

УДК 616.72-002.772

И.В. Девальд^{1,2}, *Е.А. Ходус*², *Е.Б. Хромова*², *А.Л. Бурмистрова*²**ПОЛИМОРФИЗМ RFC-1 80G>A КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ МЕТОТРЕКСАТОМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ**¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; г. Челябинск, Российская Федерация;² Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Российская Федерация*I.V. Devald*^{1,2}, *E.A. Khodus*², *E.B. Khromova*², *A.L. Burmistrova*²**THE POLYMORPHISM RFC-1 80G>A AS A POSSIBLE PREDICTOR OF RESPONSE TO THERAPY WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. PILOT PROJECT**¹ South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation;² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Резюме. Ревматоидный артрит — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, сопровождающееся деструкцией хряща и субхондральной кости, приводящее к постепенному снижению (утрате) трудоспособности и возможности самообслуживания больных. Основным базисным препаратом в лечении ревматоидного артрита является метотрексат, эффективность которого, в плане предупреждения деструктивных изменений в суставах, доказана в многочисленных клинических исследованиях. Однако около 30–40% больных оказываются резистентными к проводимому лечению, в связи с чем представляется актуальным поиск предикторов эффективности терапии метотрексатом. В настоящее время внимание исследователей направлено на однонуклеотидные полиморфизмы генов ферментного пути метаболизма препарата. **Цель исследования.** Анализ ассоциации ответа на терапию метотрексатом с полиморфизмом RFC-1 80G>A. **Материалы и методы.** В исследование включено 85 больных с достоверным диагнозом ревматоидного артрита, которым в качестве базисного лечения был назначен метотрексат в дозе от 10 до 17,5 мг/нед. Для определения эффективности терапии у всех больных проводилась оценка активности заболевания по индексу DAS28 до начала приема метотрексата и в динамике через 6 месяцев непрерывного лечения. Также, всем больным, включенным в исследование, с помощью PCR-RFLP-метода было проведено определение однонуклеотидного полиморфизма 80G>A гена RFC-1. **Выводы.** Установлена ассоциация отсутствия ответа на терапию метотрексатом с носительством аллеля RFC-1 80G и хорошей результативности лечения с гомозиготностью по аллелю A (RFC-1 80AA).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, SNP, RFC-1

Abstract. Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune rheumatic disease, accompanied by the destruction of cartilage and subchondral bone, leading to a gradual reduction (loss) in the work capacity and self-care of patients. Methotrexate is a main basic drug in the treatment of rheumatoid arthritis, whose effectiveness, in terms of preventing destructive changes in the joints, has been proven in numerous clinical studies. However, about 30–40% of patients are resistant to the ongoing treatment, and therefore it seems relevant to search for predictors of the effectiveness of methotrexate therapy. Currently, the attention of researchers is directed to single nucleotide polymorphisms of genes of the enzyme pathway of drug metabolism. **Purpose of the study.** Analysis of the association of response to methotrexate therapy with polymorphism RFC-1 80G>A. **Materials and methods.** The study included 85 patients with reliable diagnosis of rheumatoid arthritis, which as a basic therapy was assigned to methotrexate at a dose of from 10 to 17.5 mg/week. To determine the effectiveness of therapy all patients were evaluated for disease activity index DAS28 before administration of methotrexate and in the dynamics after 6 months of continuous treatment. Also, all patients included in the study, using the PCR-RFLP method, determined the single nucleotide polymorphism of 80G>A of the RFC-1 gene. **Conclusions.** The association of non-response to methotrexate therapy with the carrier of RFC-1 80G allele and good treatment effectiveness with homozygosity for allele A (RFC-1 80AA) was established.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, SNP, RFC-1

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Ходус Елена Андреевна
khoduslana@gmail.com

Contact information of the author responsible for correspondence:

Elena A. Khodus
khoduslana@gmail.com

Дата поступления 03.08. 2017

Received 03.08.2017

Образец цитирования:

Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б., Бурмистрова А.Л. Полиморфизм RFC-1 80G>A как возможный предиктор ответа на терапию метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Пилотный проект. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №3, с. 236–243, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-236-243

For citation:

Devald I.V., Khodus E.A., Khromova E.B., Burmistrova A.L. The polymorphism RFC-1 80G>A as a possible predictor of response to therapy with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Pilot project. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki = Jour. Ural Med. Acad. Science. 2017, Vol. 14, no. 3, pp. 236–243. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-236-243 [In Russ.]

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. РА страдают люди преимущественно трудоспособного возраста. Хронический характер течения заболевания с тенденцией к неуклонному прогрессированию деструкции суставов приводит к раннему ограничению профессиональной деятельности, возможности самообслуживания и, соответственно, инвалидизации больных [2].

Современная стратегия терапии РА, рекомендованная EULAR (European League Against Rheumatism) в 2010 году, — «лечение до достижения цели» (Treat to target). Данная концепция подразумевает достижение ремиссии или низкой активности заболевания на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — ингибиторы ФНО, ингибиторы интерлейкинов, и др., что позволяет своевременно предупредить деструкцию суставов и сохранить трудоспособность больных [3].

Среди вышеуказанных лекарственных средств метотрексат занимает особое место в терапии больных с РА. Первое упоминание о его применении в лечении РА приходится на 1951 год, но более широкое его использование началось в 1980-х годах. Эффективность метотрексата в предотвращении прогрессирования заболевания была доказана в многочисленных клинических исследованиях среди пациентов с РА [4]. Однако, до начала 90-х годов метотрексат рассматривали как препарат резерва, лечение которым начинали только при неэффективности другой противовоспалительной терапии [5]. В настоящее время тактика ведения больных с РА существенно изменилась и сводится к раннему активному назначению метотрексата как препарата первой линии. Особенно эффективным в плане дальнейшего прогноза сохранения самообслуживания и трудоспособности больных является назначение ле-

карственного препарата в первые 24 недели от дебюта заболевания, так называемое «окно возможностей» (window of opportunity), когда высока вероятность, при отсутствии эрозивных изменений в суставах, достигнуть ремиссии или минимальной активности заболевания [6].

Однако, невзирая на доказанную эффективность метотрексата, около 30-40% больных РА оказываются резистентными к проводимой терапии вопреки оптимальным лечебным дозам препарата [7]. Так как метотрексат является медленно действующим лекарственным препаратом, и его клиническая эффективность развивается лишь через несколько месяцев непрерывного приема, то потеря времени на безрезультативность терапии приводит к необратимым деструктивным изменениям в суставах и диктует необходимость назначения дорогостоящих ГИБП, эффективность которых за упущенный период может также снижаться.

В связи с этим в течение последних нескольких лет разными исследователями ведутся поиски предикторов эффективности терапии метотрексатом у больных с РА [8]. В настоящее время интерес представляют работы разных авторов по однонуклеотидным полиморфизмам (single nucleotide polymorphism — SNP) генов ключевых ферментов метаболизма метотрексата, в частности RFC-1 (reduced folate carrier) или SLC19A1 (solute carrier family 19 member 1), MTHFR (methylentetrahydrofolate reductase), TS (thymidylate synthase), ABCB1 или MDR1 (multidrug resistance gene) и др. (рисунок 1) [9, 10, 11].

В настоящее время, согласно литературным данным, одним из активно изучаемых ферментов метаболического пути метотрексата является RFC-1, который представляет собой трансмембранный белок семейства транспортеров SLC19 с молекулярной массой 65 kDa, состоящий из 591 аминокислотного остатка, и осуществляющий активный перенос физиологических фолатов и метотрексата через клеточную мембрану, обеспечивая их внутриклеточную концентрацию. Ген, кодирующий RFC-1, локализуется на длинном плече 21 хромосомы, в частности, в области 21q22.2–q22.3 [13].

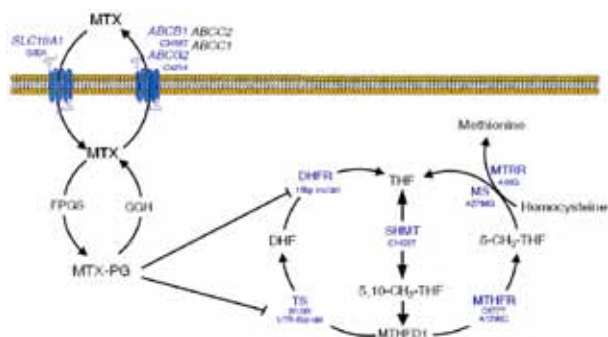


Рис. 1. Действие метотрексата (MTX) на метаболизм фолатов (адаптировано из [12]).

MTX-PG — метотрексат полиглутамат; SLC19A1 или RFC-1 — переносчик восстановленных фолатов; ABCC1 и ABCC2 — АТФ-связывающий кассетный транспортер C1 и C2; ABCG2 — АТФ-связывающий кассетный транспортер G2; ABCB1 или MDR1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер B1 или белок множественной лекарственной устойчивости 1; FPGS — фолиополиглутамилсинтаза; GGH — гамма-глутамил гидролаза; TS — тимидилатсинтаза; DHFR — дигидрофолатредуктаза; SHMT — серингидрофолатметилтрансфераза; MTHFD1—метилентетрагидрофолатдегидрогеназа; MS — метионинсинтаза; MTRR — метионинсинтаза-редуктаза; DHF — дигидрофолат; THF — тетрагидрофолат; 5,10-CH₂-THF — 5,10-метилентетрагидрофолат, 5-CH₃-THF — 5-метилтетрагидрофолат.

Fig. 1. Overview of methotrexate (MTX) mechanisms of action in the folate metabolic pathway.

MTX — methotrexate; MTX-PG — methotrexate polyglutamates; SLC19A1 — solute carrier 19A1 or RFC1 — reduced folate carrier; ABCC1 and ABCC2 — ATP-binding cassette C1 and C2 transporters; ABCG2 — ATP-binding cassette G2 transporter; ABCB1 or MDR1 — ATP-binding cassette B1 transporter or multidrug resistance protein 1; FPGS — foyllypolyglutamyl synthase; GGH — γ -glutamyl hydrolase; TS, thymidylate synthase; DHFR — dihydrofolate reductase; SHMT — serine hydroxymethyltransferase; MTHFD1 — methylenetetrahydrofolate dehydrogenase; MS — methionine synthase; MTRR — methionine synthase reductase; DHF — dihydrofolate; THF — tetrahydrofolate; 5,10-CH₂-THF — 5,10-methylenetetrahydrofolate; 5-CH₃-THF — 5-methyltetrahydrofolate.

Одним из известных полиморфизмов гена RFC-1 является полиморфизм 80G>A (rs 1051266) в позиции 27 первого трансмембранного домена, где аргинин заменен на гистидин. Такая мутация, по мнению ряда авторов, приводит к модификации транскрипционной активности гена, функции транспортера и, как следствие, изменению внутриклеточной концентрации метотрексата, что, вероятно, оказывает влияние на эффективность терапии [10].

Цель нашего исследования — анализ ассоциации ответа на терапию метотрексатом у больных РА с полиморфизмом гена RFC-1 80G>A.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование вошли 85 пациентов с достоверным диагнозом РА (в соответствии с классификационными диагностическими критериями EULAR 2010), находившихся на лече-

нии в ревматологических отделениях МБУЗ ГКБ № 6, МБУЗ ГКБ № 11, ДКБ, МАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинска в период с 2012 по 2016 годы. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Обязательным критерием отбора было добровольное информированное согласие пациента; отсутствие терапии метотрексатом и другими БПВП до включения в исследование; отсутствие онкологических, гематологических и других аутоиммунных заболеваний. Набор больных проводился вне зависимости от возраста, рентгенологической стадии заболевания и степени активности воспалительного процесса.

Среди общего количества обследованных больных РА было 67 женщин (78,8%) и 18 мужчин (21,2%). Возраст больных был от 25 до 77 лет, средний возраст составил 54,6 лет. Возраст начала заболевания был от 15 до 75 лет, в среднем заболевание дебютировало в возрасте 49,8 лет. Рентгенологические стадии заболевания у пациентов распределились следующим образом: 0 стадия (отсутствуют рентгенологические изменения) — 15 человек, I стадия (околосуставной остеопороз) — 10 человек, II стадия (сужение суставной щели, единичные костные эрозии) — 41 человек, III стадия (множественные костные эрозии, подвывихи в суставах) — 9 человек, и IV стадия (III стадия + анкилозы) — у 10 человек. У всех пациентов был определен ревматоидный фактор (РФ), у 72 человек (84,7%) был серопозитивный вариант РА и 13 человек (15,3%) имели серонегативный вариант заболевания. Антитела к ЦЦП были определены у 75 пациентов, среди них 66 пациентов были положительными по АЦЦП (77,6%) и 9 (10,6%) — отрицательными, у 10 человек (11,8%) уровень АЦЦП не определялся. У 4 пациентов из 85 отмечались системные проявления РА — вторичный синдром Шегрена (ксеростомия, ксерофтальмия) у 3 (3,5%) больных и ревматоидные узелки у 1 (1,2%) больных.

Степень активности при этом оценивали по индексу DAS28 (Disease Activity Score), основанном на подсчете числа болезненных и припухших суставов (из 28 возможных), уровня СОЭ и оценки пациентом боли по ВАШ (визуальной аналоговой шкале) в значениях от 0 до 100. Воспалительная активность заболевания считалась высокой при DAS28>5,1, умеренной при 3,2<DAS28≤5,1, низкой при значении DAS28≤3,2 [14].

Всем больным в нашем исследовании в качестве БПВП был назначен метотрексат в дозе от 10 до 17,5 мг/нед как перорально, так и парентерально. Все пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед. У всех больных проводился контроль ОАК, АСТ, АЛТ, креатинина в целях контроля за безопасностью терапии. Эффективность лечения оценивали через 6 месяцев приема метотрексата с учетом разницы показателя DAS28, оцененного в динамике.

Эффект от лечения оценивался как хороший при значениях DAS28<3,2 в тех случаях, когда он снижался в процессе лечения более, чем на 1,2 балла, при этом значение индекса менее 2,6 соответствовало ремиссии заболевания. Если динамика DAS28 была в

пределах от 0,6 до 1,2 баллов, эффект считался удовлетворительным. При разнице значений DAS28 <0,6 эффекта от лечения не было. При значениях DAS28 от 3,2 до 5,1 балла (сохраняющаяся умеренная активность заболевания) эффект терапии оценивался как удовлетворительный, если показатель DAS28 уменьшался не менее, чем на 0,6 баллов, у остальных пациентов этой группы эффект терапии считался незначимым. Если активность воспалительного процесса по DAS28 через 6 месяцев терапии оставалась высокой (более 5,1 балла), то удовлетворительным эффектом лечения можно было считать только значительную его динамику, т.е. уменьшение DAS28 более, чем на 1,2 балла [14].

Однонуклеотидная замена в гене RFC-1 80 (rs 1051266) была определена с помощью PCR-RFLP-метода по методике Dervieux T. et al [15].

Статистика

Статистическую обработку результатов исследований проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 для Windows и программы MsExcel пакета MsOffice.

Достоверность (р) ассоциаций и различий частот распределения изучаемых признаков в группах определяли по критерию Пирсона, критерию Пирсона с поправкой Йейтса и двустороннему критерию Фишера для четырехпольных таблиц. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 \leq p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям.

Статистическую оценку силы ассоциации аллелей и генотипов с клиническими эффектами терапии проводили по показателю отношения шансов (OR — odds ratio) — отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе, с расчетом 95%-го доверительного интервала (95% Confidence Interval — 95% CI) и вычисляли его по методу Woolf [16].

Результаты

На первом этапе нашей работы у всех 85 пациентов мы провели оценку активности заболевания по индексу DAS28 до начала терапии метотрексатом. Результаты представлены в таблице 1.

В ходе расчета индекса DAS28 мы отметили, что до начала терапии метотрексатом у 45,9% (39) больных отмечалась высокая активность воспалительного процесса, у 34,1% (29) больных она была умеренная и 20% (17) больных имели низкую активность заболевания.

На следующем этапе нашей работы мы повторно провели оценку активности РА через 6 месяцев терапии метотрексатом и в зависимости от динамики индекса DAS28 выделили две группы больных: «ответчики», в которую вошли 71,8% (61) больных с хорошей результативностью лечения, и «неответчики», в которую вошли 28,2% (24) больных с отсутствием ответа на проводимую терапию. Результаты отражены в таблице 2.

Таблица 1
Активность воспалительного процесса по индексу DAS28 до начала терапии метотрексатом

Table 1
The activity of the inflammatory process by the DAS28 index before methotrexate therapy

Активность РА по индексу DAS 28 / RA activity by DAS 28 index	Больные РА/ Patients RA (n=85)	
	n	%
DAS 28>5,1 (высокая/high)	39	45,9
DAS 28>3,2≤5,1 (умеренная/moderate)	29	34,1
DAS 28≤ 3,2 (низкая /low)	17	20

Таблица 2
Активность воспалительного процесса по индексу DAS28 через 6 месяцев терапии метотрексатом

Table 2
The activity of the inflammatory process by the DAS28 index after 6 months of methotrexate therapy

Активность РА по индексу DAS 28 / RA activity by DAS 28 index	Больные РА/ Patients RA (n=85)			
	«Ответчики» / "Responders" (n=61)		«Неответчики» / "Nonresponders" (n=24)	
	n	%	n	%
DAS 28>5,1 (высокая/high)	–	–	8	33,3
DAS 28>3,2≤5,1 (умеренная/moderate)	8	13,1	14	58,4
DAS 28≤ 3,2 (низкая /low)	12	19,7	2	8,3
DAS 28 <2,6 (ремиссия/remission)	41	67,2	–	–

В ходе анализа индекса DAS28 через 6 месяцев терапии в группе больных с хорошим ответом на лечение высокой активности заболевания нами не зафиксировано ни у одного пациента, у 13,1% (8) она была умеренная, у 19,7% (12) низкая, а у 67,2% (41) больных была достигнута ремиссия РА. В группе же пациентов с недостаточным ответом на терапию у 33,3% (8) больных сохранялась высокая активность воспалительного процесса, у 58,4% (14) она была умеренная, низкая — всего у 8,3% (2) больных, а ремиссии, напротив, не достигнуто ни у одного человека.

Последним этапом нашей работы была оценка взаимосвязи ответа на терапию с SNP RFC-1 80G>A, т.к. по вышеприведенным литературным данным обсуждается его влияние на уровень внутриклеточной концентрации препарата и результативность лечения.

Для этого мы оценили частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма RFC-1 80G>A у пациентов с адекватным и неадекватным ответом на терапию. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3
Частота встречаемости аллелей и генотипов SNP RFC-1 80G>A в группах «ответчиков» и «неответчиков» на терапию метотрексатом

Table 3

Frequency of alleles and genotypes of the SNP of RFC-1 80G>A in groups of «responders» and «nonresponders» to treatment with methotrexate

SNP RFC1 G80A	«неответчики» / "nonresponders" (n=24)		«ответчики» / "responders" (n=61)		p	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Аллели / Alleles						
G	32	66,7%	63	51,6%	0,08*	1,87 (0,93 – 3,76)
A	16	33,3%	59	48,4%		
Генотипы / Genotypes						
GG	9	37,5%	16	26,2%	0,4	–
GA	14	58,3%	31	50,8%	0,53	–
AA	1	4,2%	14	23%	0,06*	0,15 (0,02 – 1,18)

* – p<0,1

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма показал, что частота аллеля G в 1,87 раз (95% CI 0,93-3,76) выше (на уровне тенденции (p=0,08)) среди пациентов с отсутствием адекватного ответа на терапию. Хотелось бы отметить, что гомозиготность (GG) и гетерозиготность (GA) по аллелю G, соответственно, на 11,3% и 7,5% превалировала у пациентов с недостаточным ответом на метотрексат, в отличие от контрольной группы. Различия, однако, статистически не значимы.

При этом аллель A встречался с частотой 48,4% у пациентов с достаточным ответом на терапию, что на 15,1% выше, нежели в противоположной группе больных. У этой же когорты пациентов преобладало носительство гомозиготного генотипа AA и вероятность резистентности к метотрексату у них была низка, о чем свидетельствует показатель OR, равный 0,15 (95%CI 0,02 – 1,18), хотя различия и не достигают достоверности (p=0,06).

Обсуждение

Исходя из литературных данных по исследованию взаимосвязи эффективности терапии метотрексатом с SNP RFC-1 80G>A, мы пришли к заключению о корреляции полученных нами результатов с выводами Drozdziak et al., Kung et al., Hayashi et al., которые в разных популяционных группах больных РА обнаружили взаимосвязь гомозиготности по аллелю A (RFC-1 80AA) с адекватным ответом на терапию, что объяснили повышением активности транспортера RFC-1 и высокой внутриклеточной концентрацией препарата у носителей этой мутации. В свою очередь, Ando et al. демонстрируют противоположные результаты по ассоциации гомозиготного генотипа AA с низким внутриклеточным уровнем полиглутамированного метотрексата. Возможно, дополнительное влияние здесь оказывает низкая ферментативная активность FPGS, ответственной за формирование полиглутамированной формы препарата. В конечном итоге авторы всех исследований приходят к мнению о необходимости продолжения работ в этой области, в целях получения более точных результатов о влиянии SNP RFC-1

80G>A на эффективность терапии метотрексатом [13, 10, 17, 18].

Выводы

Таким образом, носительство аллеля 80G, возможно, ассоциировано с нарушением функции транспортера RFC-1, низкой внутриклеточной концентрацией метотрексата и, вероятно, может быть показателем отсутствия ответа на терапию у больных РА. Носительство же гомозиготного генотипа 80AA гена RFC-1, предположительно, может быть предиктором хорошей результативности лечения. Допустимо, что в клинической практике выявление этих мутаций поможет определиться с выбором базисного препарата на ранней стадии, что приведет к своевременному и эффективному оказанию помощи пациенту и позволит достичь ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 5, С. 472-484. DOI:10.14412/1995-4484-2015-472-484.
2. Фоломеева О. М., Насонов Е. Л., Андрианова И. А. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных: одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). // Научно-практическая ревматология. 2010. № 1, С. 50-60. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1406.
3. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. // Ann. Rheum. Dis., No. 76, 2017. pp. 960-977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
4. Brown P.M., Pratt A.G., Isaacs J.D. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. // Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 12, No. 12, 2016. pp. 731-742. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.175
5. Каневская М.З., Гурская С.В. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний. // Современная ревматология, №. 4, 2013. pp. 47-53. DOI:10.14412/1996-7012-2013-2438.
6. Espinoza F., Fabre S., Pers Y.M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis., Vol. 8, No. 4, 2016. pp. 107-118. DOI: 10.1177/1759720X16654476
7. Halilova K.I., Brown E.E., Morgan S.L. et al. Markers of Treatment Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Where Do We Stand? // International Journal of Rheumatology. 2012. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/978396/citations/> DOI: 10.1155/2012/978396
8. Plant D., Wilson A.G., Barton A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. // Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 10, No. 6, 2014. pp. 329-337. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.16
9. Świerkot J., Ślęzak R., Karpiński P. et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms of RFC-1, GGH, MTHFR, TYMS, and TCII genes and the efficacy and toxicity of methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis. // Pol. Arch. Med. Wewn., Vol. 125, No. 3, 2015. pp. 152-161. PMID: 25599563
10. Kung T.N., Dennis J., Ma Y. et al. RFC-1 80G>A is a genetic determinant of methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis: a human genome epidemiologic review and meta-analysis of observational studies. // Arthritis Rheumatol, Vol. 66, No. 5, 2014. pp. 1111-1120. DOI: 10.1002/art.38331
11. Hashiguchi M., Shimizu M., Hakamata J. et al. Genetic polymorphisms of enzyme proteins and transporters related to methotrexate response and pharmacokinetics in a Japanese population // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

REFERENCES

1. Nasonov E.L., Karateev D.E., Satybaldyev A.M. et al. Rheumatoid Arthritis in the Russian Federation According to Russian Arthritis Registry Data (Communication I). Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2015. Vol. 53, No. 5, pp. 472-484. DOI:10.14412/1995-4484-2015-472-484 [In Russ.].
2. Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A. Rheumatoid Arthritis in Rheumatological Care of Russia: the Severity of the Disease In a Russian Patient Population: a Cross-Sectional Epidemiological Study (Raiser). Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010. No. 1, pp. 50-60. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1406. [In Russ.].
3. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann. Rheum. Dis., No. 76, 2017. pp. 960-977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
4. Brown P.M., Pratt A.G., Isaacs J.D. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 12, No. 12, 2016. pp. 731-742. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.175
5. Kanevskaya M.Z., Gurskaya S.V. Methotrexate in the treatment of rheumatic disease. Modern Rheumatology = Sovremennaya Revmatologiya, No. 4, 2013. pp. 47-53. DOI:10.14412/1996-7012-2013-2438. [In Russ.].
6. Espinoza F., Fabre S., Pers Y.M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis., Vol. 8, No. 4, 2016. pp. 107-118. DOI: 10.1177/1759720X16654476
7. Halilova K.I., Brown E.E., Morgan S.L. et al. Markers of Treatment Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Where Do We Stand? International Journal of Rheumatology. 2012. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/978396/citations/> DOI: 10.1155/2012/978396
8. Plant D., Wilson A.G., Barton A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 10, No. 6, 2014. pp. 329-337. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.16
9. Świerkot J., Ślęzak R., Karpiński P. et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms of RFC-1, GGH, MTHFR, TYMS, and TCII genes and the efficacy and toxicity of methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis. Pol. Arch. Med. Wewn., Vol. 125, No. 3, 2015. pp. 152-161. PMID: 25599563
10. Kung T.N., Dennis J., Ma Y. et al. RFC-1 80G>A is a genetic determinant of methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis: a human genome epidemiologic review and meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheumatol., Vol. 66, No. 5, 2014. pp. 1111-1120. DOI: 10.1002/art.38331
11. Hashiguchi M., Shimizu M., Hakamata J. et al. Genetic polymorphisms of enzyme proteins and transporters related to methotrexate response and pharmacokinetics in a Japanese population // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

articles/PMC5148839/pdf/40780_2016_Article_69.pdf
DOI: 10.1186/s40780-016-0069-0

12. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189085> DOI: 10.3389/fgene.2012.00249

13. Drozdik M., Rudas T., Pawlik A. et al. Reduced folate carrier-1 80G>A polymorphism affects methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis. // *The Pharmacogenomics Journal*, Vol. 7, No. 6, 2007. pp. 404-407. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500438

14. Fransen J., van Riel P.L. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. // *Clin. Exp. Rheum.*, Vol. 23 (5 Suppl. 39), 2005. pp. 93-99. PMID: 16273792

15. Dervieux T., Furst D., Lein D.O. et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazolecarboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum.*, Vol. 50, No. 9, 2004. pp. 2766-2774. DOI: 10.1002/art.20460

16. О.Ю. Реброва. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. МедиаСфера, 2002. 312 с.

17. Hayashi H., Tazoe Y., Tsuboi S. et al. A single nucleotide polymorphism of Reduced folate carrier 1 predicts methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis // *Drug metabolism and pharmacokinetics*, Vol. 28, No. 2, 2013. pp. 164-168.

18. Ando Y., Shimada H., Matsumoto N. et al. Role of methotrexate polyglutamation and reduced folate carrier 1 (RFC1) gene polymorphisms in clinical assessment indexes. // *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, Vol. 28, No. 5, 2013. pp. 442-445. PMID: 23545592

gov. 2016. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148839/pdf/40780_2016_Article_69.pdf
DOI: 10.1186/s40780-016-0069-0

12. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189085> DOI: 10.3389/fgene.2012.00249

13. Drozdik M., Rudas T., Pawlik A. et al. Reduced folate carrier-1 80G>A polymorphism affects methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis. *The Pharmacogenomics Journal*, Vol. 7, No. 6, 2007. pp. 404-407. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500438

14. Fransen J., van Riel P.L. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin. Exp. Rheum.*, Vol. 23 (5 Suppl. 39), 2005. pp. 93-99. PMID: 16273792

15. Dervieux T., Furst D., Lein D.O. et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazolecarboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, Vol. 50, No. 9, 2004. pp. 2766-2774. DOI: 10.1002/art.20460

16. O.YU. Rebrova. S
Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. MediaSfera, 2002. 312 p [In Russ.].

17. Hayashi H., Tazoe Y., Tsuboi S. et al. A single nucleotide polymorphism of Reduced folate carrier 1 predicts methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, Vol. 28, No. 2, 2013. pp. 164-168.

18. Ando Y., Shimada H., Matsumoto N. et al. Role of methotrexate polyglutamation and reduced folate carrier 1 (RFC1) gene polymorphisms in clinical assessment indexes. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, Vol. 28, No. 5, 2013. pp. 442-445. PMID: 23545592

Авторы

Девальд Инесса Валерьевна

Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Челябинский государственный университет

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФДПО ГБОУ ВО ЮУГМУ, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО ЧелГУ

Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Российская Федерация, 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129

inessa.devald@gmail.com

Ходус Елена Андреевна

Челябинский государственный университет

Старший лаборант лаборатории учебных дисциплин кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии

Authors

Inessa V. Devald

South Ural state medical University

Chelyabinsk state University

Cand.Sci. (Med.), Assistant of the Department for Therapy, Post-Graduate Education South Ural state medical University, Associate Professor of Microbiology, Immunology and General Biology of the CSU

Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo, 64

Russian Federation, 454001, Chelyabinsk, Brat'ev

Kashirinyh, 129
inessa.devald@gmail.com

Elena A. Khodus

Chelyabinsk state University

Senior Laboratory Assistant at Laboratories of Educational Disciplines of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology

Russian Federation, 454001, Chelyabinsk, Brat'ev
Kashirinyh, 129

Российская Федерация, 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129
khoduslena@gmail.com

Хромова Елена Борисовна
Челябинский государственный университет
Кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии
Российская Федерация, 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129
eb_sh@mail.ru

Бурмистрова Александра Леонидовна
Челябинский государственный университет
Доктор медицинских наук, профессор, декан биологического факультета, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии
Российская Федерация, 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129
burmal@csu.ru

khoduslena@gmail.com
Elena B. Khromova
Chelyabinsk state University
Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology
Russian Federation, 454001, Chelyabinsk, Brat'ev Kashirinyh, 129
eb_sh@mail.ru

Alexandra L. Burmistrova
Chelyabinsk state University
Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean and head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology
Russian Federation, 454001, Chelyabinsk, Brat'ev Kashirinyh, 129
burmal@csu.ru