

УДК 615.277.3

*Д.В. Невозжай, Р. Будзыньская, У. Каньская, М. Ягелло, Я. Боратыньский*

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА И УСТОЙЧИВОСТИ К НЕМУ**

Институт иммунологии и экспериментальной терапии Польской академии наук (г. Вроцлав, Польша)

*Ключевые слова: метотрексат, устойчивость, механизм действия.*

Метотрексат применяется в онкологической практике около 50 лет. Несмотря на это, он не потерял своего значения в клинике, а спектр его применения даже расширился. В наши дни он широко используется не только в лечении гематологических и онкологических заболеваний, но также в терапии ревматоидного артрита, псориаза, системной волчанки, болезни Крона и реакции «трансплантат против хозяина» [5, 19, 21].

Вопросы применения метотрексата, показания, осложнения химиотерапии этим препаратом, выбор доз и способов введения достаточно широко представлены в современной литературе [2, 5, 19], и мы не останавливаемся на них в этом обзоре. Цель настоящей работы – представить современные данные о клеточных механизмах противоопухолевого эффекта метотрексата и устойчивости к нему, а также показать перспективные направления развития экспериментальной онкологии, занимающейся поиском способов борьбы с устойчивостью опухолей к этому химиопрепарату.

История метотрексата тесно связана с историей всей современной химиотерапии. Наблюдение R.W. Heinle и A.D. Welch [12] в середине прошлого века о том, что уменьшение концентрации фолиевой кислоты и ее физиологических производных (далее по тексту «фолаты») в диете вызывает некоторое снижение числа лейкоэмических клеток в крови пациентов, направило исследователей в сторону поиска ее антагонистов. В 1948 г. S. Farber et al. доложили о ремиссии, полученной с помощью аминоптерина, одного из первых антифолатов, у детей, больных острым лимфобластным лейкозом [7]. В 1956 г. Goldin показал, что другой аналог фолиевой кислоты – метотрексат – обладает лучшим терапевтическим индексом по сравнению с аминоптеринном [4]. Результатом этого исследования было последующее замещение аминоптерина метотрексатом в клинической практике [22].

В 1961 г. R. Hertz et al. опубликовали отчет об успешном пятилетнем опыте применения метотрексата в лечении хорионкарциномы [13]. В 1965 г. E. Frei et al. также показали, что противоопухолевая активность метотрексата значительно повышается в комбинации с

другими химиопрепаратами [8]. В 1971 г. Aug et al. опубликовали результаты исследования по применению комбинации облучения головного мозга и интратекального введения метотрексата. Описанная ими терапия снижала риск рецидива лимфобластного лейкоза в первые два года после лечения и увеличивала общую длительность ремиссии. Все эти открытия привели к концепции комбинированной химиотерапии с использованием сочетания различных химиопрепаратов и радиотерапии. Одним из последних значительных событий в истории метотрексата была серия наблюдений о том, что фолиевая и фолиновая кислоты (лейковорин) снижают токсичность метотрексата, одновременно не уменьшая полностью его противоопухолевого эффекта при правильно подобранных дозах [28].

### **МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА**

Долгое время считалось, что метотрексат главным образом является ингибитором дегидрофолатредуктазы, однако в настоящее время известно, что он также взаимодействует с целым рядом других ферментов, участвующих в реакциях синтеза необходимых для репликации ДНК [5, 18, 21, 22, 25] (рис. 1).

В настоящее время известны два главных механизма транспорта метотрексата внутрь клетки. Первый обусловлен наличием переносчика восстановленных фолатов, и с помощью него внутрь клетки попадают также физиологические фолаты [5]. Учитывая, что фолаты являются поставщиком необходимых кофакторов для целого ряда реакций клеточного синтеза, конкуренция метотрексата с ними за транспорт внутрь клетки является одним из проявлений ингибирующего эффекта, оказываемого этим препаратом на синтез ДНК [21]. Второй механизм основан на транспорте с помощью белка, связывающего фолаты, который имеет примерно в 30 раз более высокую аффинность к физиологическим фолатам по сравнению с метотрексатом. После соединения лиганда с белком, связывающим фолаты, получившиеся комплексы собираются в локализованных участках цитоплазматической мембраны, формируют инвагинации и входят в клетки внутри образований, называемых «кавеолами» (от англ. *caveola*). В результате изменения рН среды внутри этих образований лиганды диссоциируют из комплекса с рецептором и мигрируют в цитозоль [15]. Освободившиеся рецепторы затем возвращаются на поверхность цитоплазматической мембраны [16]. Кроме этого, стоит отметить, что при высоких внеклеточных концентрациях метотрексата начинает играть достаточно заметную роль его пассивная диффузия внутрь клетки через цитоплазматическую мембрану [18].

В литературе присутствуют данные о том, что транспорт через переносчик восстановленных фолатов более эффективен по сравнению с транспортом через белок, связывающий фолаты [29]. Кроме этого была обнаружена обратная зависимость между внеклеточной концентрацией фолатов и экспрессией

белка, связывающего фолаты, на поверхности клетки. Клетки экспрессируют увеличенное число молекул этого белка в среде, бедной фолатами, и значительно снижают экспрессию рецептора после переноса культуры в среду, содержащую достаточное их количество [17]. Таким образом, именно через переносчик восстановленных фолатов поступает внутрь клетки большинство фолатов и антифолатов, особенно в условиях их большой концентрации во внеклеточном пространстве. Другим фактором, влияющим на транспорт фолатов и антифолатов, является уровень клеточной пролиферации. Быстро делящиеся клетки имеют повышенный уровень транспорта метотрексата внутрь клетки и сниженное его выведение по сравнению с медленнее пролиферирующими клетками [5].

Детальный механизм вывода фолатов и антифолатов все еще является предметом интенсивных исследований [18]. На данный момент считается, что в этом процессе участвуют белки-помпы множественной лекарственной резистентности и Р-гликопротеин [1]. Ингибирование экспрессии Р-гликопротеина клетками гепатомы повышало чувствительность этой линии к метотрексату за счет снижения выведения химиопрепарата. В свою очередь трансфекция с последующей экспрессией помп множественной лекарственной резистентности клетками саркомы в несколько десятков раз снижала чувствительность этой линии к метотрексату, свидетельствуя в пользу активного участия этого белка в выведении цитостатика из клетки [14].

После проникновения внутрь клетки метотрексат, как и физиологические фолаты, подвергается полиглутамации с помощью фермента фолиополиглутаматсинтетазы. Этот процесс основан на добавлении нескольких глютаминовых групп к субстрату и имеет важное физиологическое значение. Полиглутаминовые формы значительно труднее выводятся из клетки, что позволяет аккумулировать физиологические фолаты внутри клетки для нужд клеточного метаболизма. Кроме того, аффинность фолатов-кофакторов после их полиглутамации к зависимым от них ферментам значительно возрастает [5]. Этот процесс также играет большую роль и в механизме действия метотрексата, так как его полиглутаминовые формы значительно дольше сохраняются внутри клетки и обладают гораздо более высоким ингибирующим эффектом в отношении ферментов-мишеней. Интенсивность полиглутамации зависит от скорости клеточной пролиферации, и ее уровень выше в быстро делящихся клетках [24]. Одним из возможных объяснений повышенного ингибирующего эффекта метотрексата на рост опухолевой популяции в сравнении с нормальными делящимися клетками является более высокий уровень полиглутамации в злокачественных клетках. Было показано, что нормальные миелоидные прогениторы синтезируют меньшее количество полиглутаминовых форм метотрексата в сравнении с лейкоэмическими клетками [5].

Антагонистом фолиополиглутаматсинтетазы является лизосомальный фермент  $\gamma$ -глутаматгидрола-

за, который отвечает за отщепление глютаминовых групп от полиглутаматов [5]. Баланс между фолиополиглутаматсинтетазой и  $\gamma$ -глутаматгидролазой является основой поддержания внутриклеточного пула полиглутаминовых фолатов [18]. После возвращения фолатов и антифолатов в неполиглутаминовую форму они быстро выводятся из клетки [21]. Результаты исследования G.S. Longo et al. свидетельствуют, что определение относительной активности ферментов фолиополиглутаматсинтетазы и  $\gamma$ -глутаматгидролазы в опухолевых клетках может использоваться как важный предиктор, позволяющий в клинической практике достоверно предсказать ответ опухоли на терапию метотрексатом [5, 20].

Одной из главных мишеней метотрексата является дегидрофолатредуктаза – ключевой фермент внутриклеточного фолатного обмена. Метотрексат даже в свободной форме является ингибитором этого фермента, однако его полиглутаминовые формы являются еще более сильными ингибиторами [5]. Аффинность метотрексата к дегидрофолатредуктазе приблизительно в 10 000 раз выше в сравнении с физиологическими фолатами. Функцией этой редуктазы является синтез и поддержание внутриклеточного пула тетрагидрофолатов – активных форм физиологических фолатов. Три тетрагидрофолата являются важными кофакторами для реакций, связанных с синтезом и починкой ДНК. Первый, 5,10-метилентетрагидрофолат, выступает кофактором в реакции превращения дезоксиуридинмонофосфата в дезокситимидинмонофосфат, проходящей с помощью фермента тимидилат синтетазы [18]. Второй, 5-метилтетрагидрофолат, служит субстратом в реакции реметилирования гомоцистеина в метионин с помощью фермента метионинсинтетазы [25]. Третий, 10-формилтетрагидрофолат, является кофактором в реакциях синтеза пуринов, протекающих благодаря ферментам глицинамидрибонуклеотидтрансформилаза и 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилаза. Ферменты серингидроскиметилтрансфераза, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза и 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназа, ответственные за взаимную конверсию этих трех тетрагидрофолатов, также являются возможными мишенями ингибирующего действия полиглутаминовых форм метотрексата [5, 25]. Таким образом, в активно пролиферирующих клетках ингибирование дегидрофолатредуктазы метотрексатом ведет к блокированию синтеза тетрагидрофолатов и накоплению неактивных дегидрофолатов, с последующим снижением интенсивности реакций синтеза, зависимых от кофакторов-фолатов [5]. Кроме истощения пула тетрагидрофолатов полиглутаминовые формы метотрексата также непосредственно ингибируют рибонуклеотидтрансформилазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилазу и тимидилатсинтетазу, катализирующие реакции, необходимые для синтеза и репарации ДНК [18].

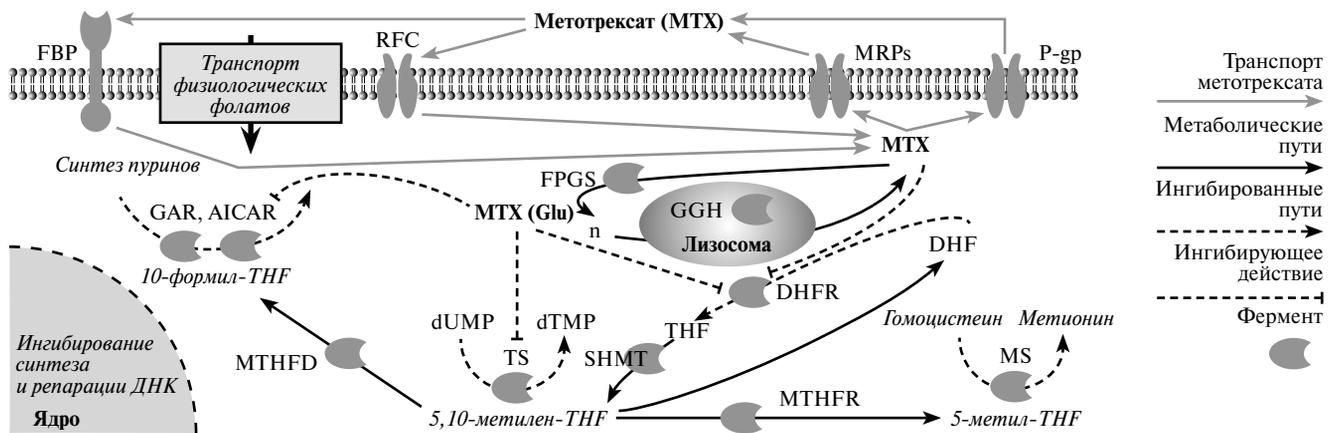


Рис. 1. Внутриклеточный транспорт метотрексата, его метаболизм и взаимодействие с процессами клеточного синтеза.

*FBP* – белок, связывающий фолаты, *RFC* – переносчик восстановленных фолатов, *MRPs* – белки-помпы множественной лекарственной резистентности, *P-gp* – *P*-гликопротеин, *FPGS* – фолиополиглутаматсинтетаза, *GGH* –  $\gamma$ -глутаматгидролаза, *DHFR* – дегидрофолатредуктаза, *TS* – тимидилатсинтетаза, *GAR* – глицинамидрибонуклеотидтрансформилаза, *DHF* – дегидрофолат, *THF* – тетрагидрофолат, *AICAR* – 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилаза, *SHMT* – серингидроксиметилтрансфераза, *dUMP* – дезоксиуридинмонофосфат, *dTMP* – дезоксимидинмонофосфат, *MTHFR* – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, *MTHFD* – 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназа, *MS* – метионинсинтетаза.

Таким образом, эффект метотрексата на внутриклеточный метаболизм является мультифакторным и включает несколько процессов, обуславливающих его конечное антипролиферативное действие (рис. 1):

- конкуренция с физиологическими фолатами за транспорт внутрь клетки и внутриклеточную полиглутамацию;
- прямое ингибирование дегидрофолатредуктазы с последующим истощением внутриклеточного пула тетрагидрофолатов;
- ингибирование тимидилатсинтетазы, глицинамидрибонуклеотидтрансформилазы и 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилазы полиглутаминовыми формами метотрексата и, как следствие, ингибирование синтеза предшественников ДНК.

В результате ингибирования предшественников ДНК затрудняются процессы ее репликации и репарации. Это замедляет пролиферацию клеток и часто вызывает смерть клетки в результате апоптоза или некроза [22].

#### УСТОЙЧИВОСТЬ К МЕТОТРЕКСАТУ

Устойчивость к метотрексату может развиваться достаточно быстро и часто ведет к неадекватной терапии [3]. Механизмы первичной и вторичной устойчивости к этому химиопрепарату достаточно хорошо изучены и включают в себя несколько возможных метаболических и генетических изменений в опухолевых клетках [3, 5, 25]:

- нарушения в трансмембранном транспорте (сниженный транспорт внутрь клетки или повышенный наружу);
- нарушения в полиглутамации метотрексата (сниженный внутриклеточный уровень фолиополиглутаматсинтетазы или повышенный  $\gamma$ -глутаматгидролазы);
- повышенная продукция ферментов-мишеней метотрексата;

- мутации или полиморфизм генов, кодирующих ферменты-мишени;
- мутации иных генов, могущих приводить к снижению активности метотрексата.

Нарушения трансмембранного транспорта являются частым механизмом устойчивости опухолевых клеток к метотрексату [21]. С помощью флуоресцентного аналога метотрексата T. Trippett et al. обнаружили нарушения транспорта цитостатика внутрь опухолевых клеток у двух из четырех обследованных ими пациентов, не отвечавших на химиотерапию [27]. Далее R. Gorlick et al. показали, что снижение экспрессии переносчика восстановленных фолатов является распространенным механизмом вторичной устойчивости к метотрексату у лиц с острым лимфобластным лейкозом [10]. W. Guo et al. установили, что первичная устойчивость к химиотерапии некоторых пациентов с остеосаркомой также связана с часто сниженной экспрессией этого белка опухолевыми клетками [11]. R. Zhao et al. описали мутацию переносчика восстановленных фолатов у мышей, приводящую к снижению его аффинности к метотрексату и повышению аффинности к физиологическим фолатам, тем самым иллюстрируя возможность качественных, а не количественных изменений в экспрессии этого переносчика [30].

Способность клеток к полиглутамации метотрексата с помощью фолиополиглутаматсинтетазы коррелирует с их чувствительностью к этому химиопрепарату, и в литературе описано несколько опухолевых клеточных линий, устойчивых к метотрексату благодаря сниженной интенсивности его полиглутамации [5]. Сравнение лейкоэмических бластов, взятых у пациентов с острым миелобластным и острым лимфобластным лейкозами, позволило сделать заключение, что некоторое снижение чувствительности к метотрексату первого в сравнении со вторым обусловлено меньшей интенсивностью полиглутамации в миелобластах по сравнению с лимфобластами [19]. Недостаточная полиглутамация

может сочетаться с другими метаболическими нарушениями, однако S. Rodenhuis et al. показали, что по крайней мере один из семи случаев устойчивости к метотрексату пациентов с лейкемией в их исследовании был обусловлен исключительно нарушением внутриклеточной полиглутамации в опухолевых клетках [26]. Сниженная интенсивность полиглутамации метотрексата влечет за собой его повышенное выведение из клетки и, как следствие, уменьшение ингибирующего эффекта. Повышенная активность  $\gamma$ -глутаматгидролазы также может быть причиной первичной или вторичной устойчивости к метотрексату. Нарушение функции фолиополиглутаматсинтетазы и  $\gamma$ -глутаматгидролазы может быть следствием мутации в кодирующих генах, полиморфизма или модификации этих ферментов после их трансляции [21].

Другим важным механизмом устойчивости опухолевых клеток к метотрексату является повышенная продукция ферментов-мишеней, особенно дегидрофолатредуктазы, благодаря амплификации кодирующих генов или повышенной трансляции их мРНК. В 1978 г. F.W. Alt et al. доложили о том, что амплификация гена, кодирующего дегидрофолатредуктазу, является механизмом повышения содержания этого фермента в опухолевых клетках, устойчивых к метотрексату. Клиническое значение данного механизма было подтверждено Goker et al., которые показали, что амплификация гена дегидрофолатредуктазы в лимфоцитах часто наблюдается у пациентов с острым лимфобластным лейкозом на фоне развившейся устойчивости к метотрексату [9]. Кроме того, этот фермент обладает ингибирующим действием на трансляцию собственного мРНК. Вследствие связывания дегидрофолатредуктазы с метотрексатом это ингибирующее действие может снижаться и тем самым приводить к компенсаторному синтезу дополнительного количества фермента [3]. Однако на данный момент отсутствуют данные, подтверждающие значение этого трансляционного механизма в развитии устойчивости к метотрексату в клинических условиях.

Описаны мутации гена, кодирующего дегидрофолатредуктазу, приводящие к сниженной аффинности метотрексата к ферменту в нескольких экспериментальных опухолевых линиях [5]. Полиморфизм гена дегидрофолатредуктазы также был исследован у больных острым миелолейкозом. Четверо из двенадцати пациентов имели дегидрофолатредуктазу со сниженной аффинностью к метотрексату, что являлось причиной первичной резистентности [6]. Однако данных, что мутации в гене, кодирующем этот фермент, могут приводить к вторичной устойчивости опухолевых клеток к метотрексату, пока еще не было представлено, и клиническое значение этого механизма для вторичной устойчивости на данный момент неясно [19, 21]. Читателю, интересующемуся полиморфизмом генов, кодирующих другие ферменты, зависимые от фолатов, можно порекомендовать обзорную статью по этой проблеме K. Robien et al. [25].

Среди генов, которые также могут быть связаны с устойчивостью к метотрексату, стоит упомянуть ген ретинобластомы и ген р53. Отсутствие белка, кодируемого геном ретинобластомы, может приводить к устойчивости к метотрексату через повышение продукции дегидрофолатредуктазы в результате увеличенной трансляции его мРНК без амплификации кодирующего гена [3]. Что касается р53, то F. Goker et al. установили корреляцию между мутацией этого гена и амплификацией гена, кодирующего дегидрофолатредуктазу у пациентов с острым лимфобластным лейкозом [9, 21].

#### НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПО ПРЕОДОЛЕНИЮ УСТОЙЧИВОСТИ К МЕТОТРЕКСАТУ

Понимание механизмов устойчивости к метотрексату привело исследователей к поиску путей их преодоления. Потенциальных методов борьбы с лекарственной устойчивостью достаточно много, и объем этой статьи не позволяет подробно затронуть их все, поэтому мы остановимся лишь на некоторых.

Синтез новых антифолатов считается одним из перспективных методов борьбы с устойчивостью к метотрексату. Ралтитрексед (томудекс) является селективным ингибитором тимидилатсинтетазы, обладает высокой эффективностью и низкой токсичностью в сравнении с метотрексатом. Кроме того, спектр его противоопухолевого действия превосходил метотрексат в экспериментальных исследованиях [22]. Триметотрексат, являясь еще более мощным ингибитором дегидрофолатредуктазы, чем метотрексат, в то же время не зависит от транспорта через переносчик восстановленных фолатов и не подвергается внутриклеточной полиглутамации [21]. Экспериментальные данные вселяют надежду, что этот антагонист фолиевой кислоты может найти применение в лечении опухолей, устойчивых к метотрексату [22]. Эдатрексет – антифолат второго поколения – имеет более широкий терапевтический индекс в сравнении с метотрексатом, что объясняют увеличенной эффективностью его полиглутамации фолиополиглутаматсинтетазой [21]. Альгима – ингибитор ферментов тимидилатсинтетазы, дегидрофолатредуктазы и рибонуклеотидтрансформилазы, а также лометрексол, селективный ингибитор последнего фермента, в настоящее время также проходят клинические испытания [21].

Другим перспективным направлением, активно разрабатываемым, в том числе и в нашей лаборатории, является синтез конъюгатов метотрексата и других антифолатов с различными макромолекулярными носителями, белками или олигосахарами [23]. Данный метод часто позволяет добиться увеличения времени полувыведения лекарства за счет депонирования комплекса «агент–носитель» и постепенного выделения действующего вещества. Это, в свою очередь, создает постоянную концентрацию агента, тем самым увеличивая экспозицию цитотоксического эффекта и снижая шансы опухолевых клеток на выживание. Кроме того, соединяя конъюгаты с антителами к опухолевым

антигенам, можно специфически направлять их на те или иные злокачественные клетки-мишени, увеличивая избирательность химиотерапии. Но даже без специфических антител конъюгаты имеют значительные шансы попадания в опухолевую ткань благодаря своей химической структуре. Стенки неизменных кровеносных сосудов достаточно сложно пропускают макромолекулярные комплексы, каковыми являются конъюгаты. Однако сосуды опухолей, ввиду хаотичного и ускоренного ангиогенеза, часто имеют нарушенную структуру и обладают повышенной проницаемостью, в том числе и для этих веществ. Вместе с нарушениями лимфодренажа солидных опухолей это создает условия для селективного проникновения и накопления конъюгатов в опухолевой ткани. Это явление называется пассивным таргетингом. Создавая локальный высокий градиент концентрации химиопрепарата, данная стратегия потенциально может уменьшить системные токсические эффекты химиотерапии.

Благодаря обширным исследованиям последние два десятилетия ознаменовались бурным развитием противоопухолевой химиотерапии с появлением целого ряда новых лекарственных средств. В то же время, как результат более глубокого понимания взаимодействия «старых» химиопрепаратов, удалось расширить спектр их применения и нередко также повысить эффективность. Когда потенциал хирургического метода в лечении опухолевых заболеваний кажется практически исчерпанным, перспективы развития химиотерапии и примыкающей к ней биотерапии представляются весьма оптимистичными. Постоянный интенсивный поиск в клинической и экспериментальной онкологии вселяет надежду на дальнейший прогресс в этой области и увеличение нашего арсенала в борьбе со злокачественными новообразованиями.

### Литература

1. Владимирская Е.Б. Биологические основы противоопухолевой терапии. — М.: Агат-Мед, 2001.
2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — М.: Практическая медицина, 2005.
3. Bertino J.R., Goker E., Gorlick R. et al. // *Stem. Cells.* — 1996. — Vol. 14. — P. 5–9.
4. Busch H. *Methods in Cancer Research*, vol. IV. — New York: Academic Press, 1968.
5. Chabner B.A., Longo D.L. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice.* — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996.
6. Dedhar S., Hartley D., Fitz-Gibbons D. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 1545–1552.
7. Farber S., Diamond L.K., Mercer R.D. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1948. — Vol. 238. — P. 787–793.
8. Frei E. III, Karon M., Levin R.H. et al. // *Blood.* — 1965. — Vol. 26. — P. 642–656.
9. Goker E., Waltham M., Kheradpour A. et al. // *Blood.* — 1995. — Vol. 86. — P. 677–684.
10. Gorlick R., Goker E., Trippett T. et al. // *Blood.* — 1997. — Vol. 89. — P. 1013–1018.
11. Guo W., Healey J.H., Meyers P.A. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5. — P. 621–627.
12. Heinle R.W., Welch A.D. // *J. Clin. Invest.* — 1948. — Vol. 27. — P. 539.
13. Hertz R., Lewis J. Jr., Lipsett M.B. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1961. — Vol. 82. — P. 631–640.
14. Hooijberg J.H., Broxterman H.J., Kool M. et al. // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 2532–2535.
15. Kamen B.A., Smith A.K., Anderson R.G. // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87. — P. 1442–1449.
16. Kamen B.A., Wang M.T., Streckfuss A.J. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 13602–13609.
17. Kane M.A., Elwood P.C., Portillo R.M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 81. — P. 1398–1406.
18. Kremer J.M. // *Arthr. Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — P. 1370–1382.
19. Kufe D.W., Pollock R.E., Weichselbaum R.R. et al. *Holland-Frei Cancer Medicine.* — B.C. Decker, 2000.
20. Longo G.S., Gorlick R., Tong W.P. et al // *Oncol. Res.* — 1997. — Vol. 9. — P. 259–263.
21. Longo-Sorbello G.S., Bertino J.R. // *Haematologica.* — 2001. — Vol. 86. — P. 121–127.
22. McGuire J.J. // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9. — P. 2593–2613.
23. Nevozhay D., Budzynska R., Kanska U. et al. // *Anti-cancer Res.* — 2006 (в печати).
24. Nimec Z., Galivan J. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1983. — Vol. 226. — P. 671–680.
25. Robien K., Boynton A., Ulrich C.M. // *Pharmacogenomics.* — 2005. — Vol. 6. — P. 673–689.
26. Rodenhuis S., McGuire J.J., Narayanan R., Bertino J.R. // *Cancer Res.* — 1986. — Vol. 46. — P. 6513–6519.
27. Trippett T., Schlemmer S., Elisseyeff Y. et al // *Blood.* — 1992. — Vol. 80. — P. 1158–1162.
28. Weinblatt M.E., Maier A.L., Coblyn J.S. // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 950–952.
29. Westerhof G.R., Rijnbouts S., Schornagel J.H. et al // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55. — P. 3795–3802.
30. Zhao R., Assaraf Y.G., Goldman I.D. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 19065–19071.

Поступила в редакцию 03.04.06.

### MODERN IDEAS ABOUT THE MECHANISM OF ANTINEOPLASTIC ACTION OF METHOTREXATE AND RESISTANCE TO IT

D.V. Nevozhaj, R. Budzynskaya, U. Kan'skaya, M. Yagello, Yu. Boratyn'sky

*Institute of immunology and experimental therapy of the Polish academy of sciences (Wroclaw, Poland)*

*Summary* — The review of the literature devoted to mechanisms of action of methotrexate and prospects of chemotherapy of tumors. Prospects of development of chemotherapy and biotherapy seem to be optimistic in the situations when the potential of the surgical method of treatment of tumors seems practically exhausted. Constant intensive research in clinical and experimental oncology raises hopes for the further progress in this area and increase in an arsenal of struggle with malignant tumors.

*Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 12–16.*