



Распространённость полиморфизмов гена CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G среди якутов и русских, больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких

Краснова Н. М.^{1,4}, Николаев В. М.², Асекритова А. С.^{1,3}, Евдокимова Н. Е.⁴, Татарина О. В.^{2,3}, Прокопьев Е. С.⁴, Венгеровский А. И.⁵, Денисенко Н. П.⁶, Сычев Д. А.⁶

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, Российская Федерация

² ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация

³ ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3», Якутск, Российская Федерация

⁴ ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулёза сопряжено с множеством медико-социальных проблем, поэтому продолжается поиск мер по улучшению результатов лечения с помощью разработки новых лекарств и схем химиотерапии. Бедаквилин метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP3A4. Полиморфизмы CYP3A4 и CYP3A5 могут приводить к вариативности концентраций бедаквилина в плазме, и влиять на эффективность и безопасность лечения. В настоящее время отсутствуют данные о распространённости полиморфных вариантов гена CYP3A4*22 и CYP3A5*3 среди якутов и русских, больных туберкулёзом.

Цель. Изучить частоту носительства полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G среди якутов и русских, больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом в сравнении с нормальной изменчивостью аллельных вариантов изучаемых генов в восточноазиатских и европейских популяциях.

Методы. Определяли полиморфизмы CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Частота аллеля T гена CYP3A4*22 достоверно ниже в сибирской группе по сравнению с частотой в евразийской группе ($p = 0,003$). Генотип дикого типа (CC) CYP3A4*22 встречался значимо чаще в сибирской группе больных, чем в евразийской группе, гетерозиготный генотип (CT) меньше представлен в сибирской популяции ($p = 0,003$). Генотип AA CYP3A5*3 реже встречался в сибирской группе пациентов относительно его частоты в евразийской группе ($p = 0,021$), гетерозиготный генотип AG намного реже выявлялся в сибирской популяции больных ($p < 0,001$), генотип GG преобладал в сибирской группе и реже определялся в евразийской популяции ($p < 0,001$). Выявлены различия распределение аллелей и генотипов CYP3A5*3 между якутами и восточными азиатами ($p < 0,05$).

Заключение. Различия аллельных вариантов и генотипов CYP3A4 и CYP3A5 в популяциях русских и якутов, больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких, может существенно модифицировать клиническую эффективность и развитие нежелательных реакций при лечении бедаквилином, так в его окислении основное значение имеет изофермент CYP3A цитохрома P450.

Ключевые слова: туберкулёз; бедаквилин; фармакогенетика; полиморфизм; CYP3A4*22; CYP3A5*3; якуты; русские

Для цитирования:

Краснова Н. М., Николаев В. М., Асекритова А. С., Евдокимова Н. Е., Татарина О. В., Прокопьев Е. С., Венгеровский А. И., Денисенко Н. П., Сычев Д. А. Распространённость полиморфизмов гена CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G среди якутов и русских, больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):34–44. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-34-44>. EDN: WWFTEW.

Поступила: 17.08.2025. В доработанном виде: 20.09.2025. Принята к печати: 27.09.2025. Опубликовано: 30.09.2025.

Prevalence of CYP3A4*22 (rs35599367) C>T and CYP3A5*3 (rs776746) A>G gene polymorphisms among Yakuts and Russians with drug-resistant pulmonary tuberculosis

Krasnova NM^{1,4}, Nikolaev VM², Asekritova AS^{1,3}, Evdokimova NE⁴, Tatarinova OV^{2,3}, Prokopyev ES⁴, Vengerovsky AI⁵, Denisenko NP⁶, Sychev DA⁶

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Yakutsk, Russian Federation

² Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation

⁴ E.N. Andreev Scientific and Practical Center "Phthysiatry", Yakutsk, Russian Federation

⁵ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Treatment of drug-resistant tuberculosis is associated with numerous medical and societal problems; therefore, the search continues for measures to improve treatment outcomes through the development of new drugs and chemotherapy regimens. Bedaquiline metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms can lead to variability in bedaquiline plasma concentrations, which in turn affects treatment efficacy and safety. Currently, there are no data on the prevalence of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 gene polymorphic variants among Yakuts and Russians with tuberculosis.

Objective. To study the carrier frequency of CYP3A4*22 (*rs35599367*) C>T and CYP3A5*3 (*rs776746*) A>G gene polymorphisms among Yakuts and Russians with drug-resistant tuberculosis compared to the normal variability of the studied gene allelic variants in East Asian and European populations.

Methods. A cross-sectional comprehensive study was conducted on 255 patients of Yakut and Russian ethnicity with drug-resistant pulmonary tuberculosis. CYP3A4*22 (*rs35599367*) C>T and CYP3A5*3 (*rs776746*) A>G polymorphisms were determined by real-time polymerase chain reaction. For comparative analysis, data on the carrier frequency of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 allelic variants in East Asian and European populations were used.

Results. In patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis, the frequency of the T allele of the CYP3A4*22 gene was significantly lower in the Siberian group compared to the frequency in the Eurasian group ($p = 0.003$). The wild-type genotype (CC) CYP3A4*22 was significantly more common in the Siberian group of patients than in the Eurasian group, whereas the heterozygous genotype (CT) was less represented in the Siberian population ($p = 0.003$). The AA genotype of CYP3A5*3 was less common in the Siberian group relative to its frequency in the Eurasian group ($p = 0.021$), the heterozygous AG genotype was much less frequently detected in the Siberian population of patients ($p < 0.001$), and the GG genotype predominated in the Siberian group and was less frequently determined in the Eurasian population ($p < 0.001$). The frequencies of alleles and genotypes of the CYP3A5*3 gene in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis did not differ between the Yakut and Russian populations. The distribution of CYP3A5*3 alleles and genotypes in the Russian population was the same as in the general European profile ($p > 0.05$). Differences were found between Yakuts and East Asians for all analyzed parameters ($p < 0.05$).

Conclusion. Features of the distribution of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 gene allelic variants affect the rate of drug metabolism among patients of Yakut and Russian ethnicity. Differences in allelic variants and genotypes of CYP3A4 and CYP3A5 in Russian and Yakut populations with drug-resistant pulmonary tuberculosis can significantly modify clinical efficacy and the development of adverse reactions during bedaquiline treatment, as the CYP3A isoenzyme of cytochrome P450 plays a primary role in its oxidation.

Keywords: tuberculosis; bedaquiline; pharmacogenetics; polymorphism; CYP3A4*22; CYP3A5*3; Yakuts; Russians

For citations:

Krasnova NM, Nikolaev VM, Asekritova AS, Evdokimova NE, Tatarinova OV, Prokopyev ES, Vengerovsky AI, Denisenko NP, Sychev DA. Prevalence of CYP3A4*22 (*rs35599367*) C>T and CYP3A5*3 (*rs776746*) A>G gene polymorphisms among Yakuts and Russians with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):34–44. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-34-44>. EDN: WWFTEW.

Received: 17.08.2025. **Revision received:** 20.09.2025. **Accepted:** 27.09.2025. **Published:** 30.09.2025.

Введение / Introduction

Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких представляет собой глобальную проблему здравоохранения. По данным систематического обзора в мире распространённость *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулёзным средствам составляет 11,6% (95% ДИ: 9,1—14,5%) [1]. В 2024 г. заболеваемость туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (ф. № 33) составила 5,7 на 100 000 населения.

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулёза — это сложный процесс, включающий длительную и высокозатратную химиотерапию с не всегда достижимой эффективностью и риском развития нежелательных реакций. В современной фтизиатрии для преодоления резистентности *M. tuberculosis* к традиционным лекарственным средствам применяют противотуберкулёзные препараты с новым механизмом противомикробного действия. С 2013 г. по рекомендации ВОЗ в комплексной фармакотерапии лекарственно-устойчивого туберкулёза применяют производное диарилхинолина с атомом брома бедаквилин [2].

Бедаквилин оказывает бактерицидное действие на делящиеся и покоящиеся микобактерии туберкулёза, подавляет внеклеточных и внутриклеточных возбудителей. Вызывает гибель лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых (в том числе

с множественной и широкой лекарственной устойчивостью) штаммов *M. tuberculosis* в минимальной ингибирующей концентрации $\leq 0,008$ – $0,12$ мкг/л. Бедаквилин селективно связывается с субъединицей С аденозин-5'-трифосфат-синтазы (АТФ-синтаза), ингибирует этот фермент, нарушает синтез АТФ у *M. tuberculosis* и лишает их энергии. АТФ-синтаза частично погружена в клеточную стенку микобактерий и катализирует продукцию АТФ за счёт градиента ионов водорода между цитоплазмой и клеточной стенкой. Фермент человека в 20 000 раз менее чувствителен к действию бедаквилина [3].

При приёме внутрь максимальная концентрация бедаквилина в плазме (C_{\max}) достигается через 5 ч. Он почти полностью связывается с белками плазмы, окисляется в печени изоферментом CYP3A4 цитохрома P450 с образованием N-монодесметила (M2), в 3–6 раз фармакологически менее активного в отношении *M. tuberculosis*, чем бедаквилин. Затем метаболит M2 деметилируется в неактивный дидесметил (M3) Бедаквилин выводится из организма с желчью. Терминальный период полуэлиминации ($T_{1/2}$) бедаквилина и метаболита M2 составляет около 5 мес. (в среднем от 2 до 8 мес.). Длительный период полуэлиминации обусловлен высокой липофильностью и депонированием в тканях [2].

Бедаквилин добавляют в стандартные схемы химиотерапии туберкулёза с множественной, предширокой и широкой лекарственной устойчивостью

M. tuberculosis [4]. Комбинированная химиотерапия, включающая беклавитин, показала более высокую эффективность по сравнению с результатами терапии больных туберкулёзом, не получавших беклавитин [5, 6]. В метаанализе, проведённом в 2024 г., установлено, что эффективность лечения с использованием схем, содержащих беклавитин, составляют 76,9–81,7 % [7].

Большую озабоченность вызывает приобретённая резистентность *M. tuberculosis* к беклавитину, её частота составляет от 2,2–4,4 % [8] до 12,2 % [9]. При назначении беклавитина следует учитывать факторы, способствующие развитию резистентности к этому лекарственному средству: позднее развитие бактерицидного эффекта, высокую связь с белками плазмы, длительный период полуэлиминации [10], а также нежелательные реакции, требующие прекращения терапии.

Побочное действие оказывают сам беклавитин и его метаболит М2. Возможны головокружение, удлинение скорректированного интервала QT (QTc) на ЭКГ с опасностью желудочковой аритмии типа «пируэт», боль в суставах и мышцах, патология печени, диспепсия [7]. У 1,7 % [0,7–4,2] пациентов из-за развития нежелательных реакций требовалось прекратить приём беклавитина [11].

В фармакогенетических исследованиях установлено, что полиморфизм генов, кодирующих ферменты I и II фаз биотрансформации противотуберкулёзных средств, влияет на эффективность и переносимость химиотерапии туберкулёза [12].

Беклавитин окисляется изоферментом *CYP3A4* цитохрома P450. Аллельные варианты генов, кодирующих этот изофермент, могут потенциально влиять на фармакокинетику, клинические результаты лечения туберкулёза и токсичность беклавитина.

В настоящее время в доступной научной литературе отсутствуют сведения о распространённости аллельных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* среди больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких якутской и русской национальностей.

Цель исследования: изучить частоту носительства полиморфизмов генов *CYP3A4*22* (*rs35599367*) C>T, *CYP3A5*3* (*rs776746*) A>G среди якутов и русских, больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом, в сравнении с изменчивостью аллельных вариантов изучаемых генов в восточноазиатских и европейских популяциях.

Методы / Methods

Дизайн исследования: проспективное, одноцентровое. В исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные в 2021–2023 гг. в ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» имени Е.Н. Андреева» для проведения интенсивной фазы лечения туберкулёза лёгких, вызванного *M. tuberculosis* с множе-

ственной лекарственной устойчивостью. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №1/2020 от 27.01.2020 г.). В исследовании участвовали 171 якутов [мужчин — 121 (70,76 %), женщин — 50 (29,24 %)] и 84 русских [мужчин — 61 (72,62 %), женщин — 23 (27,38 %)]. Средний возраст якутов составил 40,00±0,83, русских — 40,00±0,67 лет. Этническую принадлежность определяли самоидентификацией пациентов и их родителей, анализировали родословную до второго поколения.

Критерии включения: 1) туберкулёз органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*; 2) возраст 18 лет и старше; 3) этническая принадлежность: якуты, русские; 4) подписанное информированное согласие. Критерии невключения: 1) несоответствие любому из критериев включения; 2) в исследование не включали потомков разноэтнических браков.

Фармакогенетическое тестирование проводилось ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва и ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3», Якутск. Для генетического исследования осуществляли забор 3–4 мл крови из вены локтевого сгиба в вакуумные пробирки с помощью закрытой вакуумной системы (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Пробирки имели мелкодисперсное напыление антикоагулянта КЗ ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора реагентов «S-Corb» («Синтол», Россия). Генотипирование полиморфизмов выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc.; USA) с использованием наборов реактивов *CYP3A4*22* (*rs35599367*) C>T (ООО «ТестГен», Россия, *CYP3A5*3* (*rs776746*) A>G («Синтол», Россия).

Фенотип *CYP3A* определяли согласно данным табл. 1 [13].

Для сравнительного анализа использовали данные о частоте носительства аллельных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* в восточноазиатских и европейских популяциях. Группы сравнения для якутов были сформированы по принципу географической близости к Восточной Азии. Данные о частоте аллелей и генотипов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* получали из базы данных IGSR: The International Genome Sample Resource (<https://www.internationalgenome.org/>).

Результаты анализировали статистически с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 23 (лицензия Северо-Восточного федерального университета). При оценке распределения частот аллелей и генотипов генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* проверяли соблюдение равновесия Харди–Вайнберга. Для сравнения частот применяли стандартный критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Различия между

Таблица 1

Соответствие генотипов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* фенотипам метаболизма *CYP3A*

Table 1

Correspondence of *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* genotypes to *CYP3A* metabolism phenotypes

Фенотип <i>CYP3A</i> <i>YP3A phenotype</i>	Генотип по <i>CYP3A4*22</i> <i>CYP3A4*22 genotype</i>	Генотип по <i>CYP3A5*3</i> <i>CYP3A5*3 genotype</i>
Медленный метаболизатор Poor metabolizer	CT, TT	GG
Промежуточный метаболизатор Intermediate metabolizer	CC	GG
	CT, TT	AA, AG
Нормальный метаболизатор Normal metabolizer	CC	AA, AG

сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты / Results

Генотипы полиморфных генов *CYP3A4*22* (*rs35599367*), *CYP3A5*3* (*rs776746*) и *ABCB1* (*rs4148738*) выявляются в популяциях якутов, русских, восточных азиатов и европейцев.

Распределение частот генотипов и соответствие равновесию Харди–Вайнберга представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изоферментов CYP между русскими и европеоидами.

Сравнение русской популяции с европейской группой выявило единственное значимое различие по гетерозиготному генотипу *CYP3A4*22* (табл. 3).

Распределение аллелей и генотипов *CYP3A5*3* в русской выборке не показало отличий от общеевропейского профиля (табл. 4).

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изоферментов CYP между якутами и восточными азиатами.

При сравнении распределения аллелей и генотипов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3* якутской популяции с восточноазиатской группой обнаружены статистически значимые различия по всем изучаемым параметрам (табл. 3, 4).

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изоферментов CYP между русскими и якутами.

Распределение аллелей и генотипов генов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* не имеет статистически значимых различий между русскими и якутами (см. табл. 3, 4).

Результаты анализа распространенности фенотипов скорости метаболизма, ассоциированных с генетическими вариантами *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*, в исследуемых группах якутских и русских пациентов с туберкулезом представлены в табл. 5.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изоферментов CYP между объединенной группой сибирских популяций и объединенными евразийцами.

Частота аллелей и генотипов полиморфизма *CYP3A4*22* статистически значимо различалась между объединенной группой сибирских популяций [якуты и русские, проживающие на территории Республики Саха (Якутия)] и объединенной группой референсных популяций Евразии (восточные азиаты и европейцы).

Частота аллеля *T* гена *CYP3A4*22* была достоверно ниже в сибирской группе (0,39 %; 2 аллеля из 510) по сравнению с частотой в евразийской популяции (2,43 %; 49 аллелей из 2014) ($\chi^2 = 8,551$; $p = 0,003$).

Распределение генотипов *CYP3A4*22* также выявило существенные различия. Генотип дикого типа (CC) встречался чаще в сибирской группе (99,2 %; 253 индивида из 255) по сравнению с евразийской популяцией (95,1 %; 958 индивидов из 1007) ($\chi^2 = 8,734$; $p = 0,003$). Напротив, гетерозиготный генотип (CT) был значительно реже представлен в сибирской популяции (0,78 %; 2 индивида) относительно евразийской группы (4,77 %; 48 индивидов) ($\chi^2 = 8,734$; $p = 0,003$). Гомозиготный генотип по аллелю *T* не был обнаружен ни у одного представителя сибирской группы, в евразийской группе он был идентифицирован у одного индивида (0,1 %). Формальная статистическая значимость для генотипа *TT CYP3A4*22* ($\chi^2 = 601,662$; $p \approx 0$) должна интерпретироваться с осторожностью из-за крайне низкой ожидаемой частоты данного генотипа в сравниваемых группах; для подтверждения этого различия предпочтительно применение точных статистических критериев.

Статистический анализ выявил значимые различия в распределении генотипов полиморфизма *CYP3A5*3* между объединенной группой сибирских популяций и объединенной группой популяций Евразии, несмотря на отсутствие статистически значимого различия в частоте аллеля *A*. Частота аллеля *A* была ниже в сибирской группе (8,43 %; 43 аллеля из 510), чем в евразийской группе (17,18 %; 346 аллелей из 2014). Однако это различие не достигало уровня статистической значимости ($\chi^2 = 2,578$, $p = 0,108$).

Генотип *AA* реже встречался в сибирской группе (1,18%; 3 из 255 индивидов) по сравнению с его частотой в евразийской группе (4,17 %; 42 из 1007

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов *CYP3A4* и *CYP3A5* в популяциях якутов, русских, восточных азиатов и европейцев

Table 2

Distribution of allele and genotype frequencies of *CYP3A4* and *CYP3A5* gene polymorphisms in Yakut, Russian, East Asian, and European populations

Ген/Полиморфизм (rsID) Gene/Polymorphism (rsID)	Данные Data	Якуты Yakuts (n = 171)	p	Русские Russians (n = 84)	p	Восточные азиаты * East Asians* (n = 504)	p	Европейцы* Europeans* (n = 503)	p
CYP3A4*22 (rs35599367)	Аллели Alleles (C/T)	C:340, T:2	0,006	C:168, T:0	NaN	C:1008, T:0	NaN	C:957, T:49	0,052
	Генотипы Genotypes	CC:169		CC: 84		CC:504		CC:454	
		CT:2		CT:0		CT:0		CT:48	
		TT:0		TT:0		TT:0		TT:1	
CYP3A5*3 (rs776746)	Аллели Alleles (A/G)	A:26, G:316	1,213	A:17, G:151	0,028	A:289, G:719	0,097	A:57, G:949	0,103
	Генотипы Genotypes	AA:2		AA:1		AA:40		AA:2	
		AG:22		AG:15		AG:209		AG: 53	
		GG:147		GG:68		GG:255		GG:448	
Примечания: * данные по популяциям восточных азиатов и европейцев получены из общедоступной базы — 1000 Genomes Project; NaN — вычислить соответствие равновесию Харди–Вайнберга не представляется возможным ввиду отсутствия полиморфизма в выборке по данному локусу. Notes: * Data on East Asian and European populations were obtained from the publicly available database — 1000 Genomes Project; NaN — Hardy-Weinberg equilibrium calculation is not possible due to the absence of polymorphism in the sample at this locus.									

Таблица 3

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма *CYP3A4*22* в исследованных популяциях

Table 3

Comparative analysis of CYP3A4*22 polymorphism allele and genotype distribution in the studied populations					
Параметр Parameter	Аллели, % Alleles, %		Генотипы, % Genotypes, %		
	C	T	CC	CT	TT
Русские Russians (n = 84)	100,0	0,000	100,0	0,000	0,000
Европейцы Europeans (n = 503)	95,13	4,870	90,26	9,540	0,20
χ^2	0,984		0,986	8,714	0,167
p	0,321		0,320	0,003	0,682
Якуты Yakuts (n = 171)	99,42	0,58	98,83	1,170	0,000
Восточные азиаты East Asians (n = 504)	100,0	0,000	100,0	0,000	0,000
χ^2	5,899		5,903	5,903	5,903
p	0,015		0,015	0,015	0,015
* χ^2	0,984		0,986	0,986	0,986
* p	0,321		0,320	0,320	0,320
Примечание: * — сравнение распределения аллелей и генотипов популяций русских и якутов. Note: * — comparison of allele and genotype distribution between Russian and Yakut populations.					

Таблица 4

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма CYP3A5*3 в исследованных популяциях

Table 4

Comparative analysis of CYP3A5*3 polymorphism allele and genotype distribution in the studied populations

Параметр Parameter	Аллели, % Alleles, %		Генотипы, % Genotypes, %		
	A	G	AA	AG	GG
Русские Russians (n = 84)	10,119	89,881	1,190	17,857	80,952
Европейцы Europeans (n = 503)	5,666	94,334	0,398	10,537	89,066
χ^2	0,922		0,000	1,127	0,693
p	0,336		0,988	0,288	0,346
Якуты Yakuts (n = 171)	7,602	92,398	1,170	12,865	85,965
Восточные азиаты East Asians (n = 504)	28,671	71,329	7,937	41,468	50,595
χ^2	63,315		10,005	20,014	66,215
p	0,000		0,002	0,000	0,000
* χ^2	0,922		0,000	1,127	0,693
* p	0,336		0,988	0,288	0,346

Примечание: * — сравнение распределения аллелей и генотипов популяций русских и якутов.
Note: * — comparison of allele and genotype distribution between Russian and Yakut populations.

Таблица 5

Распространённость вариантов скорости метаболизма при участии CYP3A у якутов и русских, больных туберкулёзом

Table 5

Prevalence of CYP3A-mediated metabolism rate variants among Yakuts and Russians with tuberculosis

Фенотип по CYP3A CYP3A phenotype	Генотип CYP3A4*22 CYP3A4*22 genotype	Генотип CYP3A5*3 CYP3A5*3 genotype	Якуты, n (%) Yakuts, n (%)	Русские, n (%) Russians, n (%)
Медленный метаболизатор Poor metabolizer	CT	GG	2 (1,17)	0
Промежуточный метаболизатор Intermediate metabolizer	CC	GG	145 (84,80)	68 (80,95)
Нормальный метаболизатор Normal metabolizer	CC	AA	2 (1,17)	1 (1,19)
	CC	AG	22 (12,86)	15 (17,86)

индивидов) ($\chi^2 = 5,301$, $p = 0,021$). Гетерозиготный генотип AG намного меньше представлен в сибирской группе (14,51 %; 37 из 255 индивидов) относительно евразийской группы (26,02 %; 262 из 1007 индивидов) ($\chi^2 = 14,893$, $p < 0,001$). Генотип GG достоверно преобладал в сибирской группе (84,31 %; 215 из 255 индивидов) и реже выявлялся в евразийской группе (69,81 %; 703 из 1007 индивидов) ($\chi^2 = 21,565$, $p < 0,001$).

Обсуждение / Discussion

Цитохром P450 играет ключевую роль в реакции окисления ксенобиотиков. Он имеет более 1000 изоферментов, 5 из них (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2) метаболизируют до 90% всех лекарственных средств [14]. Наиболее распространённым изоферментом является CYP3A4, участвующий в биотрансформации 50% лекарств [15].

Гены изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 располагаются в соседних локусах 7-й хромосомы, имеют схожую каталитическую специфичность, но активность CYP3A5 ниже, чем активность CYP3A4. Ген CYP3A4 является низкополиморфным, CYP3A5 считается высокополиморфным [17].

Аллельные варианты гена *CYP3A4*22* существенно влияют на метаболизм лекарств, в первую очередь из-за изменения экспрессии и активности изофермента CYP3A4. Эта аллель, идентифицированная как однонуклеотидный полиморфизм (SNP) *rs35599367* C>T в интроне 6, связана со снижением экспрессии и активности CYP3A4 в печени, что приводит к вариабельности метаболизма лекарств. *CYP3A4*22* более распространён у европеоидов (частота аллелей составляет 5–7 %), но в других популяциях, таких как японцы, встречается редко или отсутствует [18, 19]. Этот полиморфизм в сочетании с другими вариантами CYP3A, такими как *CYP3A5*3*, может ещё больше усугубить замедление метаболизма лекарств, что характерно для некоторых когорт пациентов [20].

CYP3A5 обладает высокой степенью полиморфности, при этом аллели **1*, **3*, **6* и **7*, влияют на экспрессию и активность ферментов. Полиморфизм *CYP3A5*3* относится к генетическому варианту гена CYP3A5. Аллель *CYP3A5*3* характеризуется SNP, при котором аденин (A) заменяется гуанином (G) в положении 776746 (*rs776746*). Аллель *CYP3A5*3* наиболее распространена и отличается низкой экспрессией во многих популяциях [21, 22].

Аллель *G* гена *CYP3A5*3* встречается также широко. Распределение *CYP3A5*3* значительно различается между этническими группами, причём чаще выявляется в европейских и азиатских популяциях по сравнению с распространённостью в африканских популяциях, где чаще присутствует аллель *A* гена *CYP3A5*3* [23, 24]. Так, в китайской популяции частота аллелей *CYP3A5*3* составляет 76,1 %, при этом распределение генотипов составляет 5,6 % для *CYP3A5*1/1*, 36,7 % – для *CYP3A5*1/3* и 57,8 % – для *CYP3A5*3/3* [25].

Генотип *GG* гена *CYP3A5*3* связан с низкой скоростью метаболизма лекарственных средств, повышением их концентрации в плазме и органах, потенциальным ростом риска нежелательных реакций [26]. Эта вариабельность подчёркивает важность учёта генетического фона в клинической практике и обуславливает необходимость применения фармакогенетического тестирования для оптимизации дозирования лекарственных средств и терапевтических результатов.

Связь между полиморфизмами *CYP3A*4/5* и концентрацией бедаквилина при лечении туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью является важной областью исследований. Бедаквилин метаболизируется изоферментом цитохрома P450 *CYP3A*4*, и генетические вариации этого фермента могут существенно влиять на метаболизм препарата.

Гомозиготное и гетерозиготное носительство аллельного варианта *CYP3A5*3* (*rs776746*) связано с более медленным клиренсом бедаквилина ($p = 0,0017$), но не метаболита M2 ($p = 0,25$) [27].

В нашем исследовании полиморфизм *CYP3A4*22* демонстрирует выраженные межпопуляционные различия. Они характеризуются значительно более низкой частотой аллеля *T* и гетерозиготного генотипа *CT*, а также практически фиксированной частотой генотипа *CC* у сибирских популяций (якуты и русские) по сравнению с частотой в объединённых популяциях Восточной Азии и Европы.

В сибирских популяциях (якуты и русские) статистически значимо смещается распределения генотипов *CYP3A5*3* в сторону гомозиготного генотипа *GG*. Частоты как гетерозиготного (*AG*), так и гомозиготного (*AA*) генотипов распространены меньше, чем в объединённой группе популяций Восточной Азии и Европы, хотя значимое различия частот аллелей отсутствуют. Следовательно, влияние генотипа *GG* *CYP3A5*3* на метаболизм лекарственных средств и терапевтические результаты может быть более значительным в сибирской популяции. У носителей этого аллеля возможны вариации лекарственного ответа, что потребует индивидуального подхода к лечению.

Подавляющее большинство как якутских, так и русских больных туберкулёзом являются промежуточными метаболиторами по CYP3A. Фенотип медленного метаболизма был очень редким и выявлен только у якутов. Фенотип нормального метаболизма встречался реже промежуточного, но чаще медленного, с тенденцией к несколько большей распространённости в группе русских пациентов.

Большинство больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом является промежуточными метаболиторами, это необходимо учитывать при оценке эффективности лечения и риска развития нежелательных реакций при применении противотуберкулёзных средств, в частности бедаквилина.

Заключение / Conclusion

Исследование выявило значительные различия в распределении полиморфизмов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* у больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом в якутской и русской популяциях по сравнению с другими евразийскими популяциями. Это подчёркивает важность учёта генетической вариабельности при химиотерапии туберкулёза, особенно в отношении лекарственных средств, в метаболизме которых участвуют изоферменты CYP3A.

Понимание генетических факторов, влияющих на метаболизм лекарственных средств, может привести к разработке более индивидуальных схем лечения и улучшению результатов химиотерапии пациентов, страдающих лекарственно-устойчивым туберкулёзом. Необходимы дальнейшие исследования распро-

странённости изучаемых генов в разных этнических группах, их влияния на эффективность и безопасность лечения бедаквилином больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью к *M. tuberculosis*.

Ограничения исследования / Study limitation

Исследование даёт предварительную информацию о распространённости аллельных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* среди больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких у лиц якутской и русской национальностей, но важно признать недостатки размера выборки исследования, что может не в полной мере отразить генетическую вариабельность исследуемых генов в более широких популяциях. Кроме того, при сосредоточении внимания на конкретных полиморфизмах можно упустить из виду другие негенетические и генетические факторы, способные влиять на метаболизм лекарственных средств, эффективность и безопасность лечения туберкулёза.

Выводы / Conclusions

1. Частота аллеля *T* гена *CYP3A4*22* у больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких была достоверно ниже в сибирской группе по сравнению с частотой в евразийской группе ($p = 0,003$).

2. Генотип дикого типа (*CC*) *CYP3A4*22* встречался чаще в сибирской группе больных, чем в евразийской группе, гетерозиготный генотип (*CT*) значительно меньше представлен в сибирской популяции ($p = 0,003$).

3. Генотип *AA CYP3A5*3* реже встречался в сибирской группе пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулёзом относительно его частоты в евразийской группе ($p = 0,021$), гетерозиготный генотип *AG* намного реже представлен в сибирской популяции больных ($p < 0,001$), генотип *GG* преобладал в сибирской группе и реже выявлялся в евразийской популяции ($p < 0,001$).

4. Частоты аллелей и генотипов гена *CYP3A5*3* у больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких не отличались в популяциях якутов и русских ($p > 0,05$). Распределение аллелей и генотипов *CYP3A5*3* в русской популяции были такими же как у общеевропейского профиля ($p > 0,05$). Между якутами и восточными азиатами выявлены статистически значимые различия по всем анализируемым параметрам ($p < 0,05$).

5. Различия аллельных вариантов и генотипов *CYP3A4* и *CYP3A5* в популяциях русских и якутов, больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких, может существенно влиять на клиническую эффективность и развитие нежелательных реакций при лечении бедаквилином, так в его окислении основное значение имеет изофермент *CYP3A* цитохрома P450.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. *Н.М. Краснова* — разработка дизайна экспериментального исследования; сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *В.М. Николаев* и анализ и интерпретация результатов исследования, *А.С. Асекритова* — сбор и анализ данных литературы; *Н.Е. Евдокимова* — планирование исследования; *Е.С. Прокопьев* — участие в формулировке выводов, *О.В. Татарина* критический пересмотр текста рукописи; *Н.П. Денисенко* — анализ и интерпретация результатов фармакогенетического исследования; *А.И. Венгеровский* и *Д.А. Сычев* — утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions

All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. All authors participated in developing the article concept and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. *N.M. Krasnova* — development of experimental research design; collection and analysis of literature data, manuscript writing; *V.M. Nikolaev* — analysis and interpretation of research results; *A.S. Asekritova* — collection and analysis of literature data; *N.E. Evdokimova* — research planning; *E.S. Prokopyev* — participation in formulating conclusions; *O.V. Tatarinova* — critical revision of the manuscript; *N.P. Denisenko* — analysis and interpretation of pharmacogenetic research results; *A.I. Vengerovsky* and *D.A. Sychev* — approval of the final manuscript version for publication.

Информированное согласие на публикацию

Получено информированное добровольное согласие пациента на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Informed consent to publication

The informed voluntary consent of the patient was obtained for the processing of personal data and their use for scientific and educational purposes, including the anonymous publication of personal medical information.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснова Наталья Михайловна — к. м. н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет», Медицинский институт, Якутск, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: krasnova14@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>
РИНЦ SPIN-код: 8703-8169

Николаев Вячеслав Михайлович — к. б. н., с. н. с., ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация
e-mail: Nikolaev1126@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4490-8910>
РИНЦ SPIN-код: 9229-78794

Асекритова Александра Степановна — к. м. н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Медицинский институт, Якутск, Российская Федерация; зав. ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», Якутск, Российская Федерация
e-mail: my@asekritova-8.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-2128>
РИНЦ SPIN-код: 1317-7060

Евдокимова Надежда Евстафьевна — врач-фтизиатр, зав., ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация
e-mail: neevdokimova2008@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0187-280X>
РИНЦ SPIN-код: 1169-5154

Татаринова Ольга Викторовна — д. м. н., главный врач, ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3», Якутск, Российская Федерация; с. н. с., ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация
e-mail: tov3568@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5499-9524>
РИНЦ SPIN-код: 3346-0980

Прокопьев Егор Спиридонович — директор, ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», Якутск, Российская Федерация
e-mail: prokopevegor76@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>
РИНЦ SPIN-код: 8046-5639

ABOUT THE AUTHORS

Natalia M. Krasnova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Yakutsk, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: krasnova14@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>
RSCI SPIN code: 8703-8169

Vyacheslav M. Nikolaev — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation
e-mail: Nikolaev1126@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4490-8910>
RSCI SPIN code: 9229-7879

Alexandra S. Asekritova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Yakutsk, Russian Federation; Head of Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation
e-mail: my@asekritova-8.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-2128>
RSCI SPIN code: 1317-7060

Nadezhda E. Evdokimova — Phthisiologist, Head of Department, E.N. Andreev Scientific and Practical Center "Phthisiatry", Yakutsk, Russian Federation
e-mail: neevdokimova2008@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0187-280X>
RSCI SPIN code: 1169-5154

Olga V. Tatarinova — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation; Senior Researcher, Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation
e-mail: tov3568@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5499-9524>
RSCI SPIN code: 3346-0980

Egor S. Prokopyev — Director, E.N. Andreev Scientific and Practical Center "Phthisiatry", Yakutsk, Russian Federation
e-mail: prokopevegor76@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>
RSCI SPIN code: 8046-5639

Венгеровский Александр Исаакович — д. м. н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры фармакология, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Российская Федерация
e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>
РИНЦ SPIN-код: 8818-0543

Денисенко Наталья Павловна — к. м. н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Российская Федерация
e-mail: denisenkonp@rmapo.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>
РИНЦ SPIN-код: 5883-6249

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Alexander I. Vengerovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Higher Education of the Russian Federation, Professor of the Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>
RSCI SPIN code: 8818-0543

Natalia P. Denisenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: denisenkonp@rmapo.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>
RSCI SPIN code: 5883-6249

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Acting Rector of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
RSCI SPIN code: 4525-7556

Список литературы / References

1. Salari N, Kanjoori AH, Hosseinian-Far A, et al. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023 May 25;12(1):57. doi: 10.1186/s40249-023-01107-x.
2. Nguyen TV, Cao TB, Akkerman OW, et al. Bedaquiline as part of combination therapy in adults with pulmonary multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Aug;9(8):1025-37. doi: 10.1080/17512433.2016.1200462.
3. Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолонов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(3):41-47. [Kudlay DA. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(3):41-47. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-4710.14341/probl20135943-10.
4. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024. [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ.)].
5. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 17;21(1):970. doi: 10.1186/s12879-021-06666-8.
6. Starshinova A, Dovgalyk I, Belyaeva E, et al. Efficacy of Tuberculosis Treatment in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis with the Use of Bedaquiline: The Experience of the Russian Federation. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov 14;11(11):1622. doi: 10.3390/antibiotics11111622.
7. Ur Rehman O, Fatima E, Ali A, et al. Efficacy and safety of bedaquiline containing regimens in patients of drug-resistant tuberculosis: An updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2023 Dec 1;34:100405. doi: 10.1016/j.jctube.2023.100405.
8. Mallick JS, Nair P, Abbew ET, et al. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 Mar 29;4(2):dlac029. doi: 10.1093/jacamr/dlac029.
9. Алгазина В.В., Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Частота встречаемости устойчивости M. tuberculosis к линезолиду и бедыквилину у пациентов за период 2011–2022 гг. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2024;12(3):20-25. [Algazina V.V., Smirnova T.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. The incidence of M. tuberculosis resistance to linezolid and bedaquiline in patients for the period 2011-2022. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2024;12(3):20-25. (In Russ.)]. doi: 10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25.
10. Shaw ES, Stoker NG, Potter JL, et al. Bedaquiline: what might the future hold? *Lancet Microbe*. 2024 Dec;5(12):100909. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00149-6.
11. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al; Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):383-394. doi: 10.1016/S2213-2660(20)30047-3.
12. Тюлькова Т.Е., Ткачук А.П., Акмалова К.А., и др. Генетический полиморфизм, влияющий на метаболизм противотуберкулезных препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):37-45. Doi: 10.37489/2588-0527-2024-2-37-45. EDN: FMIQSQ [Tyulkova T.E., Tkachuk A.P., Akmalova K.A., et al. Genetic polymorphisms affect the metabolism of antituberculosis drugs. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2024;(2):37-45. (In Russ.)].
13. Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, et al. CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics*. 2013 Jan;14(1):47-62. doi: 10.2217/pgs.12.187.
14. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;2:4-11. [Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, Smirnov VV. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):4-11. (In Russ.)].
15. Wrighton SA, Schuetz EG, Thummel KE, et al. The human CYP3A subfamily: practical considerations. *Drug Metab Rev*. 2000 Aug-Nov;32(3-4):339-61. doi: 10.1081/dmr-100102338.
16. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*. 2002 Dec;3(6):561-97. doi: 10.2174/1389200023337054.
17. Ивашенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., и др. Влияние полиморфизмов генов CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 на профиль безопасности феназепамы при синдроме отмены алкоголя. *Вест-*

НИК ПАМН. 2018;73(3):206–214. [Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, et al. Impact of CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 Polymorphisms on Phenazepam Safety in Patients with Alcohol Withdrawal Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(3): 206–214. (In Russ.)]. DOI:10.15690/vramn989.

18. Okubo M, Murayama N, Shimizu M, et al. CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes. *J Toxicol Sci*. 2013;38(3): 349–54. doi: 10.2131/jts.38.349.

19. Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, et al. CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics*. 2013 Jan;14(1):47–62. doi: 10.2217/pgs.12.187.

20. Scheibner A, Remmel R, Schladt D, et al. Tacrolimus Elimination in Four Patients With a CYP3A5*3/*3 CYP3A4*22/*22 Genotype Combination. *Pharmacotherapy*. 2018 Jul;38(7):e46–e52. doi: 10.1002/phar.2131.

21. Suarez-Kurtz G, Struchiner CJ. Pharmacogenomic implications of the differential distribution of CYP3A5 metabolic phenotypes among Latin American populations. *Pharmacogenomics*. 2024 Mar;25(4):187–195. doi: 10.2217/pgs-2024-0009.

22. Adler G, Uzar I, Valjevac A, et al. Genetic diversity of CYP3A5 and ABCB1 variants in East-Central and South European populations. *Ann Hum Biol*. 2022 Jun;49(3–4):210–215. doi: 10.1080/03014460.2022.2100477.

23. Suarez-Kurtz G, Vargens DD, Santoro AB, et al. Global pharmacogenomics: distribution of CYP3A5 polymorphisms and phenotypes in the Brazilian population. *PLoS One*. 2014 Jan 10;9(1):e83472. doi: 10.1371/journal.pone.0083472.

24. Adler G, et al. Landscape of CYP3A5 Variants in Central-Eastern and South European Populations. In: Badnjevic A., Škrbić R., Gurbeta Pokvić L. (eds) CMBEBIH 2019. CMBEBIH 2019. IFMBE Proceedings, vol 73. Springer, Cham. Doi: 10.1007/978-3-030-17971-7_78.

25. Wang HP, Xie JJ, Zhang ZY, et al. [Study on polymorphisms of CYP3A5 gene and their clinical role]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005 Aug;22(4):423–6. Chinese.

26. Genvigir FDV, Campos-Salazar AB, Felipe CR, et al. CYP3A5*3 and CYP2C8*3 variants influence exposure and clinical outcomes of tacrolimus-based therapy. *Pharmacogenomics*. 2020 Jan;21(1):7–21. doi: 10.2217/pgs-2019-0120.

27. Haas DW, Abdelwahab MT, van Beek SW, et al. Pharmacogenetics of Between-Individual Variability in Plasma Clearance of Bedaquiline and Clofazimine in South Africa. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(1):147–156. doi: 10.1093/infdis/jiac024.