



# Генетические предикторы концентрации морфина: значение полиморфизмов *ABCB1* в паллиативной онкологии

Хайтович Е. Д., Ших Е. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Фармакокинетика морфина у онкологических пациентов характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью, отчасти обусловленной генетическими факторами. До настоящего времени роль полиморфизмов гена *ABCB1* в модификации экспозиции морфина у данной категории пациентов изучена недостаточно.

**Цель.** Оценить влияние полиморфизмов *rs1128503*, *rs2032582* и *rs1045642* гена *ABCB1* на равновесную концентрацию морфина в плазме крови у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию в условиях паллиативной помощи.

**Методы.** В исследование включены 86 онкологических пациентов, находившихся на лечении в паллиативном отделении ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения города Москвы. Все участники получали морфин перорально в стабильных дозах от 30 до 100 мг/сут. Генотипирование полиморфизмов *ABCB1* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени. Концентрации морфина в плазме определялись методом ВЭЖХ-МС/МС. Статистический анализ включал оценку нормальности распределения (критерий Шапиро–Уилка), непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса,  $\chi^2$ ,  $p \leq 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты.** У носителей ТТ-генотипа *rs1045642* при дозе 80–100 мг/сут медианная концентрация морфина составила 151,8 нмоль/л, превышая значения у СТ (110,4 нмоль/л) и СС (83,7 нмоль/л), при  $p = 0,097$  ( $\chi^2$ ),  $p \leq 0,05$  для парных сравнений. Аналогичные тенденции выявлены для *rs2032582* и *rs1128503*, с достоверными различиями между носителями минорных аллелей. Нежелательных явлений, связанных с исследуемым вмешательством, не зарегистрировано.

**Заключение.** Носительство определённых аллельных вариантов *ABCB1* ассоциировано с повышенной экспозицией морфина. Учёт генетических предикторов может способствовать индивидуализации дозирования у онкологических пациентов, получающих паллиативную терапию.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; паллиативная помощь; морфин; *ABCB1*; полиморфизм; Р-гликопротеин; персонализированная терапия

## Для цитирования:

Хайтович Е. Д., Ших Е. В. Генетические предикторы концентрации морфина: значение полиморфизмов *ABCB1* в паллиативной онкологии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):21–26. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-21-26>. EDN: QHNMRC.

Поступила: 15.08.2025. В доработанном виде: 17.09.2025. Принята к печати: 25.09.2025. Опубликовано: 30.09.2025.

## Genetic predictors of morphine concentration: *ABCB1* polymorphisms' importance in palliative oncology

Evgeny D. Khaytovich, Evgeniya V. Shikh

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Morphine pharmacokinetics in cancer patients are characterized by high interindividual variability, partly due to genetic factors. The role of *ABCB1* gene polymorphisms in modifying morphine exposure in this patient population has been poorly studied.

**Objective.** To evaluate the effect of *ABCB1* gene polymorphisms *rs1128503*, *rs2032582*, and *rs1045642* on steady-state plasma morphine concentrations in patients with cancer receiving palliative care.

**Methods.** This study included 86 patients with cancer treated in the Palliative Care Department of the Moscow Multidisciplinary Palliative Care Center of the Moscow Department of Health. All participants received stable oral morphine doses ranging from 30 to 100 mg/day. *ABCB1* polymorphisms were genotyped using real-time polymerase chain reaction (PCR). Plasma morphine concentrations were determined using HPLC-MS/MS. Statistical analysis included an assessment of normality (Shapiro-Wilk test), nonparametric Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests, and  $\chi^2$ , with  $p \leq 0.05$  considered statistically significant.

**Results.** In carriers of the TT genotype *rs1045642*, at a dose of 80–100 mg/day, the median morphine concentration was 151.8 nmol/L, exceeding the values in CT (110.4 nmol/L) and CC (83.7 nmol/L), with  $p = 0.097$  ( $\chi^2$ ),  $p \leq 0.05$  for pairwise comparisons. Similar trends were found for *rs2032582* and *rs1128503*, with significant differences between carriers of minor alleles. No adverse events related to the study intervention were reported.

**Conclusion.** Carriage of certain *ABCB1* allelic variants is associated with increased exposure to morphine. Genetic predictors may facilitate individualized dosing in patients with cancer undergoing palliative care.

**Keywords:** pharmacogenetics; palliative care; morphine; *ABCB1*; polymorphism; P-glycoprotein; personalized therapy

## For citations:

Khaytovich ED, Shikh EV. Genetic predictors of morphine concentration: *ABCB1* polymorphisms' importance in palliative oncology. *Farmakogenetika i farmakogenomika* = *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):21–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-21-26>. EDN: QHNMRC.

Received: 15.08.2025. Revision received: 17.09.2025. Accepted: 25.09.2025. Published: 30.09.2025.

### Введение / Introduction

Обезболивание продолжает оставаться центральным компонентом паллиативной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Несмотря на существующие стандартизированные схемы дозирования, морфин характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью в отношении анальгетической эффективности и профиля переносимости. Одним из ведущих факторов, обуславливающих данную вариабельность, является функциональная активность транспортных белков, участвующих в регуляции проникновения лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер. Ген *ABCB1* (также известный как *MDR1*) кодирует мембранный транспортёр Р-гликопротеин (Р-gr), обеспечивающий трансмембранный транспорт широкого спектра субстратов, включая опиоидные анальгетики, такие как морфин. Данный белок экспрессируется в ряде физиологически значимых барьерных тканей, в частности, в энтероцитах, гепатоцитах, почечных канальцах и эндотелии гематоэнцефалического барьера. Р-гликопротеин функционирует как энергозависимый эффлюксный насос, использующий гидролиз АТФ для активного выведения субстратов из клетки. Он играет ключевую роль в фармакокинетике, влияя на процессы абсорбции, распределения и элиминации лекарств [1]. Согласно многочисленным исследованиям, модуляция активности Р-gr как в сторону ингибирования, так и индукции является одной из важнейших причин межлекарственных взаимодействий, способных значительно изменять терапевтический эффект препаратов [2].

Р-гликопротеин, транскрибируемый с гена *ABCB1*, представляет собой мембранный транспортёр, осуществляющий энергозависимый вывод ряда ксенобиотиков, включая морфин, из центральной нервной системы в системный кровоток, тем самым ограничивая его проникновение через гематоэнцефалический барьер. Генетические вариации *ABCB1*, такие как однонуклеотидные полиморфизмы rs1045642 (С3435Т), rs2032582 (G2677Т/А) и rs1128503 (С1236Т) ассоциированы с изменением уровня экспрессии и функциональной активности Р-гликопротеина, что, в свою очередь, может существенно модифицировать фармакокинетику морфина, включая его биодоступность, тканевую экспозицию и клинический эффект [3, 4].

Например, генетический вариант rs2032582 представляет собой полиморфизм G2677Т/А гена *ABCB1*. В соответствии с данными научных публикаций, определённые изменения в структуре гена *MDR1* могут быть связаны с повышенным риском развития нежелательных реакций на морфин, таких как выраженная сонливость, спутанность сознания и галлюцинации. Отмечено, что у пациентов, имеющих аллель гуанозина (G) в позиции 2677 (экзон 26) подобные побочные эффекты встречаются значительно реже по

сравнению с теми, у кого выявлены аллели тимидина или аденозина, которые приводят к другим заменам аминокислот [5].

В исследовании, проведённом *Campa D et al.*, были проанализированы данные генотипирования 145 пациентов итальянского происхождения, получавших морфин в рамках терапии болевого синдрома. Авторы сосредоточили внимание на однонуклеотидных полиморфизмах С3435Т гена *ABCB1/MDR1* и А80G гена *OPRM1*. Установлена достоверная связь ( $p < 0,0001$ ) между указанными генетическими вариантами и эффективностью обезболивания. При этом ни пол, ни возраст пациентов, ни применяемые дозы морфина не продемонстрировали значимого влияния на клинический эффект. Основным фактором, определявшим эффективность анальгезии, оказались именно генетический полиморфизм гена *ABCB1/MDR1*. Пациенты с генотипом Т/Т демонстрировали более выраженный анальгетический ответ по сравнению с носителями генотипа С/С. Эти данные подтверждают актуальность и значимость изучения фармакогенетических факторов при индивидуализации терапии болевого синдрома и оптимизации дозировок [6].

**Цель настоящего исследования** — выявление ассоциации между указанными полиморфизмами гена *ABCB1* и концентрацией морфина в плазме крови у онкологических пациентов, получающих стандартную анальгетическую терапию.

### Материалы и методы / Materials and methods

Работа выполнена на клинической базе ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения города Москвы в рамках договора о научном взаимодействии с Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Минздрава России (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), заключённого 18 октября 2022 года (№ 515-С). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, что подтверждено протоколом заседания № 01-21 от 22 января 2021 года.

В исследование были включены 86 пациентов с онкологическими заболеваниями (45 мужчин и 41 женщина в возрасте от 30 до 78 лет), которым назначался морфин для контроля болевого синдрома, а также контрольная группа из 100 человек без онкологической патологии, не получавших морфин (52 мужчины и 48 женщин в возрасте от 28 до 81 года). Формирование контрольной группы проводилось на базе лечебно-диагностического отделения ГКБ № 4 (г. Москва). В неё вошли пациенты, проходившие профилактическую диспансеризацию и не имеющие выявленных хронических заболеваний или иных патологических отклонений по данным клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Статус «здоров»

у участников контрольной группы подтверждался записями в медицинской документации.

До начала терапии уровень болевого синдрома оценивался с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Концентрацию морфина в плазме крови определяли в фазе достижения стабильной (равновесной) концентрации препарата.

Для анализа генотипа использовали венозную кровь, собранную в пробирки объёмом 4 мл (размером 13×75 мм) с К2ЭДТА, предназначенные для гематологических исследований (VACUETTE®, Greiner Bio-One, Австрия). Чтобы обеспечить равномерное распределение антикоагулянта, пробирки переворачивали не менее 10 раз, после чего образцы подвергали замораживанию и сохраняли при температуре –20 °С до момента выделения ДНК. Экстракцию ДНК проводили из цельной крови с применением набора «ДНК-сорб-В» (производства AmpliSens, ФГБУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Генотипирование полиморфных вариантов гена *ABCB1* — *rs1128503* (*C1236T*), *rs2032582* (*G2677T*) и *rs1045642* (*C3435T*) — проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием готовых реагентных наборов «SNP-Скрин» (производства ЗАО НПК «Синтол», РФ). Амплификация и детекция осуществлялись на платформе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США). Определение концентрации морфина в плазме проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением системы Agilent 1260 (Agilent Technologies, США), оснащённой градиентным насосом G1312B, дегазатором G4225A, автосамплером G1329B, термостатом колонок G1316A и tandemным масс-селективным детектором Agilent 6460 с источником ионизации Jet Stream Electrospray.

Статистический анализ данных исследования был проведён с применением электронно-вычислительной техники, программного обеспечения Medcalc® версия 19.8. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения применялись непараметрические критерии: Манна–Уитни — для сравнения двух независимых выборок, Краскела–Уоллиса — для сравнения трёх и более групп. Для категориальных переменных использовался  $\chi^2$ -тест. Уровень статистической значимости устанавливался как  $p \leq 0,05$ .

Оценка выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ проводилась в три временные точки:

- до начала терапии морфином (по данным эпикриза при поступлении до назначения опиоидных анальгетиков);
- непосредственно перед введением очередной дозы морфина в день забора крови для исследования (на 5–7 сутки от начала лечения);

- в момент достижения максимальной концентрации препарата в плазме (через 30–90 минут после введения морфина) [7].

## Результаты / Results

Для более точной оценки влияния генетических вариантов на концентрацию морфина в плазме крови все пациенты были стратифицированы на три подгруппы в зависимости от суточной дозы препарата. Первая подгруппа включала пациентов, получавших морфин в фиксированной дозе 30 мг/сут; во вторую вошли участники, получавшие от 40 до 60 мг/сут; третью составляли пациенты, получавшие высокие дозировки в интервале от 80 до 100 мг/сут.

Данная стратификация позволила учесть возможную зависимость фармакокинетических параметров от дозы и минимизировать влияние дозовых различий на оценку влияния генотипа. Во всех подгруппах сравнивались показатели экспозиции морфина (медиана, среднее значение, диапазон) в зависимости от носительства аллелей и генотипа по полиморфизмам *rs1128503*, *rs2032582* и *rs1045642* гена *ABCB1*. Такое разделение позволило выявить дозозависимые и генотип-специфические различия, наиболее выраженные в подгруппах с дозой 40–60 мг и 80–100 мг/сут.

В ходе анализа возможного влияния полиморфизма *rs1128503* гена *ABCB1* на экспозицию морфина выявлены различия в равновесной концентрации препарата у пациентов с разными генотипами при стратификации по суточной дозе. Так, при дозировке 40–60 мг/сут концентрация морфина у носителей *TT*-генотипа была выше по сравнению с гетерозиготами (*CT*) и гомозиготами по диному аллелю (*CC*), при этом различия между *CT* и *TT* достигли статистической значимости ( $p \leq 0,05$ ). В подгруппе морфина 30 мг/сут наблюдалась тенденция к повышению концентрации у носителей *TT*-генотипа по сравнению с *CC* и *CT*. В подгруппе 80–100 мг/сут достоверных различий выявить не удалось, что связано с отсутствием носителей *TT*-генотипа в данной выборке (табл. 1).

Анализ генотип-специфических различий по полиморфизму *rs2032582* выявил достоверно более высокие концентрации морфина у пациентов с *TT*-генотипом по сравнению с *GG* и *GT* в дозовой группе 40–60 мг/сут ( $p \leq 0,05$ ). В группе высокой дозы (80–100 мг/сут) также прослеживалась аналогичная тенденция: у носителей *GT*-генотипа медианные концентрации морфина были выше, чем у пациентов с *GG*-генотипом. Однако различия не достигли статистической значимости. В подгруппе 30 мг/сут выраженных различий между генотипами не наблюдалось. Полученные данные позволяют предполагать роль данного полиморфизма в вариативности эффлюкс-транспорта морфина (табл. 2).

Наиболее выраженные различия по концентрации морфина в плазме зафиксированы при анализе полиморфизма *rs1045642*. В дозовой группе 80–100 мг/сут

Таблица 1

Равновесная концентрация морфина в крови у пациентов в зависимости от полиморфизма генов *ABCB1 1236 rs1128503*

Table 1

Equilibrium concentration of morphine in the blood of patients depending on the polymorphism of genes *ABCB1 1236 rs1128503*

Аллели	Концентрация морфина в плазме (нмоль/л)			
	Min-Max	M( $\sigma$ )	Mo(ДИ 95 %)	Критерий Шапиро–Уилка
Суточная доза морфина 30 мг/с				
CC ( $n = 0$ )	—	—	—	—
CT ( $n = 12$ )	27,1–70,4	44,5(14)	41,4(32,5–54,6)	$p = 0,274$
TT ( $n = 9$ )	27,4–83,1	51,1(6,1)	51,4(34,5–68,8)	$p = 0,969$
Суточная доза морфина 40–60 мг/с				
CC ( $n = 5$ )	64,2–93,6	75,9(11,5)	76,3 (н/п*)	$p = 0,595$
CT ( $n = 23$ )	43,5–126,6	72,1(20,6)	67,6(64,2–73,9)	$p = 0,031$
TT ( $n = 10$ )	58,6–125,2	91,1(23,4) <sup>1</sup>	89,2(69,2–114,5)	$p = 0,640$
Суточная доза морфина 80–100 мг/с				
CC ( $n = 8$ )	76,4–130,2	96,4(18,7)	93,9(77,0–119,0)	$p = 0,465$
CT ( $n = 19$ )	50,1–167,5	117,0(32,0) <sup>1</sup>	115,8(106,8–135,4)	$p = 0,790$
TT ( $n = 0$ )	—	—	—	—

Примечания: <sup>1</sup> — достоверность разницы между CC и CT по критерию Манна–Уитни,  $p < 0,1$ ; \* — не применимо из-за малого числа наблюдений;  $\chi^2 = 17,788$ ;  $p = 0,001$ .  
Notes: <sup>1</sup> — достоверность разницы между CT и TT по критерию Манна–Уитни,  $p \leq 0,05$ ; \* — not applicable due to the small number of observations;  $\chi^2 = 17,788$ ;  $p = 0,001$ .

Таблица 2

Равновесная концентрация морфина в крови у пациентов в зависимости от полиморфизма генов *ABCB1 2677 rs2032582*

Table 2

Equilibrium concentration of morphine in the blood of patients depending on the polymorphism of genes *ABCB1 2677 rs2032582*

Аллели	Концентрация морфина в плазме (нмоль/л)			
	Min-Max	M( $\sigma$ )	Mo(ДИ 95 %)	Критерий Шапиро–Уилка
Суточная доза морфина 30 мг/с				
GG ( $n = 0$ )	—	—	—	—
GT ( $n = 13$ )	27,1–70,4	43,1(14,2)	41,3(30,7–53,6)	$p = 0,167$
TT ( $n = 8$ )	34,4–83,1	54,1(17,0)	53,9(34,9–72,6)	$p = 0,832$
Суточная доза морфина 40–60 мг/с				
GG ( $n = 6$ )	63,9–93,6	73,9(11,4)	71,9(64,0–90,6)	$p = 0,213$
GT ( $n = 23$ )	43,5–126,6	71,9(20,7)	67,6(62,6–73,9)	$p = 0,037$
TT ( $n = 9$ )	68,0–125,2	94,4(21,9) <sup>2,3</sup>	93,4(71,1–118,0)	$p = 0,503$
Суточная доза морфина 80–100 мг/с				
GG ( $n = 8$ )	76,4–141,2	95,2(21,7)	92,1(77,0–113,3)	$p = 0,044$
GT ( $n = 19$ )	50,0–167,5	118,7(31,01)	116,9(108,7–132,3)	$p = 0,459$
TT ( $n = 0$ )	—*	—*	—*	—

Примечания: <sup>1</sup> — достоверность разницы между GG и GT по критерию Манна–Уитни,  $p < 0,1$ ; <sup>2</sup> — достоверность разницы между GG и TT по критерию Манна–Уитни,  $p \leq 0,05$ ; <sup>3</sup> — достоверность разницы между GT и TT по критерию Манна–Уитни,  $p \leq 0,05$ ; \* — не применимо из-за малого числа наблюдений;  $\chi^2 = 19,594$ ;  $p = 0,0006$ .  
Notes: <sup>1</sup> — Mann–Whitney test for the difference between GG and GT,  $p < 0,1$ ; <sup>2</sup> — Mann–Whitney test for the difference between GG and TT,  $p \leq 0,05$ ; <sup>3</sup> — Mann–Whitney test for the difference between GT and TT,  $p \leq 0,05$ ; \* — not applicable due to the small number of observations;  $\chi^2 = 19,594$ ;  $p = 0,0006$ .



Таблица 3

Равновесная концентрация морфина в крови у в зависимости от полиморфизма генов *ABCB1 3435 rs1045642*

Table 3

Equilibrium concentration of morphine in the blood depending on the polymorphism of the *ABCB1 3435 rs1045642* genes

Алели Min–Max	Концентрация морфина в плазме (нмоль/л)			
	M(σ)		Мо(ДИ 95 %)	Критерий Шапиро–Уилка
Суточная доза морфина 30 мг/с				
CC (n = 0)	—	—	—	—
CT (n = 12)	27,1–55,2	38,5(9,4)	39,9(29,0–43,8)	p = 0,934
TT (n = 9)	34,4–83,0	57,0(16,3) <sup>3</sup>	58,2(38,5–70,3)	p = 0,822
Суточная доза морфина 40–60 мг/с				
CC (n = 6)	63,9–93,6	73,9(11,4)	71,9(64,0–90,6)	p = 0,213
CT (n = 17)	43,5–108,5	69,4(19,3)	66,4(55,3–77,0)	p = 0,295
TT (n = 15)	67,1–126,6	89,9(23,2) <sup>3</sup>	79,1(69,5–111,2)	p = 0,023
Суточная доза морфина 80–100 мг/с				
CC (n = 6)	50,0–97,1	79,2(18,2)	83,7(53,3–96,5)	p = 0,522
CT (n = 16)	76,4–141,2	110,5(19,6) <sup>1</sup>	110,4(104,9–126,2)	p = 0,319
TT (n = 5)	130,0–167,5	152,8(14,7) <sup>2,3</sup>	151,8(н/п*)	p = 0,450

Примечания: <sup>1</sup> — достоверность разницы между CC и CT по критерию Манна–Уитни p ≤ 0,05; <sup>2</sup> — достоверность разницы между CC и TT по критерию Манна–Уитни p ≤ 0,05; <sup>3</sup> — достоверность разницы между CT и TT по критерию Манна–Уитни p ≤ 0,05; \* — не применимо из-за малого количества выборки; χ<sup>2</sup> = 7,848; p = 0,0973.

Notes: <sup>1</sup>— the Mann–Whitney U test showed that the difference between SS and ST was significant at p ≤ 0.05; <sup>2</sup> — the Mann–Whitney U test showed that the difference between SS and TT was significant at p ≤ 0.05; <sup>3</sup> — the Mann–Whitney U test showed that the difference between ST and TT was significant at p ≤ 0.05; \* — not applicable due to the small sample size; γ<sup>2</sup> = 7,848; p = 0.0973.

у носителей *TT*-генотипа концентрация препарата была статистически достоверно выше, чем у пациентов с *CC* и *CT*-генотипами ( $p \leq 0,05$  для всех парных сравнений). Подобная закономерность прослеживалась и при дозе 40–60 мг/сут, хотя по общему  $\chi^2$ -критерию различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,097$ ). В группе 30 мг/сут достоверные различия не выявлены. Данные подтверждают потенциальную роль *rs1045642* как одного из ключевых фармакогенетических маркеров, влияющих на экспозицию морфина (табл. 3).

### Обсуждение / Discussion

Полученные результаты подтверждают роль полиморфизмов гена *ABCB1* как фармакогенетических предикторов концентрации морфина в плазме. Повышенная экспозиция у носителей *TT* может быть связана со сниженной экспрессией или активностью Р-гликопротеина, что способствует уменьшению клиренса и усилению системной биодоступности морфина. Это наблюдение имеет клиническое значение: пациенты с *TT*-генотипом потенциально более подвержены риску передозировки и требуют тщательной титрации доз. В то же время пациенты с *CC*-генотипом могут демонстрировать относительную резистентность к терапии, требующую повышения дозы или перехода на альтернативные опиоиды. Результаты согласуются с данными международных исследований и подтверждают описанные в литературе наблюдения, впервые демонстрируют аналогичные закономерности

в российской когорте паллиативных онкологических пациентов. Особое значение имеют выявленные различия для генотипа *TT* (*rs1045642* и *rs2032582*), который ассоциирован с повышенной экспозицией морфина. Это может быть обусловлено сниженной экспрессией или функциональной активностью Р-гликопротеина. Данный факт имеет прямое клинко-фармакологическое значение: у носителей таких вариантов выше риск кумуляции и побочных эффектов, что требует индивидуализированного подхода при назначении доз морфина. В то же время у пациентов с генотипами «дикого типа» может наблюдаться относительная резистентность, требующая увеличения доз или замены препарата. Таким образом, включение фармакогенетического тестирования в клиническую практику может способствовать персонализации опиоидной терапии в паллиативной онкологии и оптимизации соотношения «эффективность–безопасность».

### Заключение / Conclusion

Проведённое исследование подтверждает, что полиморфизмы гена *ABCB1*, особенно в позициях *rs1045642* и *rs2032582*, вносят значимый вклад в межиндивидуальные различия концентрации морфина в плазме крови у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих анальгетическую терапию. Выявлена тенденция к повышенной экспозиции морфина у носителей *TT*-генотипа, что может быть связано с редуцированной активностью транспортного

белка Р-гликопротеина, кодируемого *ABCB1*. Данная особенность имеет потенциал для клинического применения: пациенты с генотипами, предрасполагающими к кумуляции морфина, могут нуждаться в более низких начальных дозах и повышенном мониторинге переносимости, тогда как при наличии аллелей, способствующих более быстрому выведению, возможно, потребуется корректировка дозы в сторону увеличения.

Полученные результаты подчёркивают значимость включения фармакогенетического тестирования в алгоритм индивидуализации опиоидной терапии,

особенно в условиях паллиативной помощи. Однако необходимо учитывать ограничения исследования, включая малые размеры отдельных генотипических подгрупп и необходимость подтверждения полученных данных в более крупных когортах. В дальнейшем перспективным представляется разработка клинических рекомендаций по применению фармакогенетического тестирования при назначении морфина с учётом генотипа *ABCB1*, а также оценка его влияния не только на фармакокинетику, но и на частоту побочных эффектов, устойчивость к терапии и качество жизни пациентов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хайтович Евгений Дмитриевич** — врач-клинический фармаколог, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: eukhad@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2629-9250>

**Ших Евгения Валерьевна** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
e-mail: chih@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>  
РИНЦ SPIN-код: 2397-8414

### ABOUT THE AUTHORS

**Evgeny D. Khaytovich** — Clinical Pharmacologist, Assistant, Department of Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propaedeutics, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov's University), Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
e-mail: eukhad@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2629-9250>

**Evgenia V. Shikh** — PhD, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov's University), Moscow, Russian Federation  
e-mail: chih@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>  
RSCI SPIN code: 2397-8414

### Список литературы / References

1. Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 May;53(5):526-34. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01591.x.
2. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(1):59-98. doi: 10.2165/00003088-200342010-00003.
3. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Mar;21(3):152-61. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c.
4. Fujita K, Ando Y, Yamamoto W, et al. Association of UGT2B7 and ABCB1 genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Jan;65(2):251-8. doi: 10.1007/s00280-009-1029-2.

5. Ross JR, Riley J, Taegetmeyer AB, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1390-403. doi: 10.1002/cncr.23292.
6. Campa D, Gioia A, Tomei A, et al. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Apr;83(4):559-66. doi: 10.1038/sj.clpt.6100385.
7. Хайтович Е.Д., Е.В. Ших, Ибрагимов А.Н., и др. Полиморфизм рецепторных и ферментативных генов, ассоциированных с выраженностью анальгетического эффекта морфина у онкологических пациентов паллиативного профиля. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2025;(1):42-48. [Khaytovich ED, Shikh EV, Ibragimov AN et al. Polymorphism of receptor and enzymatic genes associated with the analgesic effect of morphine in palliative cancer patients. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2025;(1):42-48. (In Russ.)]. doi: 10.46393/27132129\_2025\_1\_42-48.