

Ф.В. Рохлина¹, Г.А. Новик¹, Н.М. Калинина², Н.В. Бычкова², Ю.Н. Филиппова², М.И. Зарайский³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Российская Федерация

Влияние полиморфизма C3435T гена *MDR1* на эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Рохлина Фаина Валерьевна, ассистент кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (921) 746-96-82, e-mail: faina.rokhlina@gmail.com

Статья поступила: 14.04.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — многофакторное заболевание; патогенез включает иммунологические и генетические факторы. *MDR1*-ген отвечает за устойчивость к различным цитотоксическим препаратам. Продукт *MDR1*-гена — *P*-гликопротеин (*P-gp*) — действует как трансмембранный насос, влияя на действие лекарств. Целью нашего исследования было определить связь полиморфизма C3435T гена *MDR1* с уровнем экспрессии *P*-протеина у детей, больных ЮИА. Всем пациентам в ходе нашего исследования был определен *P*-протеин: белок определялся на лимфоцитах периферической крови до и после стимуляции интерлейкина 2. Также из крови всех больных была выделена геномная ДНК методом фенолхлороформной экстракции, и определен полиморфизм C3435T гена *MDR1* при помощи полимеразной цепной реакции. Концентрация метотрексата в сыворотке крови определялась стандартным методом флуоресцентной поляризации (ФПИА) на приборе *TDxFLx* фирмы *Abbott*. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась при помощи программы *Statistica 6.0*. Полиморфизм C3435T *MDR1*-гена влияет на эффективность терапии. Определение как базального, так и стимулируемого (*in vitro*) *P*-гликопротеина может быть использовано в качестве дополнительного критерия в оценке активности заболевания.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, *P*-гликопротеин, ген множественной лекарственной устойчивости, полиморфизм C3435T.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 46–51)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — ауто-иммунное заболевание, является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста [1, 2]. ЮИА — многофакторное заболева-

ние, патогенез которого включает как иммунологические, так и генетические факторы. Семейство генов *MDR* (ген лекарственной устойчивости) включает в себя *MDR1* и *MDR2* гены. *MDR1*-ген отвечает за устойчи-

F.V. Rokhlina¹, G.A. Novik¹, N.M. Kalinina², N.V. Bychkova², Y.N. Filippova², M.I. Zarayskiy³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russian Federation

² Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

Influence of C3435T Polymorphism of the Gene *MDR1* on the Efficacy of Juvenile Idiopathic Arthritis Therapy

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a multifactorial disease: its pathogenesis includes immunological and genetic factors. Gene *MDR1* is responsible for resistance to various cytotoxic drugs. Product of gene *MDR1* — *P*-glycoprotein (*P-gp*) acts as a transmembrane pump, thus affecting action of drugs. The research objective was to determine connection of C3435T polymorphism of the gene *MDR1* with *P*-protein's expression level in children with JIA. *P*-protein was revealed in all the patents involved in our trial: the protein was revealed on peripheral blood lymphocytes before and after stimulation of interleukin 2. The authors also picked out genome DNA using phenol-chloroform extraction and detected C3435T polymorphism of the gene *MDR1* using polymerase chain reaction. Methotrexate concentration in blood serum was determined using a standard method of fluorescent polarization (FPIA) using the *Abbott* apparatus *TDxFLx*. Statistical manipulation of the data obtained in the course of the trial was conducted using software *Statistica 6.0*. C3435T polymorphism of the gene *MDR1* affects therapy efficacy. Determination of both basal and stimulated (*in vitro*) *P*-glycoprotein may be used as additional criterion in the evaluation of disease activity.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, *P*-glycoprotein, multidrug resistance gen, C3435T polymorphism.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 46–51)

вость к различным цитотоксическим препаратам, функции *MDR2*-гена остаются неизвестными [3]. Продукт *MDR1*-гена — Р-гликопротеин (Р-gp), этот белок действует как трансмембранный насос и влияет на действие многих лекарств [4, 5]. Р-гликопротеин локализован на хромосоме 7q21. Полиморфизм в гене *MDR1* может влиять на фармакокинетику многих лекарственных средств, например цитостатиков, включая противоопухолевые препараты [6].

В 1976 г. R. L. Juliano и V. Ling сделали открытие, что Р-гликопротеин выделен в клеточных линиях с множественной лекарственной устойчивостью. С. J. Chen с соавт. (1986) выделили ген *MDR1* (множественной лекарственной устойчивости) у человека. Общепризнано, что мембранные транспортеры, такие как Р-gp, играют существенную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости (М. М. Gottesman и V. Ling, 2006). Р-gp — типичный белок транспортера АТФ-связывающей кассеты (ABC), составленный из двух половин, каждая из которых содержит трансмембранную (ТМД) и нуклеотидсвязывающую (NBD) область, и отделенный гибким пространством. Взаимодействие двух половин Р-gp важно для функционирования молекулы, и гибкая область соединения необходима для надлежащего взаимодействия этих двух половин, для связи между двумя сайтами аденозинтрифосфата [7, 8].

Р-гликопротеин — белок, закодированный геном *MDR1*, является важным «перевозчиком» для многих препаратов, а также связан со многими иммунологическими процессами и апоптозом [4]. Известно, что полиморфизм С3435Т коррелирует с активностью Р-гликопротеина. А. Pawlik с коллегами провели исследование, целью которого была оценка полиморфизма С3435Т гена *MDR1* у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, а также исследование возможных корреляций с восприимчивостью к болезни и активностью заболевания. Распределение получилось следующим: 3435СС — в 25 (26,9%), 3435СТ — в 50 (53,8%) и 3435ТТ — в 17 (18,3%) случаях. Распределение генотипов С3435Т *MDR1* у пациентов с ревматоидным артритом (РА) существенно не отличалось от таковых в контрольной группе. По результатам данного исследования, вероятность ремиссии симптомов РА у пациентов, получавших метотрексат и глюкокортикостероиды, в 2,89 раза выше у пациентов с генотипом ТТ по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ [9].

J. Chen провел исследование среди взрослых с ревматоидным артритом в китайской популяции, для того чтобы оценить, связан ли ген множественной лекарственной устойчивости (*MDR1*) с невосприимчивым ревматоидным артритом (RRA). Исследование было выполнено с участием 223 пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение, и 103 здоровых людей контрольной группы. Больные РА были разделены на две группы согласно ответу на антиревматическую терапию (DMARDs). В первую группу было включено 108 пациентов, получавших терапию с положительным эффектом, во вторую — 115 пациентов с РА, для которых терапия не дала положительного результата. Генотипы полиморфизма С3435Т были определены методом полимеразной

цепной реакции (ПЦР). В результате исследования выявлено, что С3435Т *MDR1*-генный полиморфизм может влиять на эффективность терапии РА DMARDs. Существует связь между генотипом СС гена *MDR1* и невосприимчивым к терапии РА [10].

М. Cizmarikova и коллеги исследовали данный полиморфизм (С3435Т) у больных раком молочной железы. Оценка генотипа и частоты аллели *MDR1* (С3435Т полиморфизм) у больных раком молочной железы (221 пациент) и здоровых участников исследования (113 человек) показала, что в группе больных аллель Т встречается чаще. Результаты данного исследования подтвердили гипотезу, что Т-аллель, как правило, ассоциируется с более низкой экспрессией *MDR1* и снижением функции Р-gp, обеспечивая меньшую защиту клеток [11].

С другой стороны, повышенная экспрессия Р-gp была обнаружена у больных эпилепсией, резистентных к проводимой терапии. Наличие генотипа СС гена *MDR1* у больных с эпилепсией сопровождалось более высоким уровнем Р-gp, что, возможно, и приводило к формированию устойчивости к противосудорожной терапии [12].

В Японии в 2012 г. проведено исследование среди взрослых больных с ревматоидным артритом, получающих монотерапию метотрексатом (MTX) в дозе 4–10 мг/м². Целью этого исследования было установить связь между концентрацией MTX и эффективностью терапии. После проведения корреляционного анализа между концентрацией MTX (в эритроцитах) и показателями активности (DAS28, СОЭ, СРБ) связи не установлено. Всем 55 больным в этом исследовании был определен полиморфизм С3435Т гена *MDR1*, и оказалось, что у больных с генотипом ТТ показатель активности заболевания DAS28 достоверно ниже, чем у пациентов с генотипом СС, что указывает на непосредственное влияние полиморфизма С3435Т гена *MDR1* на эффективность монотерапии MTX [13].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению полиморфизма гена *MDR1*, результаты остаются противоречивыми, и требуется проведение дальнейших исследований, посвященных изучению механизмов формирования лекарственной устойчивости в детской популяции.

Целью нашего исследования было определить связь полиморфизма С3435Т гена *MDR1* с уровнем экспрессии Р-протеина у детей, больных ЮИА, получающих базисную терапию метотрексатом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наше исследование было включено 103 ребенка с ЮИА в различных формах, согласно классификации ILAR. Наиболее распространенной формой среди всех пациентов был полиартикулярный вариант ЮИА — у 46 (44,66%), олигоартрический наблюдался у 25 (24,27%), системный — у 14 (13,59%), энтезита-ассоциированный артрит — у 18 (17,48%). Обязательным условием включения был возраст дебюта заболевания до 17 лет, базисная терапия MTX (внутримышечно) в дозе 15 мг/м² не менее 3 мес на момент забора крови.

Молекулярно-генетическое исследование (полиморфизм С3435Т *MDR1*-гена и определение Р-гликопро-

теина) было проведено в группе сравнения, представленной 26 условно здоровыми детьми в возрасте до 17 лет.

Помимо рутинных методов исследования (осмотр больных, оценка суставного статуса, биохимические показатели активности) всем пациентам был определен Р-протеин [белок определялся на лимфоцитах периферической крови до и после стимуляции интерлейкина (IL) 2]. Для определения относительного количества лимфоцитов, несущих на своей мембране MDR-рецептор, клетки гепаринизированной периферической крови, согласно инструкции фирмы-производителя, были окрашены антителами к CD 243-PE (Beckman-Coulter, США) после инкубации в условиях 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 3 ч в отсутствие и присутствии 5 мкл ронколейкина (интерлейкин 2 человека рекомбинантный, 1 000 000 ME, ООО «БИОТЕХ», Россия). В качестве негативного контроля были использованы неокрашенные антителами клетки периферической крови. Иммунофенотипирование клеток периферической крови осуществляли методом проточной цитометрии с использованием программного обеспечения CXP (Cytomics FC500, Beckman-Coulter, США) по безотмывочной технологии с применением для лизиса эритроцитов OptiLyse C (Beckman-Coulter, США). В лимфоцитарном гейте, выделенном на основании параметров прямого и бокового светорассеяния, анализировали 5000 событий.

Также из крови всех больных была выделена геномная ДНК методом фенолхлороформной экстракции, и определен полиморфизм С3435Т гена *MDR1* методом ПЦР. Амплификация проводилась на приборе ICycler (BioRad, США) по стандартной двухпраймерной схеме в конечном объеме 15 мкл с окраской SYBR Green I. Каждая проба амплифицировалась в двух отдельных пробирках, содержащих общий обратный праймер 5'-actataggccagaggctgc-3' и отдельно два прямых праймера для обоих аллельных вариантов гена *MDR1*: 5'-gtggtgtcacaggaagaggtC-3' и 5'-gtggtgtcacaggaagaggtT-3'. Программа амплификации состояла из начальной денатурации (95°C, 3 мин) и 40 циклов, включавших денатурацию (94°C, 20 с) и отжиг праймеров + элонгация (6°C, 40 с).

Концентрация МТХ в сыворотке крови определялась стандартным методом флуоресцентной поляризации (ФПИА) на приборе TDxFLx фирмы Abbott. Для проведения этого анализа используется метка флуоресцеин.

Участниками реакции в методе ФПИА являются определяемый в биологической жидкости антиген, конъюгат антигена с меткой-флуоресцеином и специфические антитела к ним. Точная взаимосвязь между интенсивностью поляризации и концентрацией вещества устанавливается путем построения калибровочного графика.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0. Сравнительный анализ проводился с использованием стандартного критерия χ^2 Пирсона (Pearson Chi-square) и двустороннего критерия Фишера (Fisher Exact Test), где $p < 0,01$ считался статистически достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение по генотипам полиморфизма С3435Т гена *MDR1* у больных с ЮИА не отличалось от общепопуляционного. Наиболее часто встречаемый генотип СТ выявлен у 58,25% детей в группе больных ЮИА, в группе сравнения таких детей 57,69%. Детей с генотипом ТТ в основной группе 24,27%, а в группе сравнения — 34,62%. Наиболее редко встречаемым оказался генотип СС: в группе больных ЮИА — 17,48%, в группе сравнения — 7,69% детей (рис. 1).

Согласно классификации ILAR, среди больных с ЮИА была выделена группа детей с олигоартритом ($n = 25$). У больных данной формой заболевания в подавляющем большинстве случаев определялся генотип СТ (80%). В группе детей с полиартритом ($n = 46$) 21 (45,6%) ребенок имел генотип СТ, 13 (28,3%) — генотип ТТ, а 12 (26,1%) — генотип СС. В группе больных с системной формой ЮИА ($n = 14$) в половине случаев был выявлен генотип СТ. У пациентов с энтезитассоциированным артритом ($n = 18$) генотип СТ определялся у 12 (66,7%), генотип ТТ — у 5 (27,7%) и только у 1 (5,6%) — генотип СС (рис. 2).

Среди 103 обследованных нами детей 65 (63,1%) девочек и 38 (36,9%) мальчиков. В группе детей с генотипом СТ 60 детей, среди которых 23 (38,3%) мальчика и 37 (61,7%) девочек. Группа пациентов с более редким генотипом ТТ представлена 15 (60%) девочками и 10 (40%) мальчиками. Группа из 18 больных с генотипом СС состоит из 13 (72,2%) девочек и 5 (27,8%) мальчиков (рис. 3).

Рис. 1. Распределение по генотипам полиморфизма С3435Т гена *MDR1* у больных с ЮИА и в группе сравнения

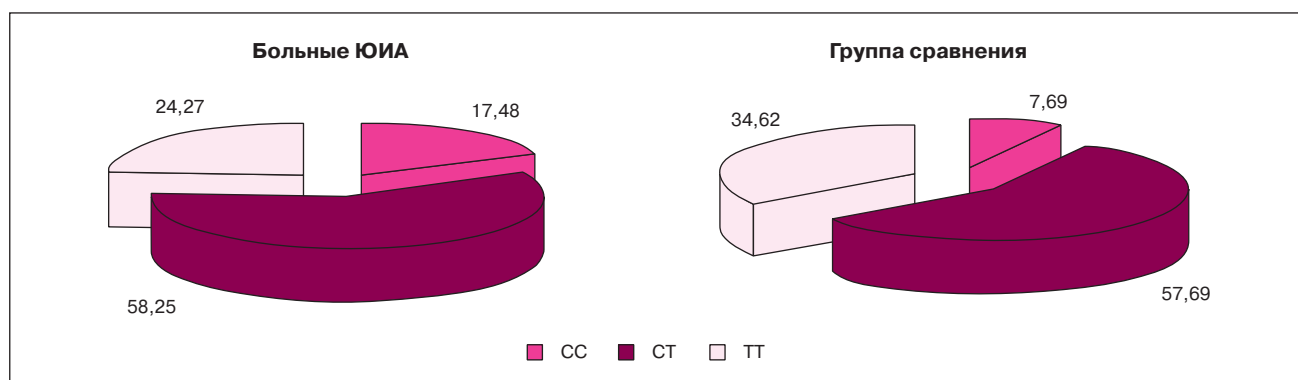


Рис. 2. Распределение генотипов полиморфизма С3435Т гена *MDR1* среди больных с ЮИА, согласно классификации ILAR

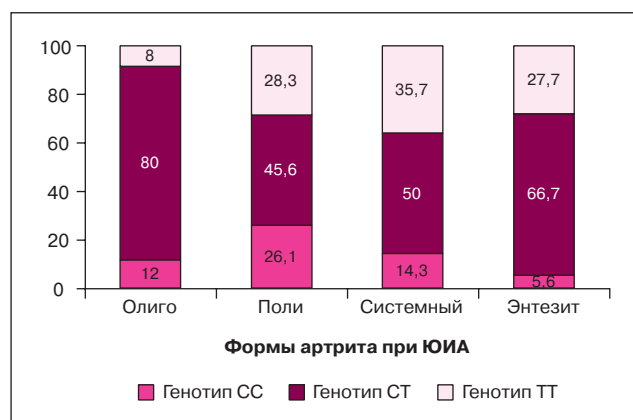
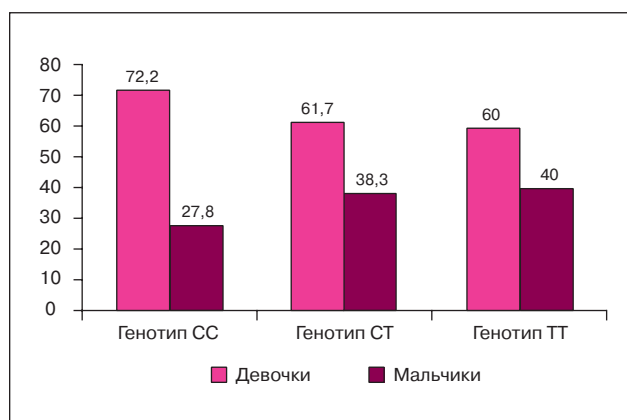


Рис. 3. Распределение генотипов полиморфизма С3435Т *MDR1*-гена в зависимости от пола у больных ЮИА



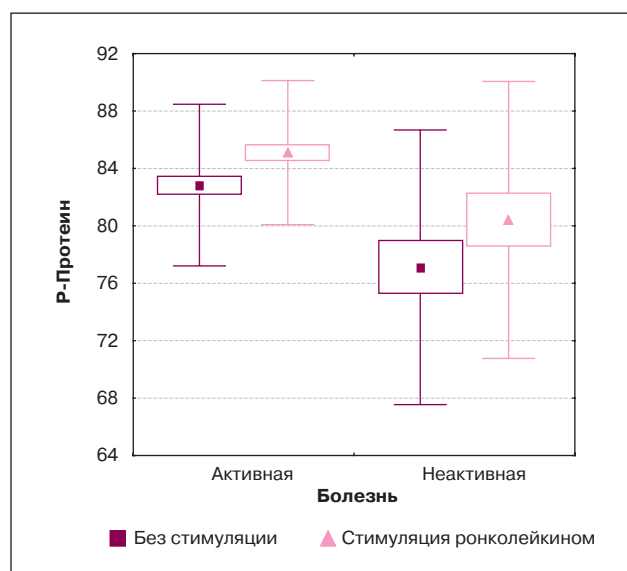
Для оценки активности ювенильного идиопатического артрита используют такие показатели, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) [14]. В группе пациентов с генотипом ТТ отмечалось статистически значимое повышение СОЭ. Можно отметить, что СРБ был выше у тех пациентов, которые являлись носителями аллеля Т (табл. 1).

Известен факт повышения гамма-глобулиновой фракции сывороточных белков у больных с аутоиммунными заболеваниями. В группе девочек с ЮИА уровень гамма-глобулина был статистически достоверно выше у больных с генотипом СТ по сравнению с пациентками с генотипом ТТ и ниже, чем у девочек с генотипом СС (табл. 2).

Нами были выделены группы больных с активной и неактивной стадией болезни на основании разработанных критериев неактивной болезни Carol A. Wallace с соавт. Неактивная болезнь — это отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, связанной с ЮИА, отсутствие обострения увеита, нормальное СОЭ и СРБ [15].

Нами получено, что у детей с активной болезнью средний уровень Р-протеина (как до, так и после стимуляции IL 2) достоверно ($p = 0,002$) выше, чем у детей с неактивной болезнью. Данная динамика уровня Р-протеина

Рис. 4. Зависимости уровня Р-протеина от стимуляции IL 2 у больных ЮИА в состоянии активной и неактивной болезни



свидетельствует о том, что дети в активной болезни имеют и более высокую активность *MDR1*-гена, который контролирует концентрацию цитостатического препарата в клетке (рис. 4).

Таблица 1. Показатели активности ЮИА в обследованной группе в зависимости от полиморфизма С3435Т гена *MDR1*

Пациенты	Генотип СС	Генотип СТ	Генотип ТТ	Достоверность
Показатель	1	2	3	
СОЭ (мм/ч)	11,3 ± 2,5	12,2 ± 1,44	18,72 ± 3,6	$p_{2-3} = 0,04$
СРБ (мг/л)	4,6 ± 2,1	11,2 ± 2,64	12,2 ± 4,9	$p > 0,05$

Таблица 2. Уровень гамма-глобулина сыворотки крови у девочек с ЮИА в зависимости от полиморфизма С3435Т гена *MDR1*

Пациенты	Генотип СС (n = 12)	Генотип СТ (n = 32)	Генотип ТТ (n = 15)	Достоверность
Показатель	1	2	3	
Гамма-глобулины сыворотки крови	22,55 ± 1,23	21,59 ± 0,69	19,04 ± 0,9	$p_{1-2} = 0,040$ $p_{2-3} = 0,023$

Таблица 3. Уровень Р-протеина у детей, больных ЮИА, в зависимости от генотипа С3435Т гена *MDR1*

№	Показатель	СС (n = 18)	СС + СТ (n = 78)	СТ (n = 60)	ТТ (n = 25)	Достоверность
		1	2	3	4	
1	Уровень Р-протеина	83,05 ± 1,04	81,3 ± 0,86	80,78 ± 1,07	81,46 ± 1,25	$p > 0,05$
2	Уровень Р-протеина после стимуляции интерлейкина (IL) 2	85,22 ± 0,96	84,57 ± 0,58	84,38 ± 0,7	81,68 ± 2,06	$p > 0,05$
3	Прирост по Р-протеину после стимуляции IL 2	2,17 ± 1,04	3,273 ± 0,712	3,603 ± 0,870	0,22 ± 1,512	$p_{2-4} = 0,047$ $p_{3-4} = 0,045$

Таблица 4. Уровень Р-протеина (после стимуляции IL 2) у мальчиков с ЮИА в зависимости от генотипа С3435Т *MDR1*-гена

Генотип	Генотип СТ	Генотип ТТ	Генотип СС	Достоверность
Показатель	1	2	3	
Число больных	23	10	5	
Р-протеин после стимуляции IL 2	85,19 ± 1,18	81,09 ± 1,85	88,9 ± 0,93	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,013$

Таблица 5. Уровни альфа-1, 2-глобулинов и концентрации метотрексата в сыворотке крови у больных ЮИА в зависимости от наличия прироста Р-протеина после стимуляции интерлейкина (IL) 2

Р-протеин	Прирост Р-протеина после стимуляции IL 2		Достоверность
Показатель	Есть	Нет	
Концентрация метотрексата	1,69 ± 0,076	2,13 ± 0,275	0,044
Альфа-1-глобулины	4,46 ± 0,13	5,09 ± 0,25	0,015
Альфа-2-глобулины	14,09 ± 0,27	15,58 ± 0,67	0,015

Уровень прироста Р-протеина после стимуляции IL 2 был достоверно ниже в группе с генотипом ТТ по сравнению с больными, имеющими генотип СТ и СТ + СС (табл. 3).

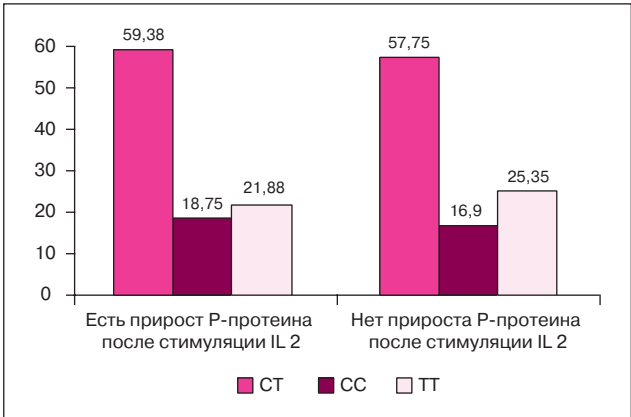
В то же время уровень Р-протеина после стимуляции IL 2 у мальчиков с генотипом ТТ был достоверно ниже, чем у мальчиков с генотипами СС и СТ (табл. 4).

При сравнении группы детей с приростом Р-протеина после стимуляции IL 2 и группы детей, у которых при-

рост не отмечался, достоверных различий по распределению полиморфизма С3435Т гена *MDR1* получено не было (рис. 5).

Уровень концентрации МТХ в сыворотке крови больных ЮИА, имеющих прирост уровня Р-протеина после стимуляции IL 2, был достоверно ниже, чем у пациентов, у которых прирост не определялся. Уровни альфа-1 и альфа-2 белковых фракций глобулинов сыворотки крови, был достоверно выше в группе детей, у которых не отмечался прирост Р-протеина после его стимуляции (табл. 5).

Рис. 5. Распределение больных ЮИА по генотипам полиморфизма С3435Т *MDR1*-гена, учитывая наличие прироста Р-протеина после стимуляции интерлейкина (IL) 2



ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, около 30% пациентов с ЮИА нуждаются в назначении дополнительной генно-инженерной терапии в связи с неэффективностью базисной терапии [16]. Ген *MDR1* отвечает за концентрацию цитостатических препаратов, в том числе у больных с артритом, и может влиять на эффективность и чувствительность больного к проводимой терапии [6, 10].

По нашим данным, достоверных различий по распределению аллелей полиморфизма С3435Т гена *MDR1* у детей с ЮИА и условно здоровых получено не было.

Наличие генотипа ТТ сопровождается большей активностью заболевания. Уровень гамма-глобулинов в сыворотке крови у девочек был достоверно выше, и уровень

СОЭ был достоверно выше у детей, больных ЮИА, с генотипом ТТ вне зависимости от пола.

Общеизвестно, что Р-гликопротеин — продукт гена *MDR1* — работает, как насос, выкачивая из клетки цитостатический препарат, и может привести к отсутствию эффекта от проводимой терапии [8].

В нашем исследовании использовалась методика определения уровня Р-гр до и после стимуляции IL 2 лимфоцитарной суспензии с определением процента клеток, несущих Р-протеин. Проведенные ранее исследования на культурах клеток ясно показали значение IL 2 как ростового фактора лимфоцитов и стимуляторов их функциональной активности. IL 2 отвечает за дифференцировку Т-регуляторных лимфоцитов *in vivo*, активно участвуя в формировании аутоиммунных и системных заболеваний [17].

По данным, полученным в ходе исследования, у всех больных, отвечающих критериям активной болезни ЮИА, было выявлено повышение Р-гр (базальный уровень, стимулированный IL 2) по сравнению с пациентами с неактивной болезнью. Несмотря на отмечающийся прирост Р-гр после обработки лимфоцитов IL 2 (*in vitro*), у отдельных детей с ЮИА определялась более низкая концентрация МТХ в сыворотке крови, чем у остальных детей

с ЮИА. Эти данные свидетельствуют о наличии различных (не только активность *MDR1*) механизмов, влияющих на формирование терапевтической концентрации цитостатических препаратов в крови. Одномоментное определение концентрации метотрексата в сыворотке крови малоэффективно и не позволяет использовать данный показатель для принятия решения об изменении терапии у больных с ЮИА. Наши данные подтвердили результаты японских коллег, не установивших связи между концентрацией метотрексата в эритроцитах и эффектом от проводимой терапии у взрослых больных с ревматоидным артритом.

ВЫВОДЫ

Полиморфизм С3435Т *MDR1*-гена влияет на эффективность терапии. У больных ЮИА с генотипом ТТ заболевание может протекать с более высокой степенью активности по сравнению с детьми, имеющих генотипы СС и СТ.

Определение как базального, так и стимулируемого (*in vitro*) Р-гликопротеина в лимфоцитарной суспензии может быть использовано в качестве дополнительного объективного критерия активной/неактивной болезни у больных с ЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harris J.G., Kessler E.A., Verbsky J.W. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 337–346.
- Bulatovic M., Heijstek M.W., Verkaaik M. et al. High Prevalence of Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Art Rheumat.* 2011; 63 (7): 2007–2013.
- Chin J.E., Soffir R., Noonan K.E. et al. Structure and Expression of the Human MDR (P-Glycoprotein) Gene Family. *Molecular and cellular biology.* 1989. P. 3808–3820.
- Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Симанова М.А. и др. Ген множественной лекарственной устойчивости (*MDR1*) — маркер терапевтической резистентности и степени тяжести заболеваний. *Российский аллергологический журнал.* 2010; 3: 9–13.
- Annese V., Valvano M.R., Palmieri O. et al. World Multidrug resistance 1 gene in inflammatory bowel disease: A Meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2006 June 21; 12 (23): 3636–3644.
- Ambudkar S.V., Kimchi-Sarfaty C., Sauna Z.E. et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene.* 2003; 22: 7468–7485.
- Cantarini L., Simonini G., Frediani B. et al. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012; 21 (1).
- Sauna Z.E., Kim I.-W., Ambudkar S.V.J Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). *Bioenerg Biomembr.* 2007; 39: 481–487.
- Pawlik A., Wrzesniewska J., Fiedorowicz-Fabrycy I. et al. The *MDR1* 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Sep; 42 (9): 496–503.
- Chen J., Chen L., Mao N. et al. Association of the *MDR1* 3435 polymorphism in patients with refractory rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Rheumatol Int.* 2011.
- Cizmarikova M., Wagnerova M., Schonova L. et al. *MDR1* (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome. *The Pharmacogenomics Journal.* 2010; 10: 62–69.
- Sills G.J., Mohanraj R., Butler E. et al. Lack of Association between the C3435T Polymorphism in the Human Multidrug Resistance (*MDR1*) Gene and Response to Antiepileptic Drug Treatment. *Epilepsia.* 2005; 46 (5): 643–647.
- Kato T., Hamada A., Mori S. et al. Genetic Polymorphisms in Metabolic and Cellular Transport Pathway of Methotrexate Impact Clinical Outcome of Methotrexate Monotherapy in Japanese patients with Rheumatoid Arthritis. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27 (2): 192–199.
- Jaap F., Stucki G., Piet L.C.M. van Riel. Rheumatoid Arthritis Measures Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* 2003 Oct. 15; 49 (5): S214–S224. Doi 10.1002/art.11407 © 2003, American College of Rheumatology.
- Wallace C.A. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2006. P. 279–300.
- Földvari I., Wierk A. Effectiveness of Leflunomide in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Clinical Practice. *J Rheumatol.* 2010. P. 1763–1767.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2008. С. 267–278.