

Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом

Крылов М.Ю., Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Прогнозировать ответ на терапию метотрексатом (MT) при ревматоидном артрите (РА) можно на основании некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, участвующих в метаболизме фолатов. Одним из таких ОНП является полиморфизм rs1801394 (A66G) гена редуктазы метионин синтазы (MTRR). Нами была изучена ассоциация этого полиморфизма с клиническими характеристиками больных РА после 6 мес терапии MT. Ранее отечественных исследований связи между ответом на терапию MT и полиморфизмом rs1801394 не проводилось.

Цель настоящей работы — изучение возможной ассоциации полиморфизма rs1801394 с клиническими характеристиками пациентов с РА после 6 мес терапии MT.

Пациенты и методы. В исследование включено 60 пациентов с РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (2010) и постоянно получавших MT в дозе ≥ 20 мг/нед. На основании критериев EULAR пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ($n=30$) с хорошим ($DAS28 > 1,2$) и 2-я группа ($n=30$) с неудовлетворительным ($DAS28 < 1,2$) ответом на терапию MT. Генотипирование полиморфизма rs1801394 проводили методом аллельной дискриминации с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Распределение частот генотипов A66G полиморфизма в обеих группах было сходным, однако во 2-й группе с неудовлетворительным ответом наблюдалась тенденция к более высокой частоте мутантного генотипа GG ($p=0,067$). Обнаружена связь полиморфизма A66G с полом и длительностью заболевания. В 1-й группе генотип AG чаще выявлялся у мужчин, чем у женщин ($p=0,017$). Во 2-й группе генотип AG также чаще встречался у мужчин ($p=0,075$). Кроме того, в этой группе носители аллеля G (генотипы AG и GG) имели большую длительность заболевания, чем носители генотипа AA ($p=0,003$ и $p=0,005$ соответственно).

Заключение. В настоящем исследовании установлена связь изученного полиморфизма rs1801394 гена MTRR с гендерной принадлежностью и длительностью заболевания РА.

Ключевые слова: метотрексат; ген MTRR; полиморфизм A66G; DAS28; ревматоидный артрит.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ. Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2021;15(3):15–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19

Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis

Krylov M. Yu., Gridneva G. I., Muravyev Yu. V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Clinical response to methotrexate (MT) therapy in rheumatoid arthritis (RA) can be predicted on the basis of some single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes, involved in folate metabolism. One of these SNPs is the rs1801394 (A66G) polymorphism of the methionine synthase reductase gene (MTRR). We investigated the association of this polymorphism with the clinical characteristics of RA patients after 6 months of MT therapy. Studies of the relationship between the response to MT therapy and the rs1801394 polymorphism have not been carried out in Russia previously.

Objective: to study the possible association of the rs1801394 polymorphism with the clinical characteristics of patients with RA after 6 months of MT therapy.

Patients and methods. The study included 60 patients with RA who met the ACR / EULAR criteria (2010) and received ≥ 20 mg MT per week continuously. Based on the EULAR criteria, patients were divided into two groups: group 1 ($n=30$) with a good ($DAS28 > 1.2$) and group 2 ($n=30$) with an unsatisfactory ($DAS28 < 1.2$) response to MT therapy. Genotyping of the rs1801394 polymorphism was performed by allelic discrimination using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The frequency distribution of the A66G polymorphism genotypes in both groups was similar, however, in the 2nd group with an unsatisfactory response, there was a tendency towards a higher frequency of the mutant GG genotype ($p=0.067$). An association of the A66G polymorphism with gender and disease duration was found. In group 1, the AG genotype was more often detected in men than in women ($p=0.017$). In group 2, the AG genotype was also more common in men ($p=0.075$). In addition, in this group, carriers of the G allele (genotypes AG and GG) had a longer duration of the disease than carriers of the AA genotype ($p=0.003$ and $p=0.005$, respectively).

Conclusion. In the present study, the relationship of the studied polymorphism rs1801394 of the *MTRR* gene with gender and duration of RA disease was established.

Key words: methotrexate; *MTRR* gene; polymorphism A66G; DAS28; rheumatoid arthritis.

Contact: Mikhail Yuryevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Gridneva GI, Muravyev YuV. Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):15–19.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19

Метотрексат (МТ) – один из наиболее часто назначаемых базисных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артрите (РА) [1, 2]. Однако, как показали многочисленные исследования, у некоторых больных (30–40%) лечение МТ неэффективно, кроме того, часть пациентов прекращает прием МТ из-за нежелательных реакций. Все это вызывает необходимость поиска биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффект терапии МТ [3–5]. В настоящее время проведено около 70 исследований полиморфизмов генов-кандидатов, участвующих в фолатном пути метаболизма МТ. Изучены полиморфизмы генов, которые вовлечены в транспорт МТ, генерацию его активных метаболитов, включая полиглутаматы, фолатный и углеродный метаболизм, синтез пуринов или биосинтетический путь аденозина. Однако воспроизводимой ассоциации эффекта МТ с помощью полиморфизмов изученных генов-кандидатов до сих пор не получено [6, 7]. В недавно опубликованной работе R. Lopez-Rodriguez и соавт. [8] было изучено 25 наиболее возможных генетических биомаркеров, связанных с ответом на МТ. При этом только в случае полиморфизма rs1801394 в гене *MTRR* была подтверждена ассоциация с терапевтическим ответом на МТ.

Ген *MTRR* расположен на хромосоме 5p15.3 и кодирует фермент редуктазу метионин синтазы, участвующую в восстановительной регенерации витамина В₁₂. Этот кофактор необходим для поддержания фермента в функциональном состоянии [9]. В других исследованиях были представлены прямые доказательства связи полиморфизма rs1801394 гена *MTRR* с ответом на терапию МТ у пациентов с РА [10–12] и ювенильным идиопатическим артритом [13, 14]. Полиморфизм rs1801394 (A66G) гена *MTRR* идентифицирован в европейской популяции, в которой частота минорного аллеля G составляла 36%. В данной популяции генотип GG был ассоциирован с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме по сравнению с генотипом AG [15]. В отечественной литературе нет исследований, посвященных выявлению связи между полиморфизмом rs1801394 гена *MTRR* и ответом на терапию МТ у больных РА.

Цель настоящей работы – изучение ассоциации полиморфизма rs1801394 гена *MTRR* с характеристиками больных РА, в течение 6 мес получавших терапию МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 60 больных (44 женщины и 16 мужчин, возраст 18 лет и старше) с ревматоидным артритом (РА), соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [16]. Все больные наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в течение 6 мес и получали МТ в постоянной дозе ≥ 20 мг/нед [17]. Отбор больных носил случайный характер.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №23 от 20.09.2018 г.). Все больные дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения: длительность РА ≥ 1 год; постоянная доза МТ.

Критерии исключения: выраженное нарушение функции печени, почек, сердца; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов; введение других препаратов.

Активность заболевания определяли по индексу DAS28-СРБ: низкой активностью считали значение $\leq 3,2$, высокой – $> 5,1$ [18]. Эффективность терапии МТ в течение 6 мес оценивали на основании динамики индекса DAS28-СРБ согласно критериям ответа EULAR (Δ DAS28). Ранее данные больные были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от наличия или отсутствия эффекта МТ [17].

Генетический анализ. ДНК выделяли из замороженных образцов венозной крови пациентов с помощью коммерческого набора «ГС-генетика» («ДНК-Технология», Россия). Для генотипирования полиморфизма rs1801394 (A66G) гена *MTRR* использовали коммерческий набор компании «Синтол» (Россия). Полиморфизм A66G изучали с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, США). Клинические фенотипы представлены как дихотомические переменные. При нормальных распределениях применяли дисперсионный анализ ANOVA post hoc или t-тест Стьюдента, результаты представлены в виде средних и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). При малых значениях вариабельностей использовали двусторонний критерий Фишера. Различия в распределении частот генотипов между группами больных оценивали с помощью 2i2 таблицы сопряжения с применением критерия χ^2 . Корреляционный анализ между клиническими характеристиками и полиморфизмом *MTRR* был проведен с помощью непараметрического метода Спирмена. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов составлял $51,9 \pm 13,1$ (мин. 39, макс. 62) года. Большинство пациентов (73%) были женщины, соотношение женщины/мужчины в общей группе равнялось 3:1 (44/16). Средняя длительность РА достигала $37,0$ [17,0; 68,5] мес. Активность заболевания по DAS28-СРБ на момент начала исследования и через 6 мес наблюдения составляла соответственно $5,3 \pm 1,0$ (мин. 4,7, макс. 6,1) и $3,8 \pm 1,8$ (мин. 2,1, макс. 5,5) балла, Δ DAS28-СРБ – $1,5 \pm 1,8$ балла.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных 1-й и 2-й групп через 6 мес терапии МТ
Table 1. Clinical characteristics of patients in groups 1 and group 2 after 6 months of MT therapy

Характеристика	1-я группа n=30)	2-я группа (n=30)	p
Возраст, годы	49,0±14,0	54,8±11,7	0,108
Длительность РА на момент начала терапии МТ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили	37,0 [17,0; 68,5]	70,0 [50,0; 111,0]	0,005
DAS28-СРБ на момент оценки эффекта, баллы, M±σ	2,5±1,5	5,2±1,4	<0,0001

Клинические показатели через 6 мес терапии МТ. Анализ изменения DAS28-СРБ через 6 мес терапии МТ позволил выявить 30 (50%) пациентов, у которых отмечен эффект МТ (1-я группа), и такое же число пациентов с отсутствием эффекта МТ (2-я группа) [17]. Пациенты 1-й группы были незначительно моложе, чем пациенты 2-й группы (49,0±14,0 и 54,8±11,7 года соответственно), и имели статистически значимо меньшую длительность РА на момент начала исследования (p=0,005). Клиническая характеристика больных после 6 мес терапии МТ представлена в табл. 1.

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма А66G у пациентов 1-й и 2-й групп. Это распределение в зависимости от результатов терапии МТ было сходным в двух группах. Однако во 2-й группе отмечена более высокая частота генотипа GG (табл. 2).

В табл. 3 представлены различия количественных характеристик в двух группах пациентов с РА в зависимости от носительства генотипов А66G. В 1-й группе генотип AG чаще встречался у мужчин, чем у женщин (90 и 40% соответственно; p=0,017). Во 2-й группе данный генотип также чаще выявляли у мужчин, чем у женщин, но различия были статистически незначимыми (p=0,065). В этой группе отмечалась ассоциация между полиморфизмом А66G и средней длительностью заболевания, в частности, у носителей аллеля G (генотипы AG и GG) длительность РА была больше, чем у носителей генотипа AA (p=0,003 и p=0,005 соответственно).

Корреляционный анализ в целом по группе больных РА выявил статистически значимую слабую отрицательную корреляцию полиморфизма А66G с возрастом (r=-0,279, p=0,030) и длительностью заболевания на момент начала терапии МТ (r=-0,280, p=0,030). В 1-й группе отмечена статистически значимая слабая отрицательная связь между полиморфизмом А66G и полом (r=-0,478, p=0,007) и средняя – между длительностью заболевания на момент начала приема МТ (r=-0,516, p=0,003).

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма А66G в зависимости от результатов терапии МТ в течение 6 мес у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)
Table 2. Distribution of the frequencies of genotypes and alleles of А66G polymorphism depending on the results of 6 months MT therapy in patients of the 1st and 2nd group, n (%)

Группа пациентов	Генотип			Аллель	
	AA	AG	GG	A	G
1-я (n=30)	9 (30,0)	17 (56,7)	4 (13,0)	35 (58,3)	25 (41,7)
2-я (n=30)	7 (23,3)	13 (43,3)	10 (33,3)	27 (45,0)	33 (55,0)
p			0,067		0,201

Обсуждение. В настоящем исследовании установлена ассоциация длительности заболевания с ответом на терапию МТ. Пациенты с неудовлетворительным ответом на терапию МТ (2-я группа) имели статистически значимо большую длительность РА по сравнению с пациентами с хорошим ответом (1-я группа). Наши результаты согласуются с данными J.J. Anderson и соавт. [19], которые в метаанализе, включавшем 1435 пациентов с РА, установили, что длительность заболевания является сильным предиктором ответа

Таблица 3. Связь клинических характеристик с полиморфизмом А66G у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 3. Relationship of clinical characteristics with А66G polymorphism in patients of 1st and 2nd groups

Характеристика	Генотип			p
	AA	AG	GG	
1-я группа (n=30), n (%), в том числе:	9 (30,0)	17 (56,7)	4 (13,3)	
женщины (n=20)	8 (40)	8 (40,0)	4 (20)	
мужчины (n=10)	1 (10)	9 (90,0)	0	
Длительность заболевания, мес, m±δ	33,7±24,7	58,9±43,0	53,7±14,8	AA против AG 0,120
DAS28 на момент оценки эффекта, баллы, M±δ	2,46±1,20	2,51±1,04	1,44±0,22	AG против GG 0,060
2-я группа (n=30), n (%), в том числе:	7 (23,3)	13 (43,3)	10 (33,3)	
женщины (n=23)	6 (26,1)	9 (39,1)	8 (34,8)	
мужчины (n=7)	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)	
Длительность заболевания, мес, M±δ	49,1±24,7	109,7±43,0	80,5±14,8	AA против AG 0,003 AA против GG 0,005
DAS28 на момент оценки эффекта, баллы, M±δ	4,78±1,33	5,52±1,06	5,31±1,24	AA против AG 0,311

на лечение МТ. У пациентов 2-й группы обнаружена тенденция к более высокой частоте мутантного GG-генотипа A66G-полиморфизма гена *MTRR* по сравнению с пациентами 1-й группы. В отличие от наших данных, в исследованиях, проведенных в Мексике [7], Нидерландах [20] и Китае [21], не обнаружено ассоциации между полиморфизмом A66G гена *MTRR* и эффективностью ответа у больных ранним РА. Однако в работах других авторов были получены прямые доказательства связи полиморфизма rs1801394 (A66G) гена *MTRR* с эффективным ответом на МТ у больных РА и ювенильным идиопатическим артритом [10–14]. Следовательно, наши данные подтверждают участие этого гена в формировании ответа на терапию МТ и у российских пациентов с РА. Кроме того, в недавнем крупном метаанализе, объединившем 915 пациентов с РА из четырех европейских популяций, из 25 изученных полиморфизмов только rs1801394 (A66G) гена *MTRR* предсказывал статистически значимый ответ на терапию МТ [8].

Заключение. Таким образом, на небольшой выборке пациентов с РА, генотипированных по A66G полиморфизму гена *MTRR*, после 6 мес терапии МТ была установлена тенденция к более высокой частоте мутантного GG-генотипа полиморфизма A66G гена *MTRR* в группе с плохим ответом на лечение по сравнению с группой с хорошим ответом. В 1-й группе генотип AG чаще выявлялся у мужчин, чем у женщин ($p=0,017$). Во 2-й группе у носителей аллеля G (генотипы AG и GG) длительность заболевания была больше, чем у носителей генотипа AA ($p=0,003$ и $p=0,005$ соответственно).

Благодарности. Выражаем признательность врачам лаборатории по изучению коморбидных инфекций и мониторинга безопасности антиревматической терапии (руководитель — профессор Ю.В. Муравьев) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338–48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
- Chen Y, Zou K, Sun J, et al. Are gene polymorphisms related to treatment outcomes of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2017 Jan; 18(2):175–95. doi: 10.2217/pgs-2016-0158. Epub 2016 Dec 19.
- Qiu Q, Huang J, Shu X, et al. Polymorphisms and Pharmacogenomics for the Clinical Efficacy of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Mar 7;7:44015. doi: 10.1038/srep44015.
- Tarnowski M, Paradowska-Gorycka A, Dabrowska-Zamojcin E, et al. The effect of gene polymorphisms on patient responses to rheumatoid arthritis therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(1):41–55. doi: 10.1517/17425255.2016.1121233. Epub 2015 Dec 8.
- Wessels JA, Kooloos WM, De Jonge R, et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep; 54(9): 2830–39. doi: 10.1002/art.22032.
- Gonzalez-Mercado MG, Rivas F, Gallegos-Arreola MP, et al. MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and disease activity in Mexicans with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Genet. Test Mol. Biomarkers* 2017 Nov;21(11):698–704. doi: 10.1089/gtmb.2017.0124.
- Lopez-Rodriguez R, Ferreiro-Iglesias A, Lima A, et al. Replication study of polymorphisms associated with response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018 May 9;8(1):7342. doi: 10.1038/s41598-018-25634-y.
- Jacques PF, Bostom AG, Selhub J, et al. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*. 2003 Jan; 166(1):49–55. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00204-6.
- Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095–103. doi: 10.1002/art.22129.
- Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome. *Pharmacogenomics*. 2016 Oct;17(15):1649–74. doi: 10.2217/pgs-2016-0067. Epub 2016 Sep 27.
- Ghodke-Puranik Y, Puranik AS, Shintre P, et al. Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: a predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian (Asian) patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2015 Dec;16(18):2019–34. doi: 10.2217/pgs.15.145. Epub 2015 Nov 30.
- Bulatovic M, Heijstek MW, Van Dijkhuizen EHP, et al. Prediction of clinical non-response to methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1484–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200942. Epub 2012 Apr 3.
- Avramovic MZ, Dolzan V, Toplak N, et al. Relationship between Polymorphisms in Methotrexate Pathway Genes and Outcome of Methotrexate Treatment in a Cohort of 119 Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2017 Aug;44(8):1216–23. doi: 10.3899/jrheum.160950. Epub 2017 Jun 1.
- Gaughan DJ, Kluijtmans LAJ, Barbaux S, et al. The methionine synthase reductase (*MTRR*) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis* 2001 Aug; 157(2): 451–6. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00739-5.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584.
- Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ и др. Взаимосвязь между эффективностью метотрексата при ревматоидном артрите и достигнутым уровнем его полиглутаматов в эритроцитах (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):171–4. [Gridneva GI, Murav'ev YuV, Demidova NV, et al. The relationship between the effectiveness of methotrexate in rheumatoid arthritis and the achieved level of its polyglutamates in red blood cells (pilot study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):171–4. (In Russ.)].
- Fransen J, Welsing PMJ, de Keijzer RMH, van Riel PLCM. Disease Activity Scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity.

Ann Rheum Dis. 2004;62(Suppl 1):15.

19. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan; 43(1):22-9. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<22:AID-ANR4>3.0.CO;2-9.

20. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May; 62(5):423-6. doi: 10.1136/ard.62.5.423.

21. Lv S, Fan H, Li J, et al. Genetic

Polymorphisms of TYMS, MTHFR, ATIC, MTR, and MTRR Are Related to the Outcome of Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 28;(9): 1390. doi: 10.3389/fphar.2018.01390.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.07.2020/25.04.2021/27.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Крылов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>