



## Фармакогенетическая модель прогнозирования побочных действий метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом

Девальд И. В.<sup>1,6</sup>, Мысливцова К. Ю.<sup>1</sup>, Лила А. М.<sup>2,3</sup>, Ходус Е. А.<sup>4</sup>, Хромова Е. Б.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация

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

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность.** Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям, метотрексат (МТ) применяется для стартовой терапии ревматоидного артрита (РА), под регулярным врачебным и лабораторным контролем с целью предотвращения нежелательных побочных реакций (НПР). Частота НПР МТ достигает 72,9 %, преобладают желудочно-кишечные реакции (20–30 %), гепатотоксичность (10–15 %) и гематологические нарушения (5–10 %). Гепатотоксичность требует длительного мониторинга функции печени по рекомендациям DILIN, а пульмонологические осложнения (1–2 %) — немедленного прекращения терапии. Полиморфизмы генов метаболизма МТ (*ABCB1*, *SLC19A1*, *FPGS*, *GGH*, *ATIC*, *MTHFR*, *DHFR*), изменяя его фармакокинетику и фармакодинамику, определяют индивидуальную переносимость препарата. Фармакогенетическое тестирование позволяет разработать персонализированные подходы к терапии РА, снижая риск отмены МТ и перехода на дорогостоящие биологические препараты.

**Цель.** Разработать фармакогенетическую модель прогнозирования риска развития НПР МТ у пациентов с РА на основе полиморфизмов генов ключевых белков, участвующих в метаболизме фармпрепарата.

**Методы.** В исследование включено 294 пациента с достоверным диагнозом РА, получавшие МТ в режиме монотерапии на протяжении 6 месяцев. Изучались взаимосвязи между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) девяти генов, участвующих в метаболизме и транспорте МТ (*ABCB1*, *ADA*, *AMPD1*, *ATIC*, *FPGS*, *GGH*, *ITPA*, *MTHFR*, *SLC19A1*) и развитием НПР. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов отечественного производства. Комплексный статистический анализ выполнялся методом снижения многофакторной размерности (MDR) с применением 10-кратной перекрёстной проверки, оценки чувствительности и специфичности, а также энтропийного анализа для выявления эпистатических взаимодействий генов.

**Результаты.** НПР зарегистрированы у 82 пациентов (27,9 %), преимущественно гепатотоксичность (17 %). Первичные автоматические модели с участием 1–3 генов показали низкую надёжность, тогда как информационно-ориентированные модели, учитывающие биологическую роль генов, продемонстрировали высокую прогностическую ценность. Оптимальными оказались пятигенная и шестигенная модели, включающие полиморфизмы систем транспорта (*SLC19A1*, *ABCB1*), полиглутамации (*GGH*, *FPGS*) и аденозинового пути (*ATIC*) с максимальной чувствительностью 91,5 % и специфичностью 69,3 %.

**Заключение.** Совместный анализ полиморфизмов генов, участвующих в транспорте и метаболизме МТ, позволяет значительно повысить точность прогноза его переносимости у пациентов с РА. Наибольшую диагностическую значимость показала шестигенная модель, объединяющая гены *SLC19A1*, *ABCB1*, *GGH*, *FPGS* (*rs1544105* и *rs4451422*) и *ATIC*. Разработанное прогностическое правило «если — то» обеспечивает персонализированный подход к терапии и может быть использовано в клинической практике для прогнозирования риска НПР на МТ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; метотрексат; фармакогенетика; однонуклеотидные полиморфизмы; прогностическая модель; нежелательные побочные реакции

**Для цитирования:** Девальд И. В., Мысливцова К. Ю., Лила А. М., Ходус Е. А., Хромова Е. Б. Фармакогенетическая модель прогнозирования побочных действий метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):35–46. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0005>. EDN: HOXDBS.

Поступила: 11.02.2026. В доработанном виде: 12.03.2026. Принята к печати: 05.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

# Pharmacogenetic model for predicting adverse effects of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis

Inessa V. Devald<sup>1,6</sup>, Kristina Yu. Myslivtsova<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>2,3</sup>, Elena A. Khodus<sup>4</sup>,  
Elena B. Khromova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Professor Kinzersky Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

## Abstract

**Background.** According to Russian and European clinical guidelines, methotrexate (MTX) is used for initial therapy of rheumatoid arthritis (RA), under regular medical and laboratory monitoring to prevent adverse reactions (AE). The incidence of AEs in MT reaches 72.9 %, with gastrointestinal reactions (20–30 %), hepatotoxicity (10–15 %), and hematological disorders (5–10 %) predominating. Hepatotoxicity requires long-term monitoring of liver function according to DILIN recommendations, while pulmonary complications (1–2 %) require immediate discontinuation of therapy. Polymorphisms of MT metabolism genes (*ABCB1*, *SLC19A1*, *FPGS*, *GGH*, *ATIC*, *MTHFR*, *DHFR*), by altering its pharmacokinetics and pharmacodynamics, determine individual tolerability of the drug. Pharmacogenetic testing enables the development of personalized approaches to RA therapy, reducing the risk of MT discontinuation and switching to expensive biologics.

**Objective.** To develop a pharmacogenetic model for predicting the risk of developing PD MT in patients with RA based on gene polymorphisms of key proteins involved in methotrexate metabolism.

**Methods.** The study included 294 patients with a confirmed diagnosis of RA who received MT monotherapy for 6 months. The associations between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of nine genes involved in MT metabolism and transport (*ABCB1*, *ADA*, *AMPD1*, *ATIC*, *FPGS*, *GGH*, *ITPA*, *MTHFR*, *SLC19A1*) and the development of PD were studied. Genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR) using domestically produced kits. A comprehensive statistical analysis was performed using multivariate dimensionality reduction (MDR) with 10-fold cross-validation, sensitivity and specificity assessment, and entropy analysis to identify epistatic gene interactions.

**Results.** PDs were recorded in 82 patients (27.9 %), primarily hepatotoxicity (17 %). Primary automated models involving 1–3 genes demonstrated low reliability, while data-driven models considering the biological role of genes demonstrated high predictive value. Five-gene and six-gene models, including polymorphisms of the transport systems (*SLC19A1*, *ABCB1*), polyglutamation (*GGH*, *FPGS*), and adenosine pathway (*ATIC*), proved optimal, with a maximum sensitivity of 91.5 % and specificity of 69.3 %.

**Conclusion.** A combined analysis of gene polymorphisms involved in MT transport and metabolism significantly improves the accuracy of predicting MT tolerance in patients with RA. A six-gene model combining the *SLC19A1*, *ABCB1*, *GGH*, *FPGS* (*rs1544105* и *rs4451422*), and *ATIC* genes demonstrated the greatest diagnostic value. The developed "if — then" predictive rule enables a personalized approach to therapy and can be used in clinical practice to predict the risk of MT-related PD.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; methotrexate; pharmacogenetics; single nucleotide polymorphisms; predictive model; adverse effects

**For citation:** Devald IV, Myslivtsova KYu, Lila AM, Khodus EA, Khromova EB. Pharmacogenetic model for predicting adverse effects of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):35–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0005>. EDN: HOXDBS.

Received: 11.02.2026. Revision received: 12.03.2026. Accepted: 05.05.2026. Published: 30.05.2026.

## Введение / Introduction

Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям, метотрексат (МТ) применяется при стартовой терапии ревматоидного артрита (РА) и, при необходимости, комбинируется с другими базисными и/или симптоматическими противовоспалительными препаратами. Акцентируется внимание на важности регулярного контроля лабораторных показателей, позволяющего избежать нежелательных побочных реакций (НПР) МТ. Переход к биологическим или таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратам

(БПВП) проводится в случае его непереносимости или неэффективности [1–4].

В исследованиях частотность и характер НПР МТ различаются. По данным публикации *Pincus T.* не менее 72,9 % больных сталкивались хотя бы с одним НПР [5]. Желудочно-кишечные реакции (тошнота, рвота, стоматит, воспалительные и эрозивные поражения слизистой) наблюдались у 20–30 % пациентов, что делало их наиболее частым ограничением в терапии. Гепатотоксичность с повышением уровня печёночных ферментов

аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), стеатозом и фиброзом диагностировалась примерно у 10–15 % пациентов. Развитие выраженного фиброза и цирроза печени встречалось значительно реже, но требовало длительного мониторинга функции печени. В этом контексте полезны рекомендации Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), подчёркивающие необходимость исключения других причин поражения печени и постоянного наблюдения за состоянием органа [6]. Гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) наблюдались у 5–10 % больных и требовали регулярного контроля общего анализа крови, а также приёма фолиевой кислоты для снижения риска тяжёлых НПП. Редкие, но опасные пульмонологические осложнения, включая

интерстициальный пневмонит, выявлялись у 1–2 % пациентов, особенно в первые месяцы приёма МТ, и требовали немедленного прекращения терапии и специализированного лечения [5, 7, 8].

В настоящее время отсутствует достоверное и чёткое понимание всех механизмов, лежащих в основе развития НПП МТ. Особое внимание уделяется однонуклеотидным полиморфизмам (single nucleotide polymorphism; SNP) белков, участвующих в метаболизме МТ, которые оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Полиморфизмы, изученные нами ранее и влияющие на исходы терапии МТ, представлены в табл. 1, исследование связи НПП с SNP *DHFR* (*rs70991109*, *rs70991108*) проводится в текущем периоде.

Таблица 1. Ключевые белки метаболизма МТ и кодирующие их SNP  
Table 1. Key proteins of МТ metabolism and their encoding SNPs

Пути воздействия	SNP	Белок	Функция белка
Преобразование МТ	<i>FPGS</i> <i>rs84451422</i> (A>C), <i>rs1544105</i> (C105T)	Folylpolyglutamate synthase, фолилполиглутаматсинтаза	Полиглутамирование МТ
	<i>GGH</i> <i>rs3758149</i> (C-401T)	Gamma-glutamyl hydrolase, гаммаглутамилгидролаза	Деглутамирование МТ
Транспорт МТ	<i>ABCB1</i> ( <i>MDR1</i> *) <i>rs1128503</i> (C1236T), <i>rs2032582</i> (A2677C)	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1, транслоцирующий белок Р-гликопротеин	Транспортёр МТ из клетки
	<i>SLC19A1</i> ( <i>RFC1</i> *) <i>rs1051266</i> (G80A)	Solute carrier family 19 member 1, транспортёр фолатов	Транспортёр МТ в клетку
Фолатный	<i>MTHFR</i> <i>rs1801131</i> (A1298C), <i>rs1801133</i> (C677T)	Methylenetetrahydrofolate reductase, метилентетрагидрофолатредуктаза	Синтез ДНК и метилирование
	<i>DHFR</i> <i>rs70991109</i> (-317AA), <i>rs70991108</i> (19bp del/ins)	Dihydrohydrofolate reductase, дигидрофолатредуктаза	Синтез ДНК (тимидилата) и пуринов
Аденозиновый	<i>ADA</i> <i>rs244076</i> (T>C)	Adenosine deaminase, аденозиндеаминаза	Метаболизм пуринов, поддержание концентрации аденозина в клетке
	<i>AMPD1</i> <i>rs17602729</i> (C34T)	Adenosine monophosphate deaminase, аденозинмонофосфат дезаминаза 1	
	<i>ITPA</i> <i>rs1127354</i> (C94A)	Inosine triphosphatase, инозинтрифосфатаза	
	<i>ATIC</i> <i>rs2372536</i> (C347G)	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase, аминоимидазол карбоксамид рибонуклеотид формилтрансфераза	Синтез пуринов de novo и ключевой фермент синтеза аденозина

Примечание: \* – по старой номенклатуре.

Note: \* – according to the old nomenclature.

Функционально белки, участвующие в метаболизме МТ, можно разделить на группы: транспортёры, ферменты метаболизма, регуляторы пуринового и аденозинового обменов. К транспортёрам относятся *ABCB1*, белок, обеспечивающий выведение МТ из клетки, и *SLC19A1*, ответственный за транспорт

фолатов и МТ внутрь клетки. Полиморфизмы этих генов изменяют как эффективность, так и переносимость препарата. К ферментам, участвующим во внутриклеточном метаболизме МТ, принадлежат: *FPGS*, катализирующий полиглутамирование МТ с присоединением остатков глутамата, что активирует

фармпрепарат, и *GGH*, выполняющий деполиглютамацию путём удаления глутаматных остатков. Их соотношение определяет как продолжительность действия, так и накопление активных форм МТ, оказывая влияние на фармакологический эффект и безопасность терапии. В метаболизме аденозина, обладающего противовоспалительным действием, ключевую роль играет ряд ферментов: 1) аденозиндеаминаза (Adenosine deaminase; ADA), удаляющий аминогруппу и преобразующий аденозин в инозин, что снижает внеклеточный уровень аденозина; 2) аденозинмонофосфат дезаминаза 1 (Adenosine monophosphate deaminase; AMPD1), трансформирующий аденозинмонофосфат (АМФ) в инозинмонофосфат (ИМФ) с высвобождением аммиака; 3) инозинтрифосфатаза (Inosine triphosphatase; ITPA), защищающий клетку от токсичности пуриновых метаболитов путём удаления фосфатной группы, препятствуя накоплению дезоксиаденозинтрифосфата; 4) аминоксидазол карбоксамид рибонуклеотид формилтрансфераза (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase; ATIC), участвующий в синтезе пуринов *de novo* и являющийся ключевым ферментом синтеза аденозина. МТ оказывает опосредованное ингибирующее действие на ферменты аденозинового пути, способствуя накоплению аденозина внутри и вне клетки, реализуя противовоспалительный эффект [9]. Ключевыми ферментами метаболизма фолиевой кислоты, жизненно необходимой для синтеза ДНК, репарации, метилирования и аминокислотного обмена, являются *MTHFR* и *DHFR*. *MTHFR* превращает фолат в активную форму 5-метилтетрагидрофолат, участвующую в конверсии гомоцистеина в метионин, тогда как *DHFR* восстанавливает фолиевую кислоту до тетрагидрофолата, необходимого для функционирования *MTHFR*. МТ непосредственно ингибирует *DHFR* и косвенно снижает активность *MTHFR*, что нарушает синтез ДНК и клеточную пролиферацию, обеспечивая его цитотоксическое действие [10]. Полиморфизмы в генах, кодирующих вышеуказанные белки, изменяют транспорт, метаболическую трансформацию и элиминацию МТ, определяя индивидуальный риск НПР. Учёт этих особенностей позволяет персонализировать терапию, снижая риск отмены препарата из-за непереносимости. Поиски надёжных генетических маркеров ведутся в настоящее время.

## 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 включено 294 пациента с подтверждённым диагнозом РА. Работа выполнена в формате проспективной

когортной модели с набором участников в течение десяти лет. Наблюдение за НПР МТ в режиме монотерапии проводилось в течение 6 месяцев.

НПР МТ оценивались на каждом визите на основании жалоб пациентов, клинического осмотра, включая состояние слизистых оболочек, и лабораторных показателей с использованием шкалы Нараджо для установления причинно-следственной связи. Гепатотоксичность диагностировалась при устойчивом повышении уровней АЛТ и АСТ (коэффициент де Ритиса  $1,33 \pm 0,42$ ) с последующей нормализацией после отмены препарата. Лейкопения устанавливалась при уровне лейкоцитов ниже  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Фармакогенетический анализ направлен на изучение SNP генов, кодирующих метаболизм и транспорт МТ: *ABCB1*, *ADA*, *AMPD1*, *ATIC*, *FPGS*, *GGH*, *ITPA*, *MTHFR*, *SLC19A1*. Эти гены охватывают процессы транспорта МТ внутрь (1 ген) и из клетки (1 ген), полиглутамации (1 ген), деконъюгации (1 ген), а также фолатный (1 ген) и аденозиновый (4 гена) пути, включая *ATIC*, участвующий в синтезе пуринов *de novo*. Отбор SNP проводился на основе данных dbSNP, с подтверждённой ассоциацией с эффективностью и/или НПР МТ в PubMed или PharmGKB. Частота минорного аллеля каждого SNP в популяции составляла не менее 5 %. В Российской Федерации ранее не проводились исследования данных SNP в контексте лечения РА МТ. Кандидатный подход позволил отобрать 12 SNP 9 генов: по одному SNP для 6 генов и по два для трёх генов. Экстракция геномной ДНК из образцов периферической венозной крови проводилась с применением коммерческого набора «Protrans DNA Box 500» (Германия). Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для анализа 10 однонуклеотидных полиморфизмов — *SLC19A1 rs1051266 (G80A)*, *ABCB1 rs1128503 (C1236T)* и *rs2032582 (A2677C)*, *GGH rs3758149 (C-401T)*, *FPGS rs84451422 (A>C)* и *rs1544105 (C105T)*, *ATIC rs2372536 (C347G)*, *ADA rs244076 (T>C)*, *AMPD1 rs17602729 (C34T)*, *ITPA rs1127354 (C94A)*, — разработаны праймеры отечественного производства ООО «ТестГен». Для полиморфизмов *MTHFR rs1801131 (A1298C)* и *rs1801133 (C677T)* использовались доступные коммерческие реактивы. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом FLASH-анализа по конечной точке на амплификаторах QuantStudio (Applied Biosystems). Обработка и интерпретация результатов проводились с использованием программного обеспечения QuantStudio Design and Analysis Software (версия 1.5.2).

Статистический анализ для выявления сложных комплементарных связей генов, с учётом возможных их неаддитивных взаимодействий и прогнозирования риска НПР, проводили с помощью техники снижения многофакторной размерности

(Multifactor Dimensionality Reduction; MDR) с получением решающих правил вида «если — то». При этом использовали алгоритм всестороннего поиска лучших моделей, а также опирались на графы энтропии, построенные на основе информационного анализа. Диагностическую эффективность полученных моделей оценивали по показателям чувствительности и специфичности, надёжность — по результатам 10-кратной перекрёстной проверки, а статистическую значимость — по критерию хи-квадрат. Расчёты и графические построения выполнены в пакете *mdr* (version 3.0.2).

## Результаты / Results

НПР зарегистрированы у 82 пациентов (27,89 % от 294 участников). У некоторых пациентов наблюдалось сочетание нескольких НПР. Частота НПР была выше у неответчиков на терапию МТ: (n=51; 17,3 %) по сравнению с ответчиками (n=31; 10,5 %). Выделены три основные категории НПР: гепатотоксичность (n=50; 17,0 %), реакции со стороны ЖКТ (n=29; 9,9 %), включая тошноту и рвоту (n=26; 8,8 %) и стоматит (n=3; 1 %) пациента, а также лейкопения (n=3; 1 %). Сочетание гепатотоксичности и стоматита отмечено у двух пациентов.

В ходе первого этапа фармакогенетического анализа изучали частоты SNP отобранных генов в связи с возникновением НПР на МТ. Установлено, что генотип *TT* полиморфизма *rs1801133* гена

*MTHFR* значимо чаще наблюдался у пациентов с НПР: 13,4 % (11 случаев) против 6,1 % (13 случаев) в группе без НПР ( $p=0,041$ , отношение шансов (ОШ) = 2,37, 95 % доверительный интервал (ДИ) [1,02; 5,54]). Для различных типов НПР, таких как гепатотоксичность, нарушения со стороны ЖКТ и гематологические изменения значимых корреляций с SNP не выявлено. Анализ комбинаций аллелей показал, что их частота варьировала от 0,0099 до 0,0569 в группе без НПР и от 0,0089 до 0,0349 в группе с НПР. Эти данные не позволили выделить надёжный маркер для прогнозирования НПР терапии, поэтому исследована корреляция сочетания SNP с НПР МТ и сгенерированы модели прогноза [11].

Построение фармакогенетических моделей прогнозирования НПР требует отбора маркеров, обеспечивающих высокую точность при минимальном числе переменных. Эффективность модели определяется её способностью точно прогнозировать исходы на разных выборках из генеральной совокупности. Оптимизация достигается использованием ограниченного набора предикторов с сохранением высокой прогностической силы. Для выявления генов и их взаимодействий, влияющих на риск НПР МТ у пациентов с РА, применялся метод MDR. Процесс построения модели включал последовательные этапы отбора генетических факторов с оценкой их вклада в развитие НПР.

Таблица 2. Характеристика моделей прогноза НПР на терапию по результатам автоматизированного MDR-анализа (n<sub>НПР</sub> = 82, n<sub>группа сравнения</sub> = 212)  
Table 2. Characteristics of models for predicting AEs response to therapy based on the results of automated MDR analysis (n<sub>AEs</sub> = 82, n<sub>comparison group</sub> = 212)

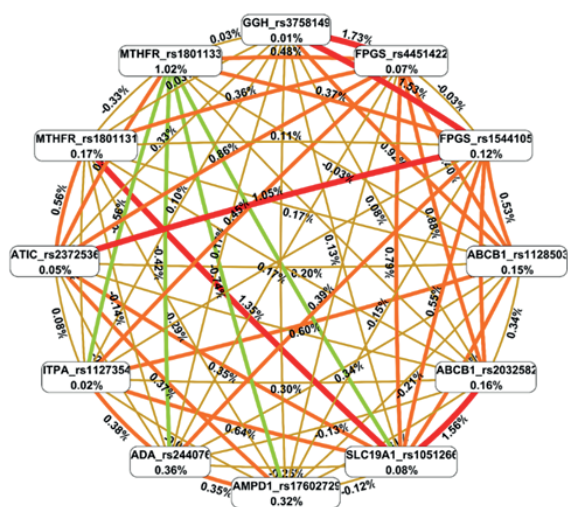
Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	Отношение шансов [95 % ДИ]	Значимость модели	Надёжность модели в перекрёстной проверке
<b>Модели автоматического построения при всестороннем поиске</b>				
<i>MTHFR</i> rs1801133	52,4 [41,7; 63,0] 55,2 [48,5; 61,8] 53,8	1,36 [0,81; 2,26]	$\chi^2_{(1)} = 1,38$ $p = 0,240$	6 / 10
<i>FPGS</i> rs1544105 + <i>GGH</i> rs3758149	72,0 [61,6; 80,8] 44,3 [24,3; 36,6] 58,2	2,04 [1,18; 3,55]	$\chi^2_{(1)} = 6,55$ $p = 0,011$	3 / 10
<i>ABCB1</i> rs2032582 + <i>MTHFR</i> rs1801133 + <i>FPGS</i> rs4451422	69,5 [59,0; 78,7] 59,0 [52,3; 65,4] 64,2	3,28 [1,90; 5,64]	$\chi^2_{(1)} = 19,18$ $p < 0,001$	2 / 10

**Автоматизированный анализ** стал первым этапом поиска оптимальных фармакогенетических моделей, охватывающих от одного до трёх генов, с применением алгоритма всестороннего перебора, без учёта биохимических ролей белков, кодируемых изучаемыми полиморфизмами. В результате были выделены три лучшие модели, включающие

соответственно один, два и три гена: *MTHFR* rs1801133; *FPGS* rs1544105 + *GGH* rs3758149; *ABCB1* rs2032582 + *MTHFR* rs1801133 + *FPGS* rs4451422 (табл. 2). Анализ данных выявил, что ни одна из этих моделей не подходит для диагностического применения: они характеризовались низкой поддержкой в перекрёстной проверке (2/10, 3/10,

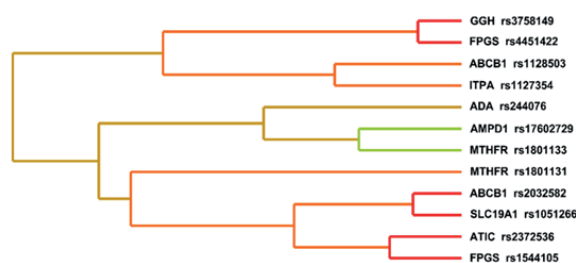
6/10, соответственно), что свидетельствует о недостаточной надёжности, а также имели ограниченную диагностическую эффективность, не превышающую 64 %. Кроме того, простая модель, основанная на полиморфизме гена *MTHFR rs1801133*, не достигла статистической значимости ( $p < 0,24$ ). Следует отметить, что три из пяти полиморфизмов, вошедших в модели автоматического отбора, связаны с системой полиглутамации (*GGH rs3758149*, *FPGS rs1544105* и *rs4451422*) и будут включены в модели, созданные на основе информационного поиска на следующем этапе анализа.

На втором этапе был проведён **информационный анализ**, учитывающий биохимическую функцию белков, кодируемых исследуемыми генами. Для повышения качества прогностических моделей построен граф, иллюстрирующий вклад генов в развитие НПР, основанный на информационном анализе с использованием энтропии Шеннона. Эта мера неопределённости позволила определить информационный выигрыш как разницу между вероятностными распределениями системы с учётом и без учёта отдельных генетических элементов. Граф представлен вершинами (гены) и рёбрами (их взаимодействия), при этом значения информационного выигрыша в процентах отражают вклад как отдельных генов, так и их парных взаимодействий в общую энтропию. Толщина рёбер соответствует величине выигрыша, а цвет визуализирует характер взаимодействия: оранжевый и красный — синергетическое, неаддитивное (эпистатическое), усиливающее эффект генов взаимодействие; зелёный и синий — аддитивное взаимодействие с избыточной информацией; коричневый цвет свидетельствует о слабом или независимом влиянии (рис. 1).



**Рис. 1.** Граф энтропии для вклада генов и их взаимодействий в риск НПР на терапию МТ  
**Fig. 1.** Entropy graph for the contribution of genes and their interactions to the risk of AEs on MT therapy

Преобладание оранжевого и красного оттенков на круговом графе свидетельствует о доминировании неаддитивных эпистатических взаимодействий генов. Избыточность проявлялась слабо и была ограничена взаимодействиями с геном *MTHFR rs1801133* (зелёные рёбра). Вклад отдельных полиморфизмов в риск НПР был минимален (от 0,01 % для *GGH rs3758149* до 1,02 % для *MTHFR rs1801133*), тогда как влияние взаимодействий генов было значительно выше, достигая 1,73 %. Максимальные взаимодействия касались как транспортной системы (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582*) 1,56 %, так и системы полиглутамации (*GGH rs3758149* + *FPGS rs1544105*) 1,53 %, (*GGH rs3758149* + *FPGS rs4451422*) 1,73 %, что подтверждается также короткими ветвями на дендрограмме (рис. 2).

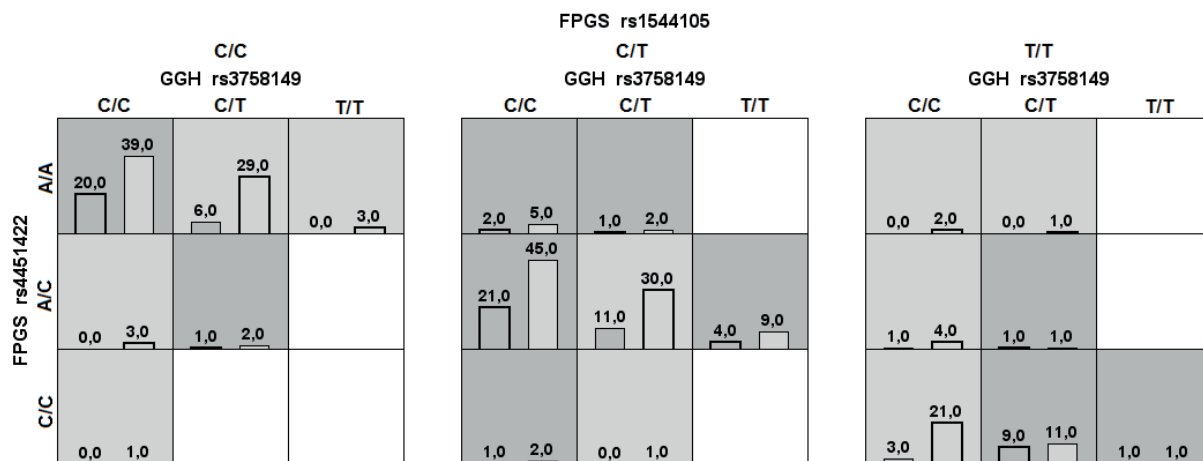


**Рис. 2.** Дендрограмма сходства для вклада генов и их взаимодействий в риск НПР на терапию МТ  
**Fig. 2.** Dendrogram of similarity for the contribution of genes and their interactions to the risk of AEs on MT therapy

В прогностических моделях для НПР МТ гены системы полиглутамации проявили значимость за счёт сильных взаимодействий, что диктует необходимость их включения во все модели. Следует подчеркнуть, что при моделировании неэффективности терапии данные гены также были активны, однако соответствующая модель уступила итоговой, в которую вошли гены, отвечающие за аденозиновый и фолатный метаболические пути, а также внутриклеточный транспорт метотрексата.

Первая модель, основанная на информационном анализе, включающая три гена системы полиглутамации (*FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149*), продемонстрировала максимальные неблагоприятные эффекты у носителей генотипа СТ полиморфизма *FPGS rs1544105*, за исключением гетерозигот по *GGH rs3758149* и *FPGS rs4451422* (рис. 3). Повышенный риск наблюдался также у носителей комбинации предковых аллелей всех трёх генов (отмечено тёмно-серой ячейкой в верхнем левом углу рисунка).

Модель с высокой надёжностью (10/10), высокой значимостью ( $p=0,003$ ) и хорошей чувствительностью (74,7 %) обладала низкой специфичностью (44,8 %), поэтому число полиморфизмов было расширено до 5 и 6.



**Рис. 3.** Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для трёхгенной модели полиглутамации

Столбцы слева — количество пациентов с НПР, столбцы справа — количество пациентов без НПР; темно-серые ячейки — комбинации повышенного риска, светло-серые — пониженного риска, белые — сочетание комбинаций генотипов отсутствует

**Fig. 3.** Column charts of the number of patients in cells of genotype combinations for the three-gene polyglutamate model

Columns on the left are the number of patients with AEs, columns on the right are the number of patients without AEs; dark gray cells are combinations of increased risk, light gray are combinations of decreased risk, white cells are no combination of genotypes

Пятигенная модель, объединяющая системы транспорта и полиглутамации (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582* + *FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149*) сохранила статистическую значимость ( $p < 0,001$ ) и воспроизводимость

в перекрёстной проверке (10/10), продемонстрировала более высокую чувствительность (79,3 %) и специфичность (63,2 %), в сравнении с моделью полиглутамации (табл. 3).

**Таблица 3.** Характеристика моделей прогноза НПР на терапию по результатам информационного MDR-анализа ( $n_{\text{НПР}} = 82$ ,  $n_{\text{группа сравнения}} = 212$ )  
**Table 3.** Characteristics of models for predicting AEs for therapy based on the results of MDR information analysis ( $n_{\text{AEs}} = 82$ ,  $n_{\text{comparison group}} = 212$ )

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	Отношение шансов [95 % ДИ]	Значимость модели	Надёжность модели в кросс-проверке
<b>Модель полиглутамации</b>				
<i>FPGS rs4451422</i> + <i>FPGS rs1544105</i> + <i>GGH rs3758149</i>	74,4 [64,2; 82,9] 44,8 [38,2; 51,5] 59,6	2,36 [1,34; 4,15]	$\chi^2_{(1)} = 9,13$ $p = 0,003$	10 / 10
<b>Пятигенная модель (транспорт и полиглутамация)</b>				
<i>SLC19A1 rs1051266</i> + <i>ABCB1 rs2032582</i> + <i>FPGS rs4451422</i> + <i>FPGS rs1544105</i> + <i>GGH rs3758149</i>	79,3 [69,6; 86,9] 63,2 [56,6; 69,5] 71,2	6,57 [3,60; 12,00]	$\chi^2_{(1)} = 42,70$ $p < 0,001$	10 / 10
<b>Шестигенная модель (транспорт, полиглутамация, аденозиновый путь)</b>				
<i>SLC19A1 rs1051266</i> + <i>ABCB1 rs2032582</i> + <i>FPGS rs4451422</i> + <i>FPGS rs1544105</i> + <i>GGH rs3758149</i> + <i>ATIC rs2372536</i>	91,5 [84,0; 96,1] 69,3 [62,9; 75,3] 80,4	24,23 [10,59; 55,45]	$\chi^2_{(1)} = 87,64$ $p < 0,001$	10 / 10

Расширенная шестигенная модель, дополненная геном *ATIC rs2372536*, сохранила высокую степень достоверности ( $p < 0,001$ ) и надёжности (10/10) с качественными показателями диагностической эффективности (80,4 %) и особенно высокой чувствительностью — 91,5 % (табл. 2). Круговой граф отражает взаимодействие генов *ATIC* и *FPGS* (*rs4451422*–0,86 % и *rs1544105*–1,05 %) (рис. 1), а дендрограмма помещает аллель *ATIC* в число трёх пар с наибольшим взаимным синергетическим эффектом (короткие ветви красного цвета, см. рис. 2).

Таким образом, с применением метода MDR исследован вклад 12 аллельных полиморфизмов 9 генов в риск развития НПП МТ при лечении РА. Наибольшую диагностическую ценность продемонстрировали две модели, объединяющие гены системы транспорта (*SLC19A1 rs1051266*, *ABCB1 rs2032582*), полиглутамации (*GGH rs3758149*, *FPGS rs4451422*, *rs1544105*) и *ATIC rs2372536* в шестигенной модели. Модели отличает высокая статистическая значимость ( $p < 0,001$ ), надёжность в перекрёстной проверке и чувствительность/специфичность 79,3 и 91,5 % / 63,2 и 69,3 % соответственно. Правило «если — то» («if — then») данных моделей открывает возможности прогнозирования риска НПП МТ и внедрения в клиническую практику. Предполагается, что результаты могут быть экстраполированы на терапию метотрексатом недифференцированных артритов. Шестигенная модель запатентована, готова для практического применения [12].

## Обсуждение / Discussion

В Российской Федерации направление, связанное с переходом к персонализированной медицине, развитию высокотехнологичных методов здравоохранения и средств здоровья-сбережения, включая рациональное применение лекарственных препаратов, признано приоритетным [13]. Эти цели касаются терапии РА как наиболее распространённого и социально значимого заболевания в ревматологии. Первоочередным является изучение предикторов терапевтического ответа на МТ как препарата первой линии лечения этого заболевания. Прогнозирование его неэффективности и НПП предопределяет выбор в пользу других БПВП. Эффективность терапии МТ частично отражают клинические маркёры, но для риска развития НПП их значимость низкая [14]. Фармакогенетические исследования предопределения непереносимости МТ обладают наибольшей прогностической ценностью, что продемонстрировано в наших ранних работах [15–17].

Осознание сложности патогенетических процессов НПП стимулировало дальнейшее исследо-

вание и генерирование программы ЭВМ для фармакогенетического тестирования в клинической практике. Для этих целей определён список ключевых генетических маркеров, влияющих на развитие НПП МТ и разработана и валидирована отечественная тест-система компанией ООО «ТестГен».

Основой практической модели явились фармакогенетические модели, учитывающие совместное влияние генов на побочные действия МТ. Модели с включением генов, кодирующие ферменты транспорта, конъюгации/деконъюгации и аденозинный пути действия МТ, проявили наибольшую статистическую значимость. Пятигенная модель, объединяющая системы транспорта и полиглутамации (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582* + *FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149*) отражает биологические механизмы метаболизма метотрексата: ограничение поступления препарата в клетку и нарушение его преобразования в активные формы. Влияние полиморфизма аденозинового пути на развитие НПП МТ отражено в шестигенной модели (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582* + *FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149* + *ATIC rs2372536*). Таким образом, НПП МТ определяются аллельными вариантами генов, кодирующих весь процесс метаболизма МТ.

Графические представления итоговых моделей, с включением 5 и 6 генов, иллюстрируют характер их взаимодействий (рис. 4). Среди генов транспортной системы наблюдается сильное взаимодействие между *SLC19A1* и *ABCB1*. В системе полиглутамации полиморфизм *GGH* взаимодействует с обоими вариантами *FPGS*, межпарные связи внутри *FPGS* отсутствуют. Неаддитивное эпистатическое взаимодействие проявляют аллели *ATIC* (аденозиновый путь) с обоими вариантами *FPGS* (система глутамации) и *SLC19A1* (транспортная система). Межсистемные связи генов транспорта и полиглутамации в целом слабее — примерно вдвое — по сравнению с внутрисистемными, что предполагает существование двух относительно независимых компонентов прогностической модели. Каждый из компонентов выявляет лишь часть пациентов из группы риска, а их совместное включение в модель позволяет достичь высокой диагностической эффективности.

Практическая реализация работы возможна с помощью программы ЭВМ «Прогноз побочных действий метотрексата при ревматоидном артрите по результатам генотипирования пациента». Поскольку данные получены на когорте европейской популяции, высока вероятность воспроизведения результатов в большинстве регионов Российской Федерации [12].

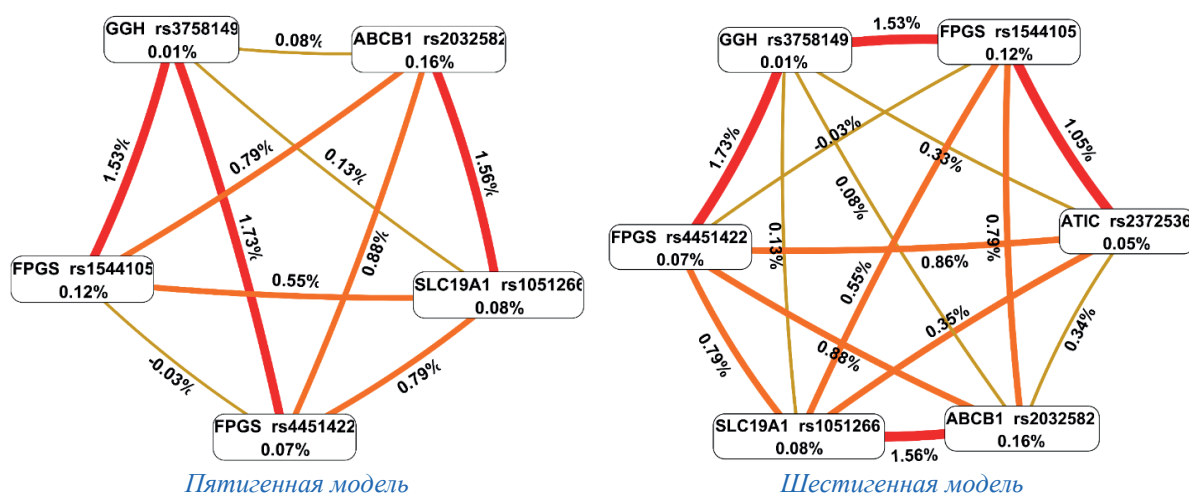


Рис. 4. Граф энтропии для итоговых моделей взаимодействия генов в риск НПП на терапию. Метод построения графов — алгоритм Фрехтермана-Рейнгольда

Fig. 4. Entropy graph for the final models of gene interactions in the risk of treatment-related AEs. The graph construction method is the Fruchterman-Reinhold algorithm

### Заключение / Conclusion

Информативность совокупного анализа фармакогенетических маркеров для прогноза переносимости терапии МТ у пациентов с РА превосходит предсказательную силу отдельных аллельных вариантов. Диагностическая эффективность моделей, основанных на биологических данных роли белков, кодируемых изучаемыми генами, превышает автоматические модели. Разработаны две генетические модели прогнозирования переносимости

МТ, в основе которых лежат полиморфизмы, кодирующие транспорт и конъюгацию МТ. Наибольшей диагностической значимостью обладает модель «*SLC19A1 rs1051266 + ABCB1 rs2032582 + GGH rs3758149 + FPGS rs1544105 + FPGS rs4451422 + ATIC rs2372536*» с чувствительностью 91,5 % и специфичностью 69,3 %. В клинической практике предлагается применять модель в виде формального правила вида «если — то» для прогнозирования развития НПП МТ.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и 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 interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Authors' participation

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

#### Financing

The study had no sponsorship. The authors bear full responsibility for submitting the final version of the manuscript for publication.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Девальд Инесса Валерьевна** — д. м. н., профессор кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Российская Федерация

**e-mail:** inessa.devald@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-8657-7035  
РИНЦ SPIN-код: 4835-6725

**Мысливцова Кристина Юрьевна** — старший лаборант кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** myslivtsova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-8055-9207  
РИНЦ SPIN-код: 9712-0300

**Лила Александр Михайлович** — д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: 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: 0000-0001-5520-9635  
РИНЦ SPIN-код: 3841-8367

**Хромова Елена Борисовна** — к. б. н., руководитель регистра доноров ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-5415-545X  
РИНЦ SPIN-код: 2651-7030

## Литература / References

1. 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/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_495885/). Ссылка активна на 28.01.2025.

## ABOUT THE AUTHORS

**Inessa V. Devald** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology, and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**e-mail:** inessa.devald@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-8657-7035  
RSCI SPIN-code: 4835-6725

**Kristina Yu. Myslivtsova** — Senior laboratory assistant of the Department of Therapy Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** myslivtsova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-8055-9207  
RSCI SPIN-code: 9712-0300

**Alexander M. Lila** — Dr. Sci. (Med), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director Nasonova Rheumatology Research Institute; Head of the Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-6068-3080  
RSCI SPIN-code: 7287-8555

**Elena A. Khodus** — Cand. Sci. (Med), Rheumatologist, Professor Kinzersky Clinic LLC, Chelyabinsk, Russian Federation

**e-mail:** khoduslana@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-5520-9635  
RSCI SPIN-code: 3841-8367

**Elena B. Khromova** — Cand. Sci. (Biology), Head of the donor register Chelyabinsk State University, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-5415-545X  
RSCI SPIN-code: 2651-7030

2. Smolen JS, Aletaha D, Johannes WJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):631-637. DOI: 10.1136/ard.2009.123919.

3. 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.
- Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Олюнин Ю.А., и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):435-449. Doi: 10.47360/1995-4484-2023-435-449 [Nasonov E.L., Amirjanova V.N., Olyunin Y.A., et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):435-449. (In Russ.)].
  - Pincus T, Furer V, Sokka T. Underestimation of the efficacy, effectiveness, tolerability, and safety of weekly low-dose methotrexate in information presented to physicians and patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S68-79.
  - García DS, Saturansky EI, Poncino D, et al. Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?. *Ann Hepatol.* 2019 Sep-Oct;18(5):765-769. doi: 10.1016/j.aohp.2019.01.011.
  - Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S95-101.
  - El Masri H, Hollingworth SA, van Driel M, et al. Real-world questions and concerns about disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): a retrospective analysis of questions to a medicine call center. *BMC Rheumatol.* 2020 Jun 16;4:27. doi: 10.1186/s41927-020-00126-7.
  - Девальд И.В., Мысливцова К.Ю., Ли́ла А.М., и др. Фармакогенетическая модель прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2025;(2):30-39. doi: 10.37489/2588-0527-2025-2-30-39. EDN: OEWJGS [Devald I.V., Myslivtsova K.Yu., Lila A.M., et al. Pharmacogenetic model for predicting therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2025;(2):30-39. (In Russ.)].
  - Jeiziner C, Allemann SS, Hersberger KE, et al. Is Pharmacogenetic Panel Testing Applicable to Low-Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis? - A Case Report. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022 May 9;15:465-475. doi: 10.2147/PGPM.S354011.
  - Девальд И. В. Ревматоидный артрит: стратегия персонификации терапии метотрексатом на основе клинико-фармакогенетических маркеров: дис. д-ра мед. наук: 14.00.06 / Девальд Инесса Валерьевна. - Москва: 2025. 250 с. - URL: [https://rheumatolog.su/media/media/2024/07/01/polnyj\\_tekst\\_dissertatsii.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2024/07/01/polnyj_tekst_dissertatsii.pdf) (дата обращения: 11.02.2026). [Dewald I. V. Rheumatoid arthritis: a strategy for personalizing methotrexate therapy based on clinical and pharmacogenetic markers: Dis. of Doctor of Medicine: 14.00.06 / Dewald Inessa Valerievna. - Moscow: 2025. 250 p.]
  - Патент РФ для программы ЭВМ No RU 2024690733 /03.12.24. Девальд ИВ, Ли́ла АМ, Мысливцова КЮ. Прогноз побочных действий метотрексата при ревматоидном артрите по результатам генотипирования пациента [Russian Federation Patent for Computer Program No. RU 2024690733 / 03.12.24. Dewald IV, Lila AM, Myslivtsova KY. Prediction of Side Effects of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Based on Patient Genotyping Results. (In Russ.)]. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=76407070>. Ссылка активна на 28.01.2025.
  - Сычев Д.А. Прикладная фармакогенетика: Монография. - М., Тверь: ООО "Издательство "Триада"; 2021. 496 с. ISBN: 978-5-94789-982-5 EDN: PXWCTD [Sychev D.A. Applied Pharmacogenetics: Monograph. - M., Tver: ООО "Izdatelstvo" Triada "; 2021. 496 p. ISBN: 978-5-94789-982-5 EDN: PXWCTD].
  - Ходус ЕА, Девальд ИВ, Мысливцова КЮ, Игнатова ГЛ. Клинико-лабораторные маркеры эффективности метотрексата при ревматоидном артрите. *Непрерывное медицинское образование и наука.* 2024;19(2):10-7 [Khodus EA, Dewald IV, Myslivtsova KYu, Ignatova GL. Clinical and laboratory markers of the effectiveness of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Continuous medical education and science.* 2024;19(2):10-7 (In Russ.)] DOI: 10.24412/2412-5741-2024-2-10-17 EDN: NSFNMH.
  - Девальд И.В., Ходус Е.А., Мысливцова К.Ю., и др. Влияние полиморфизмов генов АТ1С, АДА, ИТРА, АМРD1 на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2024;(1):4-13. doi: 10.37489/2588-0527-2024-1-4-13. EDN: KCZHLK [Devald I.V., Khodus E.A., Myslivtsova K.Yu., et al. Effect of АТ1С, АДА, ИТРА, and АМРD1 gene polymorphisms on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2024;(1):4-13. (In Russ.)].
  - Девальд И.В., Ходус Е.А., Мысливцова К.Ю., Игнатова Г.Л. Мультифакторное влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на эффективность и токсичность метотрексата при

ревматоидном артрите. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2022;(4):46-55 [Devald I.V., Khodus E.A., Mislivtsova K.Yu., Ignatova G.L. Multifactorial influence of polymorphisms of folate cycle genes on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Yuzhno-Uralskii meditsinskii zhurnal*. 2022;(4):46-55 (In Russ.)]. EDN: TVFGTV.

17. Девальд И.В., Ходус Е.А., Мысливцова К.Ю., и др. Полиморфизмы генов метаболизма мето-

трексата – как предикторы его гепатотоксичности при ревматоидном артрите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):106-111. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-106-111 [Devald I.V., Khodus E.A., Mislivtsova K.Yu., et al. Polymorphisms of methotrexate metabolism genes – as predictors of its hepatotoxicity in rheumatoid arthritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):106-111. (In Russ.)].