

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА ГАММА-ГЛУТАМИЛГИДРОЛАЗЫ – ЕЩЕ ОДНА ИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРЕДПОЛОЖИТЬ ОТВЕТ НА МЕТОТРЕКСАТ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Девальд И.В.^{1,2}, Ходус Е.А.², Хромова Е.Б.², Мысливцова К.Ю.³,
Бурмистрова А.Л.²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

³ Клиника профессора Кинзерского, г. Челябинск, Россия

Резюме. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита сформулирована в рамках концепции Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) «Лечение до достижения цели». Препаратом первой линии, позволяющим достичь ремиссии и предупредить деструктивные изменения в суставах, признан метотрексат, назначаемый как можно раньше при постановке диагноза ревматоидного артрита. Многолетний клинический опыт работы с метотрексатом позволил прийти к выводу, что практически треть больных ревматоидным артритом оказываются резистентны к проводимому лечению, что вынуждает менять базисную противовоспалительную терапию, прибегать к таргетным или генно-инженерным биологическим препаратам, при этом время для предупреждения прогрессирования болезни может быть необратимо упущено. В последнее десятилетие набирает обороты генетическое прогнозирование эффективности лекарственной терапии, базирующееся на индивидуальных особенностях функционирования ферментативных систем, регулирующих различные этапы биотрансформации лекарственных средств. На сегодняшний день для внедрения персонализированного подхода к лечению ревматоидного артрита исследуются более десятка однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism – SNP) генов фолатного цикла, ответственных за метаболизм и механизм действия метотрексата. В нашей работе предпринята попытка установить взаимосвязь терапевтического ответа (эффективность и резистентность) на метотрексат с SNP гена *GGH* (gamma-glutamyl hydrolase) -401C>T (rs 3758149), координирующего процессы внеклеточного транспорта метотрексата. Группа исследуемых пациентов состояла из 85 больных с диагнозом «ревматоидный артрит», «наивных» по базисной противовоспалительной терапии, которым было инициировано лечение метотрексатом в дозе от 10 до 17,5 мг в неделю с последующей оценкой его терапевтической эффективности через 6 месяцев по динамике индекса DAS28, что позволило выделить группы «ответчиков» и «неответчиков». Далее всем пациентам выделенных групп проводилось молекулярно-генетическое типирование SNP *GGH* -401C>T методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. На основании проведенного исследования установлено преобладание частоты встречаемости гомозиготного генотипа ТТ (OR = 5,09; 95% CI 1,11-23,3; p = 0,037) у «неответчиков» на метотрексат, в отличие от «ответчиков», где наметилась тенденция (OR = 0,54;

Адрес для переписки:

Мысливцова Кристина Юрьевна
Клиника профессора Кинзерского
454045, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, 53а.
Тел.: 8 (950) 743-09-07.
E-mail: myslivtsova@gmail.com

Address for correspondence:

Myslivtsova Kristina Yu.
Clinic of Professor Kinsersky
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Blyukher str., 53a.
Phone: 7 (950) 743-09-07.
E-mail: myslivtsova@gmail.com

Образец цитирования:

И.В. Девальд, Е.А. Ходус, Е.Б. Хромова, К.Ю. Мысливцова, А.Л. Бурмистрова «Полиморфизмы гена гамма-глутамилгидролазы – еще одна из возможностей предположить ответ на метотрексат при ревматоидном артрите» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 335-340.
doi: 10.46235/1028-7221-333-GHG

© Девальд И.В. и соавт., 2020

For citation:

I.V. Devald, E.A. Khodus, E.B. Khromova, K. Yu. Myslivtsova, A.L. Burnistrova "Gamma-glutamyl hydrolase gene polymorphisms – another way to predict methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 335-340.
doi: 10.46235/1028-7221-333-GHG

DOI: 10.46235/1028-7221-333-GHG

95% CI 0,27-1,01; $p = 0,087$) к превалированию частоты аллеля С, что позволило идентифицировать их генетическими предикторами терапевтического ответа на метотрексат при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, терапевтический ответ, однонуклеотидный полиморфизм, гамма-глутамилгидролаза

GAMMA-GLUTAMYL HYDROLASE GENE POLYMORPHISMS – ANOTHER WAY TO PREDICT METHOTREXATE EFFICACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Devald I.V.^{a, b}, Khodus E.A.^b, Khromova E.B.^b, Myslivtsova K.Yu.^c,
Burmistrova A.L.^b

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

^c Clinic of Professor Kinsersky, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The current treatment strategy for rheumatoid arthritis has been formulated within the framework of the European League Against Rheumatism (EULAR) concept “Treatment to achieve the goal”. Methotrexate prescribed as soon as possible after verifying rheumatoid arthritis is recognized as a first-line drug that allows to achieve disease remission and prevent destructive changes in the joints. Long-term clinical experience of using methotrexate allowed to conclude that almost 30% patients with rheumatoid arthritis turn out to be resistant to such treatment, enforcing to change the basal anti-inflammatory therapy, shift to using targeted or genetically engineered biological drugs, so that timeframe to prevent disease progression can be irreversibly lost. In the last decade, genetic testing for drug therapy effectiveness has been gaining momentum based on individual features in functioning of enzyme systems which regulate various stages of drug biotransformation. To date, a personalized approach to treatment of rheumatoid arthritis may be implemented after examining more than a dozen of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the folate cycle genes responsible for metabolizing methotrexate as well as its mechanism of action. In our work, we attempted to test a relationship between therapeutic response (efficacy and resistance) to methotrexate and -401C>T (rs 3758149) SNP in the *GGH* (gamma-glutamyl hydrolase) gene, which coordinates the processes of extracellular methotrexate transport. A groups patients consisted of 85 basic anti-inflammatory therapy-na ve patients diagnosed with rheumatoid arthritis, who were initially treated with methotrexate at a dose of 10 to 17.5 mg per week, with subsequently assessed therapeutic efficacy 6 months after the treatment onset based on dynamics in DAS28 index that allowed to identify groups of “responders” and “non-responders”. Next, all patients from select groups underwent molecular genetic typing for *GGH*-401C>T SNP by using real-time polymerase chain reaction. Our study allowed to find that prevalence of the TT homozygous genotype (OR = 5.09; 95% CI 1.11-23.3; $p = 0.037$) dominated in “methotrexate non-responders”, whereas “methotrexate responders” tended to have higher C allele frequency (OR = 0.54; 95% CI 0.27-1.01; $p = 0.087$), which allowed to identify them by genetic predictors of methotrexate therapeutic response in rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, therapeutic response, single nucleotide polymorphism, γ -glutamyl hydrolase

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. РА – одно из самых частых и тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое меди-

цинское и социально-экономическое значение патологии. Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 200 тыс. пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования, им страдают около 800 тыс. человек, что соответствует распространенности болезни в большинстве стран Европы [2].

Согласно последним рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), метотрексат (MT) представляет собой препарат «первой линии» базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) РА, цель которой – достижение длительной ремиссии или низкой активности заболевания для предупреждения вышеуказанных социально-экономических последствий [13]. Базируясь на клиническом опыте, в действительности, 30–40% больных оказываются резистентны к MT, что побуждает к длительному, не всегда удачному, поиску новых путей лечения РА при потере сроков своевременного предупреждения прогрессирования болезни [7].

Как известно, терапевтический ответ организма человека на лекарственные средства (ЛС) может быть обусловлен влиянием различных генетических факторов, в том числе полиморфизмов генов, кодирующих белки ферментных систем, регулирующих этапы фармакокинетики и фармакодинамики ЛС [3].

Касаемо пути биотрансформации MT, доказано участие в нем транспортных белков (*reduced folate carrier* – RFC1, *multidrug resistance* – MDR1), ферментов, катализирующих процессы образования и расщепления активных полиглутамирированных форм (*folylpolyglutamate synthase* – FPGS, *gamma-glutamyl hydrolase* – GGH) и обеспечивающих непосредственный механизм действия препарата (*thymidylate synthetase* – TS, *methylenetetrahydrofolate reductase* – MTHFR) [11].

В данной статье остановимся на изучении взаимосвязи терапевтического ответа на MT с SNP *GGH* -401C>T (rs 3758149). По анализу литературы исследование ферментативной активности GGH ведется более 20-ти лет. В 1993 году Rhee и соавт. на культуре клеток крысиной гепатомы исследовали каталитическую активность GGH и установили взаимосвязь высокой активности гидролазы с устойчивостью к MT [11]. В 2003 году Chave и соавт. выполнили работу по распознаванию полиморфизмов человеческой *GGH* на модели лейкозных клеток и ткани рака молочной железы и идентифицировали 6 SNP, которые увеличивают ее ферментативную функцию с развитием резистентности к MT. Одним из выделенных полиморфизмов стал SNP -401C>T, представленный заменой цитозина (C) на тимин (T) в промоторной области гена *GGH* [5]. В 2004 году Dervieux и соавт. установили взаимосвязь снижения эффективности MT у больных РА с носительством гомозиготного генотипа TT и объяснили это высокой ферментативной активностью GGH с ускоренным отщеплением глутаминовых остатков от «активных» метаболитов MT [6].

Цель нашего исследования – установить взаимосвязь терапевтического ответа на MT с SNP *GGH* -401C>T (rs 3758149) при РА.

Материалы и методы

Группа исследуемых пациентов состояла из 85 больных с достоверным диагнозом «РА», установленным в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2010 г. [4], «наивных» по БПВТ, которым впервые был назначен MT в стартовой дозе 10 мг в неделю с последующей постепенной эскалацией до 17,5 мг в неделю, в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности. Набор больных проводился с 2013 по 2015 год, срок оценки терапевтического эффекта MT составил 6 месяцев. Инструментом для оценки результативности лечения стала динамика индекса DAS28.

Пациенты с онкологическими, гематологическими и аутоиммунными заболеваниями были исключены из исследования.

Пол, возраст, рентгенологическая стадия заболевания и изначальная степень активности болезни по индексу DAS28 не влияли на критерии отбора.

Клиническая характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 67 женщин (78,8%) и 18 мужчин (21,2%) в возрасте от 25 до 77 лет. Средний возраст больных составил $54,6 \pm 11,3$ лет, возраст дебюта заболевания – $49,8 \pm 13,2$ лет.

Преимущественное число больных (41 – 48,2%) имели II рентгенологическую стадию РА, остальные стадии болезни: 0, I, III, IV распределились примерно равным образом – 15 (17,6%), 10 (11,8%), 9 (10,6%), 10 (11,8%) соответственно. Большинство больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (72 – 84,7%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (66 – 77,6%). Изначальная степень активности РА по индексу DAS28 была следующая: низкая ($DAS\ 28 \leq 3,2$) – у 17 (20%), умеренная ($3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$) – у 29 (34,1%) и высокая ($DAS\ 28 > 5,1$) – у 39 (45,9%) больных.

С целью купирования болевого синдрома и снижения воспалительной активности заболевания (до наступления лечебного эффекта MT) 36 (42,3%) из 85 больных РА получали глюкокортикоиды *per os* в дозе от 5 до 15 мг в сутки, эквивалентной преднизолону, остальные 49 (57,7%) пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальную терапию глюкокортикоидами, что не оказывало влияния на ход исследования.

Аmplификация полиморфизма -401 C>T гена *GGH* проводилась на базе отдела молекулярно-биологической диагностики ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» с

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ SNP *GGH* -401C>T В ГРУППАХ «ОТВЕТЧИКОВ» И «НЕОТВЕТЧИКОВ» НА ТЕРАПИЮ МТ

TABLE 1. FREQUENCY OF ALLELES AND GENOTYPES OF SNP *GGH* -401C> T IN THE GROUPS OF "RESPONDERS" AND "NON-RESPONDERS" TO MT THERAPY

SNP <i>GGH</i> -401C>T	«НЕОТВЕТЧИКИ» "non-responders"		«ОТВЕТЧИКИ» "responders"		p	OR (95 CI)
	n	%	n	%		
Аллели Alleles						
С	29	60,4	90	73,8	0,087**	0,54 (0,27-1,01)
Т	19	39,6	32	26,2		
Генотипы Genotypes						
СС	10	41,7	32	52,5	0,370	0,65 (0,25-1,68)
СТ	9	37,5	26	42,6	0,852	0,81 (0,31-2,13)
ТТ	5	20,8	3	4,9	0,037*	5,09 (1,11-23,3)

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** – различия находятся на уровне тенденции при $0,05 < p \leq 0,1$.

Note: *, differences statistically significant when $p < 0.05$; **, differences are at the trend level when $0.05 < p \leq 0.1$.

аллель-специфическими праймерами методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR-RFLP) по методике Dervieux и соавт. [6].

Статистический анализ результатов исследований проведен с применением программ Statistica 10.0 для Windows и программы Ms Excel пакета Ms Office.

Для оценки достоверности (p) различий применяли критерий χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и точный двусторонний критерий Фишера.

При $p \leq 0,05$ различия являлись статистически значимыми, незначимыми при $p > 0,1$; промежуточные значения p ($0,05 < p \leq 0,1$) принимали за тенденцию к различиям.

Сила ассоциации признаков оценивалась 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) [1].

Результаты и обсуждение

На первом этапе нашей работы мы оценивали эффективность МТ у пациентов с РА. Динамика индекса DAS28 в ходе 6 месяцев лечения позволила нам выделить группы больных с различным терапевтическим ответом на МТ. Так, положительный результат лечения достигнут у 61 (71,8%) пациента с РА («ответчики»), среди которых у 41 (67,2%) больного зарегистрирована ремиссия за-

болевания ($DAS28 < 2,6$), у 12 (19,7%) активность болезни стала низкой ($2,6 \leq DAS28 \leq 3,2$) или значительно регрессировала до умеренной ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) у 8 (13,1%) больных. При этом практически треть больных исследуемой группы – 24 (28,2%) – продемонстрировала отсутствие ответа на терапию МТ («неответчики»), что заключалось в сохраняющейся у них высокой ($DAS28 > 5,1$) и умеренной ($3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$) активности болезни в 8 (33%) и 14 (58,4%) случаев соответственно, при низких значениях индекса активности ($DAS28 \leq 3,2$) лишь у 2 (8,3%) пациентов.

Вторым этапом нашего исследования стала оценка зависимости терапевтического ответа на МТ с полиморфизмом гена *GGH* -401C>T (rs 3758149). Результаты представлены в таблице 1.

По результатам анализа распределения частот аллелей и генотипов SNP *GGH* -401C>T у «ответчиков» и «неответчиков» на МТ мы констатировали, что у больных, резистентных к проводимому лечению, достоверно преобладает частота встречаемости гомозиготного генотипа ТТ (OR = 5,09; 95% CI 1,11-23,3; $p = 0,037$), в то время как у пациентов с положительным результатом лечения наметилась тенденция к преобладанию частоты аллеля С (OR = 0,54; 95% CI 0,27-1,01; $p = 0,087$), что позволяет нам приравнять генотип *GGH* -401ТТ к генетическому маркеру неэффективности, а аллель *GGH* -401С – к возможному предиктору эффективности терапии МТ при РА.

В последнее десятилетие во всем мире идет активный поиск генетических предикторов эффек-

тивности и переносимости МТ при РА. Несмотря на это, литературные данные по изучению взаимосвязи результативности МТ у больных РА с SNP *GGH* -401C>T немногочисленны и неоднозначны. В одной из последних работ индийских исследователей (Muralidharan и соавт.) продемонстрирована достоверная корреляция генотипа *GGH* -401TT с высокой концентрацией активных полиглутамированных форм МТ в эритроцитах больных РА, что могло бы, в отличие от наших данных, объяснить эффективность, а не резистентность к терапии в данной группе больных. При этом авторы таких выводов не обнаруживают, а рекомендуют проведение дальнейших работ в этом направлении с оценкой расовых и этнических особенностей больных [10]. В свою очередь другие индийские авторы (Sandhu и соавт.) не обнаружили взаимосвязи концентрации полиглутаматов МТ с SNP *GGH* -401C>T, а в качестве возможного предиктора эффективности лечения отметили другой полиморфизм гена *GGH* - 452C>T, генотип CC [12]. Японцы также

не обнаружили корреляции эффективности МТ при РА с SNP *GGH* -401C>T, но отметили, что полученные ими данные могут отличаться от европейской популяции [14]. Malic и Ranganathan в своей обзорной статье по фармакогенетике МТ подтверждают противоречивость итогов работ разных авторов по влиянию SNP *GGH* -401C>T на эффективность терапии РА, при этом частью исследователей отмечен не изолированный вклад SNP *GGH* -401C>T на результат лечения, а в комплексе с полиморфизмом транспортера RFC1 80 A>G [9]. Полученные же нами данные о потенциальной корреляции эффективности терапии МТ с аллелем *GGH* -401C совпадают с итогами работы Lima и соавт. [8].

Таким образом, полученные нами результаты диктуют необходимость дальнейших разработок в области персонализированного подхода к базисной терапии МТ, в частности предварительного генотипирования больных РА на носительство полиморфных вариантов гена *GGH* -401C>T с учетом популяционных особенностей.

Список литературы / References

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. 3rd ed]. Moscow: MediaSphere, 2006. 312 p.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 448 с. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. by E.L. Nasonov]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 448 p.
3. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В., Косовская А.В., Кукес В.Г. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств // *Terra medica*, 2011. Т. 64, № 1. С. 4-9. [Sychev D.A., Muslimova O.V., Gavrisyuk E.V., Kosovo A.V., Kukes V.G. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of drug use. *Terra Medica*, 2011, Vol. 64, no. 1, pp. 4-9. (In Russ.)]
4. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O. 3rd, Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., Combe B., Costenbader K.H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J.M., Hobbs K., Huizinga T.W., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T.K., Laing T., Mease P., Ménard H.A., Moreland L.W., Naden R.L., Pincus T., Smolen J.S., Stanislawski-Biernat E., Symmons D., Tak P.P., Upchurch K.S., Vencovský J., Wolfe F., Hawker G. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Reum. Dis.*, 2010, Vol. 62, no. 9, pp. 2569-2581.
5. Chave K.J., Ryan T.J., Chmura S.E., Galivan J. Identification of single nucleotide polymorphisms in the human gamma-glutamyl hydrolase gene and characterization of promoter polymorphisms. *Gene*, 2003, Vol. 319, pp. 167-175.
6. Dervieux T., Kremer J., Lein D.O., Capps R., Barham R., Meyer G., Smith K., Caldwell J., Furst D.E. Contribution of common polymorphisms in reduced folate carrier and gamma-glutamylhydrolase to methotrexate polyglutamate levels in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics*, 2004, Vol. 14, no. 11, pp. 733-739.
7. Halilova K.I., Brown E.E., Morgan S.L., Bridges S.L. Jr, Hwang M.H., Arnett D.K., Danila M.I. Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Int. J. Rheumatol.*, 2012, Vol. 2012, 978396. doi: 10.1155/2012/978396.
8. Lima A., Bernardes M., Azevedo R., Seabra V., Medeiros R. Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome. *Pharmacogenomics*, 2016, Vol. 17, no. 15, pp. 1649-1674.
9. Malik F., Ranganathan P. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report. *Pharmacogenomics*, 2013, Vol. 14, no. 3, pp. 305-314.
10. Muralidharan N., Sundaram R., Kodidela S., Chengappa K.G., Mariaselvam C.M., Misra D.P., Negi V.S. Folylpolylglutamate synthetase (FPGS) gene polymorphisms may influence methotrexate adverse events in South Indian Tamil Rheumatoid Arthritis patients. *Pharmacogenomics J.*, 2019, Vol. 20, pp. 342-349.

11. Rhee M.S., Wang Y., Nair M.G., Galivan J. Acquisition of resistance to antifolates caused by enhanced gamma-glutamyl hydrolase activity. *AACR*, 1993, Vol. 15, no. 53, pp. 2227-2230.
12. Sandhu A., Ahmad S., Kaur J., Bhatnagar A., Dhawan V., Dhir V. Do SNPs in folate pharmacokinetic pathway alter levels of intracellular methotrexate polyglutamates and affect response? A prospective study in Indian patients. *Clin. Rheumatol.*, 2018, Vol. 37, pp. 3221-3228.
13. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., Nam J., Ramiro S., Voshaar M., van Vollenhoven R., Aletaha D., Aringer M., Boers M., Buckley C.D., Buttgerit F., Bykerk V., Cardiel M., Combe B., Cutolo M., van Eijk-Hustings Y., Emery P., Finckh A., Gabay C., Gomez-Reino J., Gossec L., Gottenberg J.E., Hazes J.M.W., Huizinga T., Jani M., Karateev D., Kouloumas M., Kvien T., Li Z., Mariette X., McInnes I., Mysler E., Nash P., Pavelka K., Poór G., Richez C., van Riel P., Rubbert-Roth A., Saag K., da Silva J., Stamm T., Takeuchi T., Westhovens R., de Wit M., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, Vol. 76, no. 6, pp. 960-977.
14. Yamamoto T., Shikano K., Nanki T., Kawai S. Folyl-polyglutamate synthase is a major determinant of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 35615. doi: 10.1038/srep35615.

Авторы:

Девальд И.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Ходус Е.А. — старший лаборант лаборатории учебных дисциплин кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Хромова Е.Б. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Мысливцова К.Ю. — врач-ревматолог, Клиника профессора Кинзерского, г. Челябинск, Россия

Бурмистрова А.Л. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Authors:

Devald I.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University; Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Khodus E.A., Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Academic Disciplines, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Khromova E.B., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Myslivtsova K. Yu., Rheumatologist, Clinic of Professor Kinsersky, Chelyabinsk, Russian Federation

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 09.06.2020

Отправлена на доработку 12.07.2020

Принята к печати 01.08.2020

Received 09.06.2020

Revision received 12.07.2020

Accepted 01.08.2020