресс, 2016. 786 с.
2. Parisi R., Iskandar I., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study // BMJ. 2020. N 369. P. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
3. Global report on psoriasis. I. Psoriasis — epidemiology. World Health Organization; 2016 [accessed 2021 Febr 25].

Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;sequence=1

4. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866#doc_g. Дата обращения: 25.02.2021.

5. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis // J Am Acad Dermatol. 2005. Vol. 53, N 1. P. 59–S69. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.031

6. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 5. С. 86–90.
7. West J., Ogston S., Foerster J. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 5. P. e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
8. Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009. N 23, Suppl 2. P. 1–70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
9. Romão V., Lima A., Bernardes M., et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? // Immunol Res. 2014. Vol. 60, N 2–3. P. 289–310. doi: 10.1007/s12026-014-8564-6
10. Alarcón G., Tracy I., Blackburn W. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment // Arthritis Rheum. 1989. Vol. 32, N 6. P. 671–676. doi: 10.1002/anr.1780320603.
11. Levin A.A., Gottlieb A.B., Au S.C. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies // J Drugs Dermatol. 2014. Vol. 13, N 7. P. 848–853.
12. Redenšek S., Dolžan V.; Pharmacogenetics of psoriasis treatment, an interdisciplinary approach to psoriasis. Anca Chiriac. Intech Open [accessed 2017 July 5]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/an-interdisciplinary-approach-to-psoriasis/pharmacogenetics-of-psoriasis-treatment> (accessed July 5 2017)
13. Owen S., Hider S., Martin P., et al. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients // Pharmacogenomics J. 2012. Vol. 13, N 3. P. 227–234. doi: 10.1038/tpj.2012.7
14. Shen S., O'Brien T., Yap L.M., et al. The use of methotrexate in dermatology: a review // Australas J Dermatol. 2012. Vol. 53, N 1. P. 1–18. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00839.x
15. Ray-Jones H., Eyre S., Barton A., Warren R. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis // J Invest Dermatol. 2016. Vol. 136, N 3. P. 567–573. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.025
16. Sutherland A., Power R., Rahman P., O'Rielly D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016. Vol. 12, N 8. P. 923–935. doi: 10.1080/17425255.2016.1194394
17. Серединин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. 302 с.
18. Weber W.W. Pharmacogenetics. New York : Oxford University Press; 1997. 344 p.
19. Innocenti F. Pharmacogenomics: methods and protocols (methods in molecular biology). New Jersey : Humana Press; 2005. 311 p.
20. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В.Г. Кулеса, Н.П. Бочкова. Москва : ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 245 с.
21. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. New Jersey : Humana Press; 2008. 513 p.
22. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. New Jersey : Humana Press; 2014. 731 p.
23. Сычев Д.А., Кулес В.Г., Гаврисюк Е.В., и др. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования для персонализации терапии антиагрегантными лекарственными средствами // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 1. С. 35–37.
24. Вальдман Е.А. Проблемы внедрения достижений фармакогеномики // Ремедиум. 2008. № 3. С. 6–9.
25. Hider S., Morgan C., Bell E., Bruce I.N. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with RA? // Ann Rheum Dis. 2003. Vol. 62, N 6. P. 591–591. doi: 10.1136/ard.62.6.591
26. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. Pharmacogenomics and Individualized drug therapy // Annu Rev Med. 2006. Vol. 57, N 1. P. 119–137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724
27. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., et al. Membrane transporters in drug development // Nature Reviews Drug Discovery. 2010. Vol. 9, N 3. P. 215–236. doi: 10.1038/nrd3028
28. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., и др. Ген SLC01B1 в аспекте фармакогенетики // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1. С. 5–15.
29. Whetstone J.R., Gifford A.J., Witt T., et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers // Clin Cancer Res. 2001. Vol. 7, N 11. P. 3416–3422.
30. Dervieux T., Furst D., Lein D., et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis // Arthritis & Rheumatism. 2004. Vol. 50, N 9. P. 2766–2774. doi: 10.1002/art.20460
31. Ulrich C., Robien K., Sparks R. Pharmacogenetics and folate metabolism – a promising direction // Pharmacogenomics. 2002. Vol. 3, N 3. P. 299–313. doi: 10.1517/14622416.3.3.299
32. Hinken M., Halwachs S., Kneuer C., Honscha W. Subcellular localization and distribution of the reduced folate carrier in normal rat tissues // European Journal of Histochemistry. 2011. Vol. 55, N 1. P. 3. doi: 10.4081/ejh.2011.e3
33. Campalani E., Arenas M., Marinaki A., et al. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis // J Invest Dermatol. 2007. Vol. 127, N 8. P. 1860–1867. doi: 10.1038/sj.jid.5700808
34. Chango A., Emery-Fillon N., de Courcy G., et al. A Polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia // Mol Genet Metab. 2000. Vol. 70, N 4. P. 310–315. doi: 10.1006/mgme.2000.3034
35. Warren R., Smith R., Campalani E., et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis // J Invest Dermatol. 2008. Vol. 128, N 8. P. 1925–1929. doi: 10.1038/jid.2008.16
36. Plaza-Plaza J., Aguilera M., Cañadas-Garre M., et al. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis // OMICS. 2012. Vol. 16, N 11. P. 589–595. doi: 10.1089/omi.2011.0142
37. Lynch M. The evolution of transcription-initiation sites // Mol Biol Evol. 2005. Vol. 22, N 4. P. 1137–1146. doi: 10.1093/molbev/msi100
38. Lima A., Bernardes M., Azevedo R., et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in portuguese rheumatoid arthritis patients // Toxicological Sciences. 2014. Vol. 142, N 1. P. 196–209. doi: 10.1093/toxsci/kfu162
39. Desmoulin S., Hou Z., Gangjee A., Matherly L. The human proton-coupled folate transporter // Cancer Biol Ther. 2012. Vol. 13, N 14. P. 1355–1373. doi: 10.4161/cbt.22020

40. Bohanec Grabar P., Logar D., Lestan B., Dolžan V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism // *Eur J Clin Pharmacol*. 2008. Vol. 64, N 11. P. 1057–1068. doi: 10.1007/s00228-008-0521-7
41. Wang G., Cooper T. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery // *Nature Reviews Genetics*. 2007. Vol. 8, N 10. P. 749–761. doi: 10.1038/nrg2164
42. Qiu A., Jansen M., Sakaris A., et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption // *Cell*. 2006. Vol. 127, N 5. P. 917–928. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.041
43. Treviño L., Shimasaki N., Yang W., et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects // *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27, N 35. P. 5972–5978. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156
44. Chango A., Chango A., Boisson F., et al. The effect of 677C → T and 1298A → C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects // *Br J Nutr*. 2000. Vol. 83, N 6. P. 593–596. doi: 10.1017/s0007114500000751
45. Rosenberg N., Murata M., Ikeda Y., et al. The Frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase c677t polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans // *Am J Hum Genet*. 2002. Vol. 70, N 3. P. 758–762. doi: 10.1086/338932
46. Chiusolo P., Reddiconto G., Casorelli I., et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate // *Annals of Oncology*. 2002. Vol. 13, N 12. P. 1915–1918. doi: 10.1093/annonc/mdf322
47. Van Ede A., Laan R., Blom H., et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 44, N 11. P. 2525–2530. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2525::aid-art432>3.0.co;2-b
48. Weisberg I., Tran P., Christensen B., et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity // *Mol Genet Metab*. 1998. Vol. 64, N 3. P. 169–172. doi: 10.1006/mgme.1998.2714
49. Kumagai K., Hiyama K., Oyama T., et al. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Int J Mol Med*. 2003. Vol. 11, N 5. P. 593–600.
50. Trinh B., Ong C., Coetzee G., et al. Thymidylate synthase: a novel genetic determinant of plasma homocysteine and folate levels // *Hum Genet*. 2002. Vol. 111, N 3. P. 299–302. doi: 10.1007/s00439-002-0779-2
51. Ulrich C.M., Bigler J., Velicer C.M., et al. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000. Vol. 9, N 12. P. 1381–1385.

REFERENCES

1. Kubanova AA. Federal clinical recommendations. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow : Delovoi ehkspress; 2016. 786 p. (In Russ).
2. Parisi R, Iskandar I, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
3. Global report on psoriasis. I. Psoriasis – epidemiology. [accessed 2021 Febr 25]. World Health Organization; 2016. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;sequence=1
4. Rubricator of clinical recommendations. (In Russ). Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/#/!schema/866#doc_g
5. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1):59–69. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.031
6. Chikin VV, Znamenskaya LF, Mineeva AA. Pathogenetic aspects of treatment of patients with psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2014;5:86–90. (In Russ).
7. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
8. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl 2):1–70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
9. Romão V, Lima A, Bernardes M, et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? *Immunol Res*. 2014;60(2-3):289–310. doi: 10.1007/s12026-014-8564-6
10. Alarcóan G, Tracy I, Blackburn W. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum*. 1989;32(6):671–676. doi: 10.1002/anr.1780320603
11. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(7):848–853.
12. Redenšek S, Dolžan V; Pharmacogenetics of Psoriasis Treatment, An Interdisciplinary Approach to Psoriasis. Anca Chiriac. Intech Open [accessed 2017 July 5]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/an-interdisciplinary-approach-to-psoriasis/pharmacogenetics-of-psoriasis-treatment>
13. Owen S, Hider S, Martin P, et al. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J*. 2012;13(3):227–234. doi: 10.1038/tpj.2012.7
14. Shen S, O'Brien T, Yap LM, et al. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol*. 2012;53(1):1–18. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00839.x
15. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren R. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):567–573. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.025
16. Sutherland A, Power R, Rahman P, O'Reilly D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(8):923–935. doi: 10.1080/17425255.2016.1194394
17. Seredenin SB. Lectures on pharmacogenetics. Moscow : Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2004. 302 p. (In Russ).

18. Weber WW. Pharmacogenetics. New York : Oxford University Press; 1997. 344 p.
19. Innocenti F. Pharmacogenomics: methods and protocols (methods in molecular biology). New Jersey : Humana Press; 2005. 311 p.
20. Sychev DA, Ignatiev IV, Ramenskaya GV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Ed. by VG Kukes, NP Bochkov. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 245 p. (In Russ).
21. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. New Jersey : Humana Press; 2008. 513 p.
22. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. New Jersey : Humana Press; 2014. 731 p.
23. Sychev DA, Kukes VG, Gavrisyuk EV, et al. Recommendations for the use of pharmacogenetic testing for the personalization of antiplatelet drug therapy. *Vedomosti of the Scientific Center for the Examination of Medical Products*. 2012;(1):35–37. (In Russ).
24. Valdman EA. Problems of implementation of pharmacogenomics achievements. *Remedium*. 2008;(3):6–9. (In Russ).
25. Hider S, Morgan C, Bell E, Bruce IN. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with RA? *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):591–591. doi: 10.1136/ard.62.6.591
26. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans W. Pharmacogenomics and Individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57(1):119–137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724
27. Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, et al. Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(3):215–236. doi: 10.1038/nrd3028
28. Kotlovsky MY, Pokrovsky AA, Kotlovskaya OS, et al. The SLC01B1 gene in the aspect of pharmacogenetics. *Siberian Medical Review*. 2015;(1):5–15. (In Russ).
29. Whetstone JR, Gifford AJ, Witt T, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers. *Clin Cancer Res*. 2001;7(11):3416–3422.
30. Dervieux T, Furst D, Lein D, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(9):2766–2774. doi: 10.1002/art.20460
31. Ulrich C, Robien K, Sparks R. Pharmacogenetics and folate metabolism – a promising direction. *Pharmacogenomics*. 2002;3(30):299–313. doi: 10.1517/14622416.3.3.299
32. Hinken M, Halwachs S, Kneuer C, Honscha W. Subcellular localization and distribution of the reduced folate carrier in normal rat tissues. *European Journal of Histochemistry*. 2011;55(1):3. doi: 10.4081/ejh.2011.e3
33. Campalani E, Arenas M, Marinaki A, et al. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(8):1860–1867. doi: 10.1038/sj.jid.5700808
34. Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy G, et al. A Polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab*. 2000;70(4):310–315. doi: 10.1006/mgme.2000.3034
35. Warren R, Smith R, Campalani E, et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):1925–1929. doi: 10.1038/jid.2008.16
36. Plaza-Plaza J, Aguilera M, Cañadas-Garre M, et al. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern spanish population with rheumatoid arthritis. *OMICS*. 2012;16(11):589–595. doi: 10.1089/omi.2011.0142
37. Lynch M. The evolution of transcription-initiation sites. *Mol Biol Evol*. 2005;22(4):1137–1146. doi:10.1093/molbev/msi100
38. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in portuguese rheumatoid arthritis patients. *Toxicological Sciences*. 2014;142(1):196–209. doi: 10.1093/toxsci/kfu162
39. Desmoulin S, Hou Z, Gangjee A, Matherly L. The human proton-coupled folate transporter. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(14):1355–1373. doi: 10.4161/cbt.22020
40. Bohanec Grabar P, Logar D, Lestan B, Dolžan V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(11):1057–1068. doi: 10.1007/s00228-008-0521-7
41. Wang G, Cooper T. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery. *Nature Reviews Genetics*. 2007;8(10):749–761. doi: 10.1038/nrg2164
42. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*. 2006;127(5):917–928. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.041
43. Treviño L, Shimasaki N, Yang W, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5972–5978. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156
44. Chango A, Chango A, Boisson F, et al. The effect of 677C → T and 1298A → C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *Br J Nutr*. 2000;83(6):593–596. doi: 10.1017/s0007114500000751
45. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, et al. The Frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase c677t polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):758–762. doi: 10.1086/338932
46. Chiusolo P, Reddiconto G, Casorelli I, et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Annals of Oncology*. 2002;13(12):1915–1918. doi: 10.1093/annonc/mdf322
47. Van Ede A, Laan R, Blom H, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2525–2530. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2525::aid-art432>3.0.co;2-b
48. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998;64(3):169–172. doi: 10.1006/mgme.1998.2714
49. Kumagai K, Hiyama K, Oyama T, et al. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med*. 2003;11(5):593–600.
50. Trinh B, Ong C, Coetzee G, et al. Thymidylate synthase: a novel genetic determinant of plasma homocysteine and folate levels. *Hum Genet*. 2002;111(3):299–302. doi: 10.1007/s00439-002-0779-2
51. Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, et al. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(12):1381–1385.

ОБ АВТОРАХ

*** Асоскова Анастасия Валерьевна**, аспирант;
адрес: Российская Федерация, 125993, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>;
eLibrary SPIN: 5530-9490;
e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990;
e-mail: alex@cnikvi.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>;
eLibrary SPIN 4525-7556;
e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

*** Anastasia V. Asoskova**, Graduate Student;
address: 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>;
eLibrary SPIN: 5530-9490;
e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Aleksey A. Kubanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990;
e-mail: alex@cnikvi.ru

Dmitry A. Sychev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>;
eLibrary SPIN: 4525-7556;
e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com

* The author responsible for the correspondence