



Фармакогенетическая модель прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом

Девальд И. В.¹, Мысливцова К. Ю.¹, Лиля А. М.^{2,3}, Ходус Е. А.⁴, Хромова Е. Б.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Неэффективность метотрексата (MT) у 30 % пациентов с ревматоидным артритом (РА) и связанные с ним побочные действия ограничивают эффективность лечения, диктуя необходимость разработки инструментов прогнозирования терапевтического ответа [1]. Отсутствие надежных фармакогенетических моделей сдерживает развитие персонализированного подхода к лечению РА.

Цель. Разработать фармакогенетическую модель прогнозирования риска неответа на MT у пациентов с РА на основе полиморфизмов генов ключевых белков, участвующих в метаболизме фармпрепарата.

Методы. В проспективное когортное исследование включён 281 пациент с РА. Параметры отбора: подтверждённый диагноз РА по критериям Европейского альянса ассоциаций ревматологов и назначение MT в качестве стартового базисного противовоспалительного препарата. Через 6 месяцев лечения оценивался терапевтический ответ по индексу активности DAS28 (Disease Activity Score-28), выделены группы «ответчики» — 170 пациентов и «неответчики» — 111 пациентов. Проведено генотипирование полиморфизмов SLC19A1 (rs1051266), ABCB1 (rs1128503, rs2032582), GGH (rs3758149), FPGS (rs4451422, rs1544105), MTHFR (rs1801131, rs1801133), ATIC (rs2372536), ADA (rs244076), AMPD1 (rs17602729), ITPA (rs1127354). Используя методы снижения многофакторной размерности (MDR) и информационного анализа (энтропия Шеннона), разработаны модели прогнозирования эффективности MT.

Результаты. Итоговая модель прогноза риска неответа на MT объединяет пять однонуклеотидных полиморфизмов «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266», обеспечивает чувствительность 80,2 %, специфичность 69,4 % (OR 9,18 [95 % ДИ 5,19; 16,22]) и обладает высокой устойчивостью в кросс-проверке (10/10).

Заключение. Разработанная пятигенная модель демонстрирует высокую диагностическую эффективность для прогнозирования неответа на MT при РА. Практическое применение модели реализуется с помощью решающего правила «если, то».

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; фармакогенетика; однонуклеотидные полиморфизмы; прогностическая модель; терапевтический ответ

Для цитирования:

Девальд И. В., Мысливцова К. Ю., Лиля А. М., Ходус Е. А., Хромова Е. Б. Фармакогенетическая модель прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):30–39. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-30-39>. EDN: OEJWGS.

Поступила: 12.04.2025. В доработанном виде: 14.05.2025. Принята к печати: 17.05.2025. Опубликовано: 30.06.2025.

Pharmacogenetic model for predicting therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis

Inessa V. Devald¹, Kristina Yu. Myslivtsova¹, Alexander M. Lila^{2,3}, Elena A. Khodus⁴, Elena B. Khromova⁵

¹ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ Professor Kinzersky Clinic LLC, Chelyabinsk, Russian Federation

⁵ Russian research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Background. Approximately 30 % of rheumatoid arthritis (RA) patients exhibit inadequate response to methotrexate (MTX), with associated adverse effects limiting treatment efficacy, necessitating tools for predicting therapeutic outcomes [1]. The absence of robust pharmacogenetic models hinders personalized RA management.

Objective. This study aimed to develop a pharmacogenetic model to predict the risk of non-response to MTX in RA patients based on polymorphisms in genes encoding key proteins involved in MTX metabolism.

Methods. A prospective cohort study enrolled 281 RA patients meeting the European Alliance of Associations for Rheumatology criteria, receiving MTX as the initial disease-modifying antirheumatic drug. After 6 months, therapeutic response was assessed using the Disease Activity Score-28 (DAS28), identifying 170 responders and 111 non-responders. Genotyping was performed for polymorphisms in SLC19A1 (rs1051266), ABCB1 (rs1128503, rs2032582), GGH (rs3758149), FPGS (rs4451422, rs1544105), MTHFR (rs1801131, rs1801133), ATIC (rs2372536), ADA (rs244076), AMPD1 (rs17602729), ITPA (rs1127354). Predictive models were developed using multifactor dimensionality reduction (MDR) and information analysis (Shannon entropy).

Results. The final model, incorporating five single nucleotide polymorphisms "ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266", achieved a sensitivity of 80.2 %, specificity of 69.4 % (OR 9.18 [95 % CI 5.19; 16.22]), and high cross-validation consistency (10/10).

Conclusion. This five-gene model demonstrates robust diagnostic performance for predicting MTX non-response in RA, with practical implementation via an "if-then" decision rule.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; pharmacogenetics; single nucleotide polymorphisms; predictive model; therapeutic response

For citations:

Devald IV, Myslivtsova KYu, Lila AM, Khodus EA, Khromova EB. Pharmacogenetic model for predicting therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):30–39. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-30-39>. EDN: OEWJGS.

Received: 12.04.2025. **Revision received:** 14.05.2025. **Accepted:** 17.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся симметричным воспалением суставов, прогрессирующей деструкцией хряща и кости, а также возможными внесуставными проявлениями [2]. Лечение РА за последние десятилетия претерпело значительные изменения как терапевтических целей, так и стратегий. В последние годы активно обсуждаются перспективы достижения безмедикаментозной ремиссии, а также использование генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ [3]. Несмотря на это, метотрексат (МТ) остаётся основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) для терапии РА [4]. Его широкое применение обусловлено не только клинической эффективностью, но и экономической целесообразностью.

МТ рекомендован ведущими международными ревматологическими ассоциациями, как препарат первой линии для монотерапии или в комбинации с другими БПВП [4, 5]. Однако эффективность МТ ограничена у 30 % пациентов из-за недостаточного терапевтического ответа или побочных эффектов, требующих отмены препарата [1]. Отсутствие инструментов для предсказания ответа на терапию остаётся значимой проблемой.

Ключевым аспектом стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) является раннее начало терапии БПВП, особенно в первые шесть месяцев от дебюта РА, что значительно повышает вероятность длительной ремиссии заболевания. В связи с этим крайне важна ранняя идентификация факторов риска терапевтической неэффективности МТ. Ведётся активный поиск клинических, лабораторных и генетических маркеров, способных предсказать реакцию на МТ. Среди них обсуждаются демографические характеристики, такие как пол и возраст, а также курение, вес, иммунологические показатели и др. [6–9]. Изучаются однонуклеотидные полиморфизмы (single

nucleotide polymorphisms, SNP) генов, кодирующие одноимённые белки, участвующие в фармакокинетике и фармакодинамике МТ (рис. 1). Настоящее исследование направлено на разработку фармакогенетической модели прогнозирования ответа на МТ при РА. Создание прогностических моделей и их практическое применение используется в онкологии, психиатрии и других сферах медицинской практики. В клинической ревматологии, включая терапию самого распространённого аутоиммунного заболевания, РА, подобное направление не нашло отражения. Одним из главных ограничений для реализации фармакогенетических исследований является отсутствие лабораторных тестов для типирования полиморфизмов.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование получило одобрение локального этического комитета Челябинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от 25 ноября 2012 года).

В исследование вошли 281 пациент с подтверждённым диагнозом РА. Исследование выполнено в формате проспективной когортной модели с набором участников на протяжении десятилетнего периода. Через шесть месяцев лечения МТ оценивалась эффективность терапии по индексу активности DAS28 (Disease Activity Score-28), выделены группы «ответчиков» — 170 пациентов и «неответчиков» 111 пациент. Используя кандидатный подход, выделены 12 SNP девяти генов, участвующих в метаболизме МТ. SNP отобраны на основе следующих критериев: все зарегистрированы в базе данных dbSNP и имеют подтверждённые ассоциации с эффективностью МТ, опубликованные в PubMed или PharmGKB. Частота минорного аллеля каждого SNP в популяции составляла не менее 5 %, обеспечивая статистическую релевантность.

Геномную ДНК экстрагировали из образцов периферической венозной крови с использованием

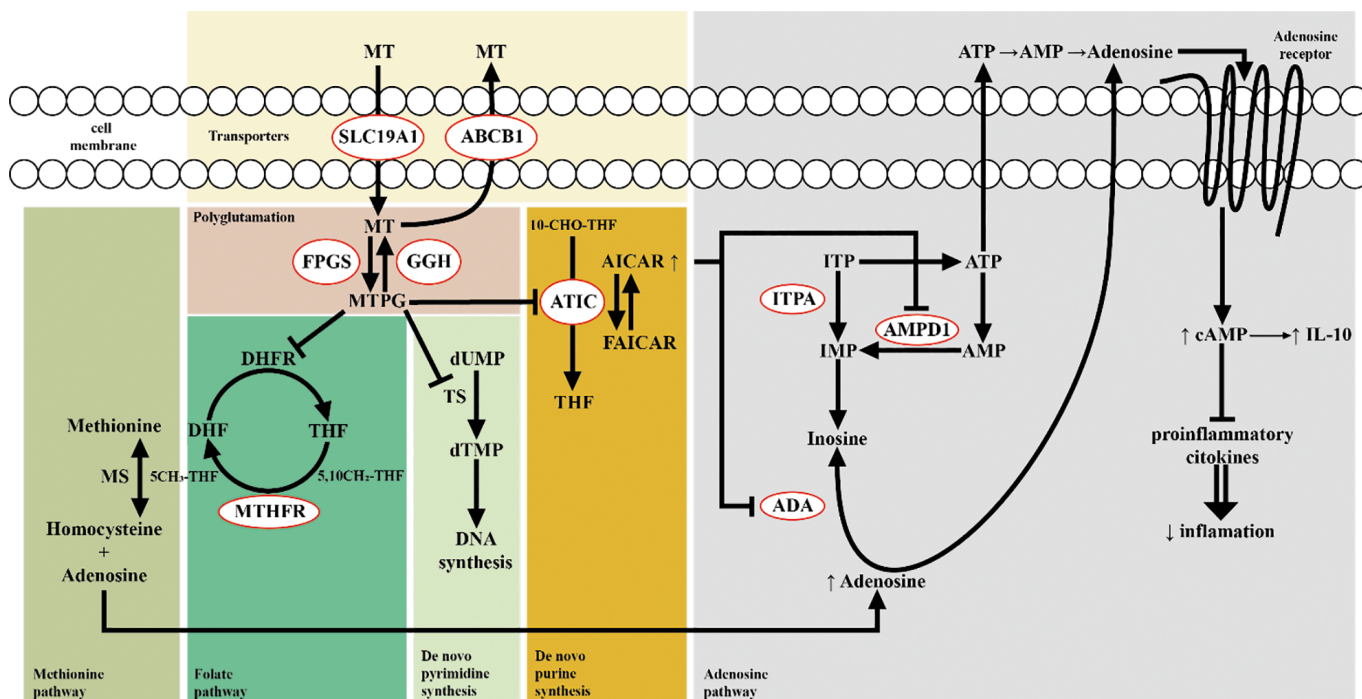


Рис. 1. Механизм действия метотрексата, адаптировано из [10]

Fig. 1. Mechanism of action of methotrexate, adapted from [10]

Примечание: Красным выделены белки, одноименные гены которых изучены в текущем исследовании.

Note: The proteins whose genes are studied in the current research are highlighted in red.

MT (methotrexate) — метотрексат; **SLC19A1** (solute carrier family 19 member 1) — транспортер фолатов и MT в клетку; **ABCB1** (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1) — транспортер Р-гликопротеин, который выводит MT из клетки; **FPGS** (folylpolyglutamate synthase) — фоллипוליглутаматсинтаза; **GGH** (gamma-glutamyl hydrolase) — гаммаглутамилгидролаза; **MTPG** — полиглутамированный MT; **DHFR** (dihydrofolate reductase) — дегидрофолатредуктаза; **THF** (tetrahydrofolate) — тетрагидрофолат; **5,10-CH2-THF** (5,10-methylenetetrahydrofolate) — 5,10-метилентетрагидрофолат; **MTHFR** (methylenetetrahydrofolate reductase) — метилентетрагидрофолатредуктаза; **5-CH3-THF** (5-methyltetrahydrofolate) — 5-метилтетрагидрофолат; **DHF** (dihydrofolate) — дигидрофолат; **MS** (methionine synthase) — метионинсинтаза; **TS** (thymidylate synthase) — тимидилатсинтаза; **dUMP** (deoxyuridine monophosphate) — дезоксиуридинмонофосфат; **dTMP** (deoxythymidine monophosphate) — дезокситимидинофосфат; **ATIC** (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase) — 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид трансформилаза; **10-CHO-THF** (methylenetetrahydrofolate dehydrogenase) — метилентетрагидрофолатдегидрогеназа; **AICAR** (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) — 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид; **FAICAR** (5-formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) — 5-формиламиноимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид; **ITPA** (inosine triphosphatase) — инозинтрифосфатаза; **ITP** (inosine triphosphate) — инозинтрифосфат; **IMP** (inosine monophosphate) — инозинмонофосфат; **ATP** (adenosine triphosphate) — аденозинтрифосфат; **AMP** (adenosine monophosphate) — аденозинмонофосфат; **AMPD1** (adenosine monophosphate deaminase) — аденозинмонофосфат-деаминаза 1; **ADA** (adenosine deaminase) — аденозиндеаминаза; **cAMP** (cyclic adenosine monophosphate) — циклический аденозинмонофосфат; **IL-10** (interleukin-10) — интерлейкин-10.

коммерческого набора «Protrans DNA Box 500» (Германия). Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для 10 полиморфизмов: *SLC19A1* SNP rs1051266 (G80A); *ABCB1* SNP rs1128503 (C1236T) и rs2032582 (A2677C); *GGH* SNP rs3758149 (C-401T); *FPGS* SNP rs84451422 (A>C) и rs1544105 (C105T); *ATIC* SNP rs2372536 (C347G); *ADA* SNP rs244076 (T>C); *AMPD1* SNP rs17602729 (C34T); *ITPA* SNP rs1127354 (C94A) впервые были разработаны праймеры отечественного производства ООО «ТестГен» (Россия), для полиморфизмов *MTHFR* SNP rs1801131 (A1298C) и rs1801133 (C677T) использованы готовые праймеры. Детекцию продуктов амплификации проводили в режиме FLASH-анализа по конечной точке, работу выполняли на амплификаторах QuantStudio

(Applied Biosystems). Интерпретацию данных проводили с использованием программного обеспечения QuantStudio Design and Analysis Software (версия 1.5.2).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием метода многофакторного снижения размерности (MDR) и информационного анализа (энтропия Шеннона), в результате получено несколько прогностических моделей эффективности MT.

Результаты / Results

Разработка прогностических моделей требует тщательного выбора показателей, обеспечивающих высокую точность и минимальное количество переменных. Надёжность модели подразумевает её способность

Таблица 1

Модели автоматического построения прогноза неответа на терапию по результатам MDR-анализа ($n_{\text{неответ}} = 111$, $n_{\text{ответ}} = 170$)

Table 1

Models for automatic prediction of non-response to therapy based on the results of MDR analysis ($n_{\text{non-response}} = 111$, $n_{\text{response}} = 170$)

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	OR [95 % ДИ]	P	Надёжность модели в кросс-проверке
ATIC rs2372536	57,7 [48,4; 66,6] 58,8 [51,3; 66,0] 58,2	1,95 [1,20; 3,16]	$\chi^2_{(1)} = 7,31$ $p = 0,007$	10 / 10
ATIC rs2372536 + SLC19A1 rs1051266	65,8 [56,6; 74,1] 55,3 [47,8; 62,6] 60,5	2,38 [1,45; 3,90]	$\chi^2_{(1)} = 11,96$ $p < 0,001$	6 / 10
ATIC rs2372536 + SLC19A1 rs1051266 + MTHFR rs1801133	73,0 [64,2; 80,6] 58,2 [50,7; 65,5] 65,6	3,76 [2,24; 6,32]	$\chi^2_{(1)} = 26,34$ $p < 0,001$	5 / 10
Отдельные двухгенные модели				
ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133	59,5 [50,2; 68,3] 59,4 [51,9; 66,6] 59,4	2,15 [1,32; 3,49]	$\chi^2_{(1)} = 9,58$ $p = 0,002$	10 / 10
ADA rs244076 + MTHFR rs1801131	53,2 [43,9; 62,3] 57,7 [48,4; 66,6] 55,4	1,54 [0,95; 2,50]	$\chi^2_{(1)} = 3,15$ $p = 0,076$	10 / 10
SLC19A1 rs1051266 + FPGS rs4451422	45,0 [36,0; 54,3] 72,9 [65,9; 79,2] 59,0	2,21 [1,33; 3,66]	$\chi^2_{(1)} = 9,66$ $p = 0,002$	10 / 10

точно предсказывать результаты как на исследуемой выборке, так и на других данных из генеральной совокупности. Оптимальность достигается за счёт использования наименьшего числа предикторов, сохраняющих высокую предсказательную способность. Для выявления генов и их взаимодействий, влияющих на риск отсутствия ответа на МТ у пациентов с РА, применялась методика MDR. Процесс создания прогностической модели включал несколько этапов.

Автоматический анализ — начальный этап поиска оптимальных фармакогенетических моделей, охватывающий от одного до трёх генов (табл. 1, рис. 2, рис. 3).

Наибольшую прогностическую значимость в качестве одногенной модели, показал полиморфизм ATIC rs2372536, демонстрирующий чувствительность 57,7 % (95 % ДИ: 48,4;66,6), специфичность 58,8 % (95 % ДИ: 51,3;66,0), диагностическую эффективность 58,2 % и полную устойчивость при десятикратной кросс-валидации (10/10) (табл. 1, рис. 2А).

Следующая автоматически сгенерированная модель, включала комбинацию «ATIC rs2372536 + SLC19A1 rs1051266». Эта ассоциация продемонстрировала умеренное улучшение диагностической точности с чувствительностью 65,8 %, однако низкую устойчивость при кросс-валидации (6/10), что ограничивает её применимость для других выборок (табл. 1, рис. 2В). Добавление MTHFR rs1801133 повысило чувствительность до 73,0 % и отношение шансов до 3,76. Однако устойчивость модели «ATIC rs2372536 + SLC19A1

rs1051266 + MTHFR rs1801133» при кросс-проверке низкая 5/10, что снижает её надёжность для практического применения (табл. 1, рис. 2С).

Автоматически созданные три двухгенные модели: «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133», «ADA rs244076 + MTHFR rs1801131», «SLC19A1 rs1051266 + FPGS rs4451422» с высокой устойчивостью 10/10 также не продемонстрировали достаточной чувствительности и специфичности, таким образом, диагностическая эффективность составила 59,4; 55,4 и 59,0 (соответственно) (табл. 1, рис. 3).

Таким образом, автоматизированный поиск оптимальных моделей не позволил создать устойчивую модель с высокой диагностической эффективностью, так как подход опирался исключительно на математические критерии без учёта биохимических данных.

Информационный анализ. Для повышения качества прогностических моделей на следующем этапе был построен граф, представленный на рис. 4, отражающий вклад генов в отсутствие ответа на терапию, с использованием информационного анализа, основанного на энтропии Шеннона.

Эта мера неопределённости позволила оценить информационный выигрыш как разницу между вероятностными распределениями системы с учётом и без учёта определённых элементов. Граф представлен вершинами (гены) и рёбрами (их взаимодействия), где значения информационного выигрыша (в процентах) отражают вклад генов и их парного взаимодействия

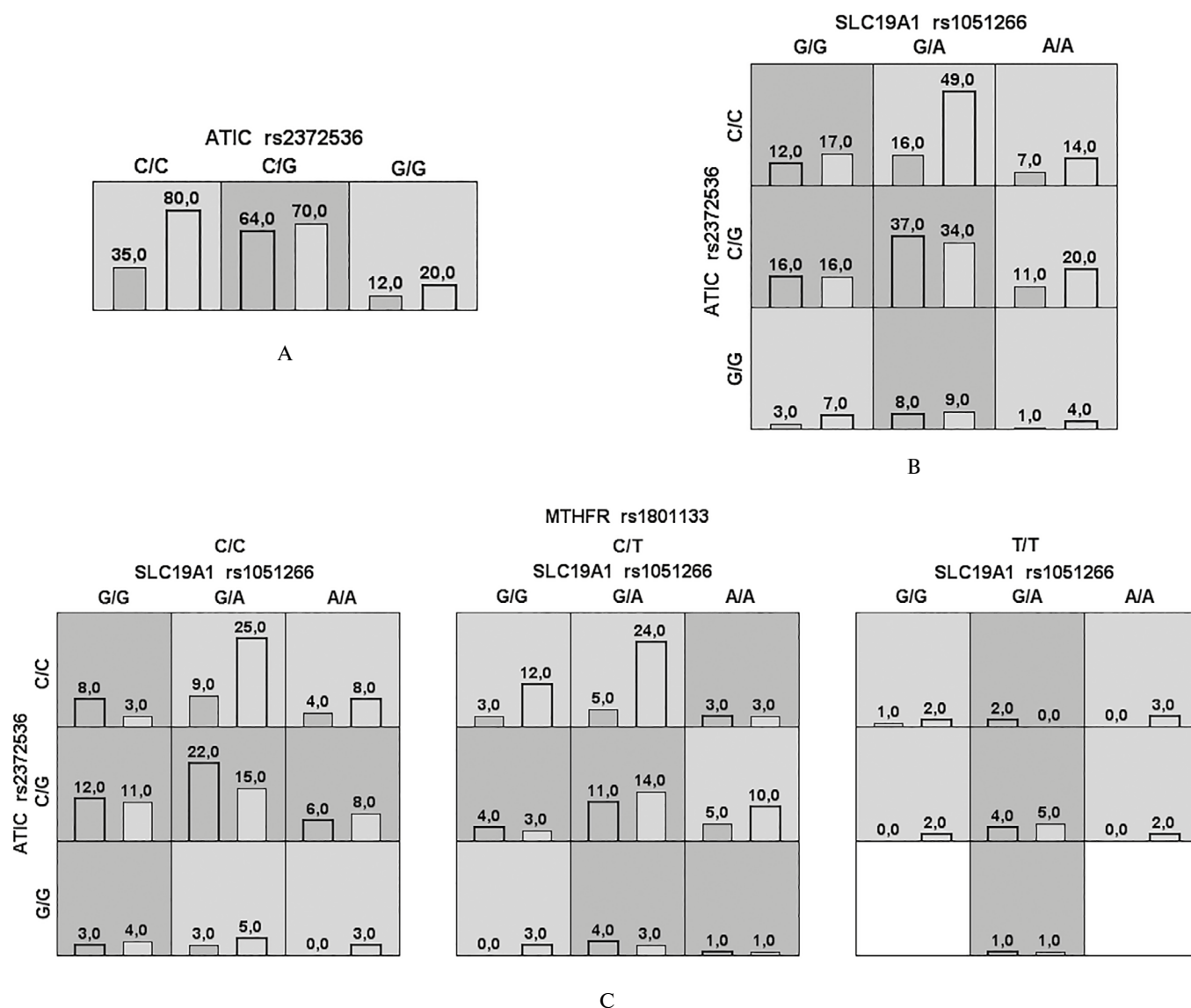


Рис. 2. Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для трёх (А, В и С) моделей автоматического построения

Fig. 2. Column charts of the number of patients in cells of genotype combinations for three (A, B and C) models of automatic construction

Примечания: Столбцы слева — количество неответчиков, столбцы справа — число ответчиков на терапию; тёмно-серые ячейки — комбинации повышенного риска, светло-серые — пониженного риска, белые — сочетание комбинаций генотипов отсутствует.
Notes: Columns on the left are the number of non-responders, columns on the right are the number of responders to therapy; dark gray cells are combinations of increased risk, light gray are of decreased risk, white are no combination of genotype combinations.

в общую энтропию. Толщина рёбер соответствует величине выигрыша, а цвет указывает на его характер: оранжевый и красный — на синергетическое неаддитивное (эпистатическое) взаимодействие, усиливающее эффект генов; зелёный и синий — на аддитивное взаимодействие с избыточностью информации; коричневые линии — на слабое или независимое влияние. Комбинация ATIC rs2372536 и SLC19A1 rs1051266 обеспечила выигрыш 3,11 % (2,03 % + 0,37 % + 0,71 %), превосходя комбинацию SLC19A1 rs1051266 и FPGS rs4451422 (2,46 %). Преобладание оранжевых и красных рёбер на графе подчёркивает доминирование

эпистатических взаимодействий, особенно между SLC19A1 rs1051266 и полиморфизмами FPGS rs4451422 и rs1544105.

Дендрограмма сходства (рис. 4) выявила тесное неаддитивное взаимодействие между SLC19A1 rs1051266 и FPGS rs4451422, а также кластером GGН rs3758149 и FPGS rs1544105. Эти связи легли в основу биохимически обоснованной модели полиглутамации, включающей полиморфизмы, кодирующие белки внутриклеточного транспорта SLC19A1, полиглутамации FPGS и деглутамации GGН. Ферменты, кодируемые этими генами, последовательно участву-

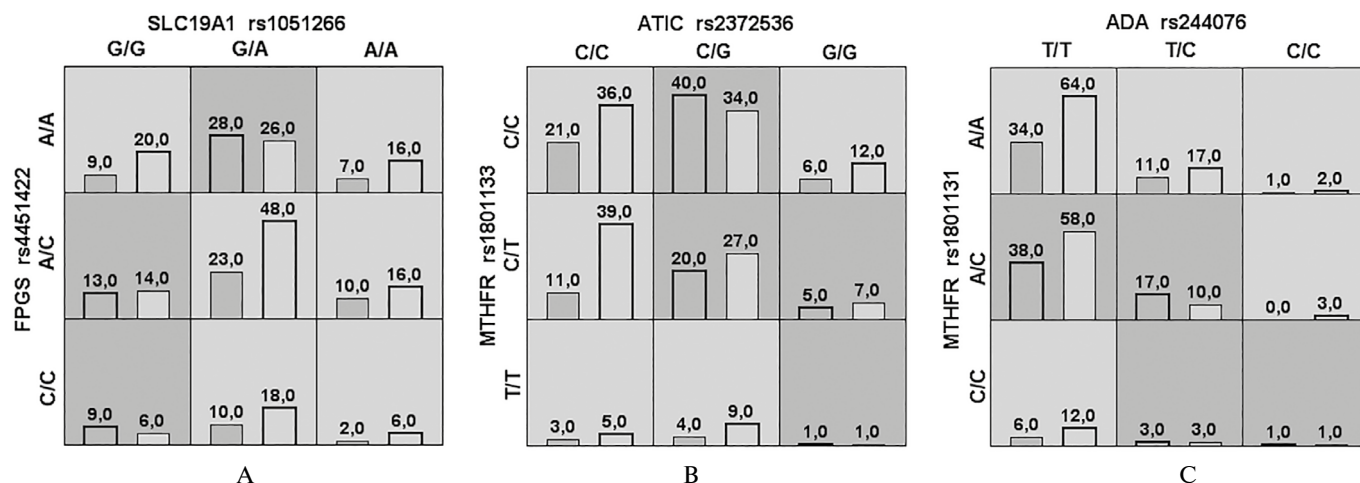
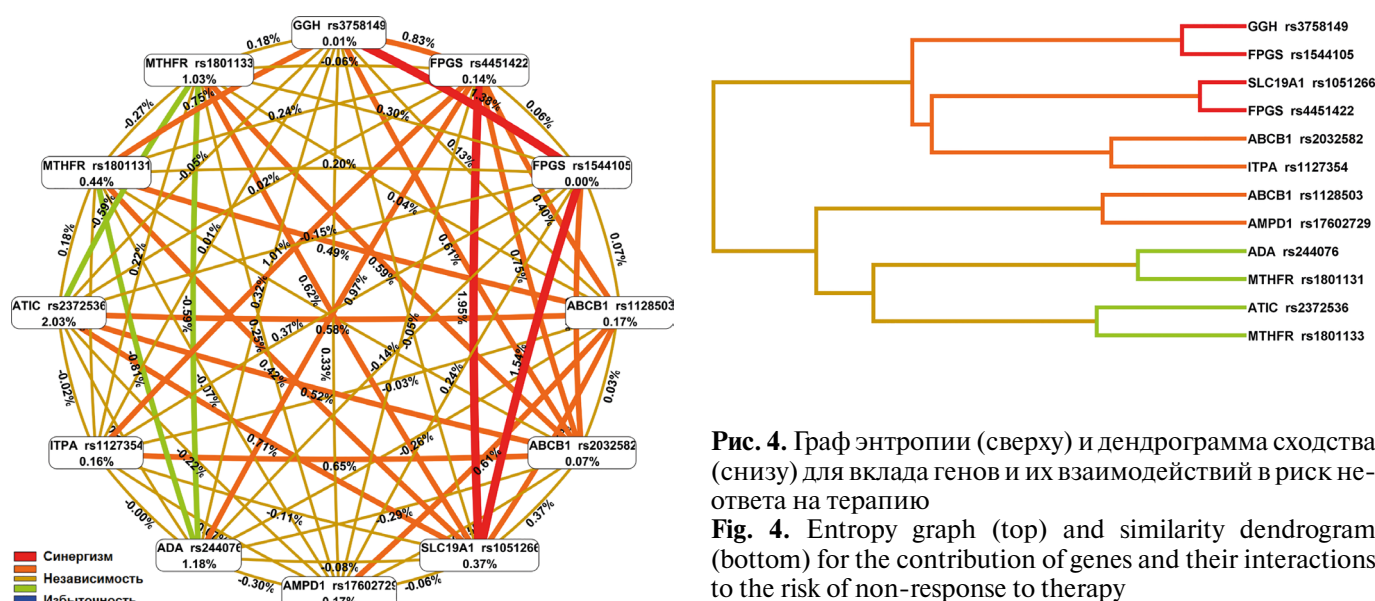


Рис. 3. Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для ряда двухгенных моделей
Fig. 3. Column charts of the number of patients in genotype combination cells for a number of two-gene models
Примечание: Столбцы слева — количество неответчиков, столбцы справа — число ответчиков на терапию; тёмно-серые ячейки — комбинации повышенного риска, светло-серые — пониженного риска, белые — сочетание комбинаций генотипов отсутствует.
Notes: Left-hand columns are the number of non-responders, right-hand columns are the number of responders to therapy; dark-gray cells are high-risk combinations, light-gray cells are low-risk combinations, white cells are no genotype combinations.



ют во внутриклеточном транспорте и метаболизме МТ, определяя концентрацию его активной формы. Эпистатические взаимодействия этих генов отражены в модели с высокой статистической значимостью ($p < 0,001$) и устойчивостью (табл. 2). Тем не менее диагностическая эффективность составила 65,1 % при низкой специфичности (60,0 %), что недостаточно для точного прогноза.

Итоговая модель объединила две пары генов, кодирующих аденозиновый и фолатный пути метаболизма МТ: ATIC rs2372536 с MTHFR rs1801133 и ADA rs244076 с MTHFR rs1801131. Внутри пар выявлена информационная избыточность, указывающая на аддитивное взаимодействие, связанное с биохими-

ческими процессами. MTHFR и ATIC — ключевые ферменты, определяющие механизмы действия МТ: регулирование синтеза фолатов, аденозина и пуринов. Ген SLC19A1 rs1051266, включённый как пятый компонент, подтвердил значительную роль ферментов внутриклеточного транспорта МТ.

С использованием MDR проанализирован вклад 12 SNP 9 генов в риск неответа на МТ. Итоговая модель «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266» показала высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) и устойчивость при кросс-валидации (10/10) (табл. 2). Её решающее правило «если, то» обеспечивает прогноз риска с чувствительностью 80,2 % (95 %

Таблица 2

Модели прогноза неответа на терапию по результатам MDR-анализа, созданных на основе биологической информации
($n_{\text{неответ}} = 111$, $n_{\text{ответ}} = 170$)

Table 2

Models for predicting non-response to therapy based on the results of MDR analysis, created on the basis of biological information
($n_{\text{non-response}} = 111$, $n_{\text{response}} = 170$)

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	OR [95 % ДИ]	P	Надёжность модели в кросс-проверке
Модель полиглутамации				
SLC19A1 rs1051266 + FPGS rs4451422 + FPGS rs1544105 + GGH rs3758149	70,3 [61,3; 78,2] 60,0 [52,5; 67,1] 65,1	3,55 [2,13; 5,90]	$\chi^2(1) = 24,65$ $p < 0,001$	10 / 10
Итоговая модель				
ATIC rs2372536 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801133 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266	80,2 [72,0; 86,8] 69,4 [60,4; 77,4] 74,8	9,18 [5,19; 16,22]	$\chi^2(1) = 66,06$ $p < 0,001$	10 / 10

ДИ: 72,0;86,8) и специфичностью 69,4 % (95 % ДИ: 60,4;77,4). Практическое использование итоговой модели представлено во фрагменте таблицы решающего правила «если, то» (табл. 3). Модель запатентована, готова для практического применения [11].

Обсуждение / Discussion

В последнее десятилетие медицинская наука стремится к новым способам повышения эффективности лечения различных заболеваний. В Российской Федерации приоритетным признано направление «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счёт рациональ-

ного применения лекарственных препаратов» [12]. В ревматологии такие задачи касаются терапии РА, как самого распространённого и социального значимого заболевания. Персонализированный подход к лечению может быть реализован путём изучения генов-регуляторов метаболизма МТ, как фармпрепарата первой линии РА. Исследовательская деятельность нашего коллектива в фармакогенетике эффективности и переносимости МТ при РА ведётся с 2013 года. За это время изучены вопросы комплексного механизма действия МТ, получены данные о некоторых генетических полиморфизмах, влияющих на терапевтический ответ [13–15]. Понимание сложности реализации эффектов МТ послужило стимулом для дальнейшей работы и внедрения фармакогенетического тестиро-

Таблица 3

Решающее правило «если, то» для итоговой модели прогноза риска неответа на метотрексат по генетическим показателям:
1 — неответ, 0 — ответ (фрагмент)

Table 3

The decision rule “if, then” for the final model of predicting the risk of non-response to methotrexate by genetic indicators:
1 — non-response, 0 — response (fragment)

Если	И	И	И	И	То
SLC19A1 rs1051266	ADA rs244076	ATIC rs2372536	MTHFR rs1801131	MTHFR rs1801133	Риск =
GG	TT	CC	CC	CC	1
GG	TT	CC	AA	CC	0
GG	TT	CC	AA	CT	0
GG	TT	CC	AA	TT	0
GG	TT	CC	AC	CC	1
GG	TT	CC	AC	CT	0
GG	TT	GG	CC	CC	1
GG	TT	GG	AA	CC	0

вания в практику. Для этой цели была предварительно разработана отечественная валидированная тест-система, и кандидатным подходом предопределены ключевые биомаркеры терапевтического ответа на МТ. Следующим этапом стал поиск прогностической фармакогенетической модели. Первая попытка создания такой модели базировалась на автоматическом (машинном) анализе без учёта принципов метаболизма МТ. Этот способ не принёс ожидаемых результатов. Вторая попытка создания модели основывалась на неаддитивном взаимодействии генов с учётом метаболизма МТ. Полученная итоговая модель показала хорошую прогностическую ценность и стабильность при кросс-проверке. Результатом такого пошагового подхода стало создание программы ЭВМ для принятия решения о целесообразности инициации базисного лечения МТ. Т. к. данные получены на европейской популяции надёжность, и воспроизводимость результатов в РФ на большинстве территорий может быть высокая.

Таким образом, десятилетнее исследование прогнозирования эффективности МТ при РА привело: к алгоритмизации построения модели прогноза эффективности фармпрепарата; разработке отечественной тест-системы для генетического типирования «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266»; практической реализации результатов исследования с помощью программы ЭВМ.

Ограничения исследования / Study limitations

Ограничением исследования является умеренная специфичность итоговой модели (69,4 %), что может

снижать её прогностическую ценность в некоторых клинических сценариях. Лимитированный объём выборки и её одноцентровый характер могут не в полной мере отражать генетическую гетерогенность популяции. Отсутствие учёта эпигенетических факторов и данных об экспрессии генов также ограничивает полноту анализа.

Заключение / Conclusion

Итоговая модель, объединяющая пять полиморфизмов «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266», демонстрирует высокую чувствительность и устойчивость, открывая перспективы для персонализированного подхода к лечению. Несмотря на ограничения, связанные с умеренной специфичностью и одноцентровым дизайном, результаты фармакогенетического подхода создают основу для дальнейших исследований, направленных на оптимизацию терапии РА.

Учёт биохимических процессов при разработке фармакогенетических моделей позволяет глубже понять взаимодействие генов, что имеет решающее значение для повышения диагностической эффективности итоговой модели. В конечном счёте увеличивается точность прогнозирования терапевтического ответа на МТ. Для реализации исследования разработана тест-система отечественного производства, что позволит внедрить фармакогенетическое типирование в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept, the design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Funding

The study had no sponsorship. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Девальд Инесса Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
e-mail: inessa.devald@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>
РИНЦ SPIN-код: 4835-6725

Мысливцова Кристина Юрьевна — старший лаборант кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: myslivtsova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8055-9207>
РИНЦ SPIN-код: 9712-0300

Лила Александр Михайлович — д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
РИНЦ SPIN-код: 7287-8555

Ходус Елена Андреевна — к. м. н., врач-ревматолог, ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация
e-mail: khoduslana@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>
РИНЦ SPIN-код: 3841-8367

Хромова Елена Борисовна — к. б. н., руководитель регистра доноров ГСК ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5415-545X>
РИНЦ SPIN-код: 2651-7030

ABOUT THE AUTHORS

Inessa V. Devald — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate professor of the Department of Therapy IDPP, FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, Russian Federation
e-mail: inessa.devald@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>
RSCI SPIN code: 4835-6725

Kristina Yu. Myslivtsova — Senior laboratory assistant of the Department of Therapy IDPP, FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: myslivtsova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8055-9207>
RSCI SPIN code: 9712-0300

Alexander M. Lila — PhD, Dr. Sci. (Med), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director FSBI V.A. Nasonova RIR, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Rheumatology FSBEI FRE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
RSCI SPIN code: 7287-8555

Elena A. Khodus — PhD, Cand. Sci. (Med), Rheumatologist, Professor Kinzersky Clinic LLC, Chelyabinsk, Russian Federation
e-mail: khoduslana@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>
RSCI SPIN code: 3841-8367

Elena B. Khromova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Head of the donor register Russian research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5415-545X>
RSCI SPIN code: 2651-7030

Список литературы / References

1. Sherbini AA, Gwinnutt JM, Hyrich KL; RAMS Co-Investigators; Verstappen SMM. Rates and predictors of methotrexate-related adverse events in patients with early rheumatoid arthritis: results from a nationwide UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Oct 6;61(10):3930-3938. doi: 10.1093/rheumatology/keab917.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
3. Насонов Е.Л., Лила А.М., Дубинина Т.В., и др. К 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология» Достижения ревматологии в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, et al. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):5-20. (In Russ.)]. doi:10.47360/1995-4484-2022-5-20.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Ревматоидный артрит. Москва: Минздрав России; 2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Rheumatoid arthritis. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_495885/. Ссылка активна на 19.06.2025.
5. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.
6. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM 3rd, Warrington KJ, Matteson EL, Weinshilboum R, Wang L, Myasoedova E. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jul 1;24(1):162. doi: 10.1186/s13075-022-02851-5.
7. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, et al. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication

Study (RAMS). *Arthritis Res Ther*. 2018 Jul 13;20(1):147. doi: 10.1186/s13075-018-1645-5.

8. Floris A, Perra D, Cangemi I, et al. Current smoking predicts inadequate response to methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients naïve to DMARDs: Results from a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 30;100(17):e25481. doi: 10.1097/MD.00000000000025481.

9. de Rotte MCFJ, Pluijm SMF, de Jong PHP, et al. Development and validation of a prognostic multivariable model to predict insufficient clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Dec 10;13(12):e0208534. doi: 10.1371/journal.pone.0208534.

10. Jeiziner C, Allemann SS, Hersberger KE, et al. Is Pharmacogenetic Panel Testing Applicable to Low-Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis? - A Case Report. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2022 May 9;15:465-475. doi: 10.2147/PGPM.S354011.

11. Патент РФ для программы ЭВМ № 2024691240/03.12.24. Девальд И.В., Лила А.М., Хромова Е.Б. Прогноз эффективности метотрексата при ревматоидном артрите по результатам генотипирования пациента. [Patent RF dlya programmy EVM № 2024691240/03.12.24. Devald IV, Lila AM, Hromova EB. Prognoz effektivnosti metotreksata pri revmatoidnom artrite po re-zul'tatam genotipirovaniya pacienta (In Russ.)]. Доступно по <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=76408958>. Ссылка активна на 29.06.2025.

12. Сычёв Д.А. Переход к персонализированной медицине — приоритет научно-технологического развития России. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2017;(1):3-4. [Sychev DA. The transition to personalized medicine is the priority of Russia's scientific and technological development. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2017;(1):3-4. (In Russ.)].

13. Девальд И. В., Ходус Е. А., Мысливцова К. Ю., и др. Влияние полиморфизмов генов АТ1С, АДА, ІТРА, АМРD1 на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(1):4-13. [Devald IV, Khodus EA, Myslitsova KY, et al. Effect of AT1C, ADA, ITPA, and AMPD1 gene polymorphisms on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(1):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2024-1-4-13. EDN: KCZHLK.

14. Девальд И.В., Ходус Е.А., Нохрин Д.Ю., и др. Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (RFC1, MDR1) и GGH на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2023;17(4):28-34. [Devald IV, Hodus EA, Nokhrin DY, et al. Evaluation of the influence of polymorphisms of the transporter genes (RFC1, MDR1) and GGH on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):28-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-28-34.

15. Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б., и др. Ассоциация полиморфизмов генов-транспортеров RFC-1 и MDR1 с терапевтическим ответом на метотрексат у больных ревматоидным артритом. *Вестник Челябинского государственного университета Образование и здравоохранение*. 2022;19(3):5-14. [Devald IV, Khodus EA, Khromova EB, et al. Association of RFC-1 and MDR1 Transporter Gene Polymorphisms with Therapeutic Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2022;19(3):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2409-4102-2022-10301.