

# Фармакогенетика и Фармакогеномика

№ 2, 2025



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



Фармакогенетика  
Фармакогеномика



Издательство  
**ОКИ**

**№ 2, 2025 г.**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Сычев Д. А.** — д. м. н., проф., проф. РАН, acad. РАН, Москва, Россия

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Мирзаев К. Б.** — д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

**Кантемирова Б. И.** — д. м. н., проф., Астрахань, Россия

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Баранова Е. Е.** — к. м. н., доцент, Москва, Россия

**Бодунова Н. А.** — к. м. н., Москва, Россия

**Вавилова Т. В.** — д. м. н., проф., Санкт-Петербург, Россия

**Воробьева Н. А.** — д. м. н., проф., Архангельск, Россия

**Гавриленко Л. Н.** — к. м. н., доцент, проф., Минск, Беларусь

**Гареева А. Э.** — к. м. н., д. б. н., доцент, проф., Уфа, Россия

**Глотов А. С.** — д. б. н., Санкт-Петербург, Россия

**Глотов О. С.** — д. б. н., Москва, Санкт-Петербург, Россия

**Годков М. А.** — д. м. н., Москва, Россия

**Гольдберг А. С.** — к. м. н., Москва, Россия

**Заклязьминская Е. В.** — д. м. н., Москва, Россия

**Иващенко Д. В.** — д. м. н., доцент, Москва, Россия

**Кондратьева Е. И.** — д. м. н., проф., Москва, Россия

**Краснова Н. М.** — к. м. н., доцент, Якутск, Россия

**Кузденбаева Р. С.** — д. м. н., проф., акад. НАК РК, Алматы, Казахстан

**Леонова М. В.** — д. м. н., проф., Москва, Россия

**Лишиц Г. И.** — д. м. н., Новосибирск, Россия

**Остроумова О. Д.** — д. м. н., проф., Москва, Россия

**Павлова С. И.** — д. м. н., доцент, Чебоксары, Россия

**Полоников А. В.** — д. м. н., проф., Курск, Россия

**Раменская Г. В.** — д. фарм. н., проф., Москва, Россия

**Решетько О. В.** — д. м. н., проф., Саратов, Россия

**Савельева М. И.** — д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия

**Седякина Ю. В.** — к. м. н., проф., Москва, Россия

**Сироткина О. В.** — д. б. н., проф., Санкт-Петербург, Россия

**Сулейманов С. Ш.** — д. м. н., проф., Хабаровск, Россия

**Тилекеева У. М.** — д. м. н., проф., Бишкек, Кыргызстан

**Шнайдер Н. А.** — д. м. н., проф., Санкт-Петербург, Россия

**Фролова Ю. В.** — д. м. н., Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Вавилин В. А.** — д. м. н., проф., член-корр. РАН, Новосибирск, Россия

**Гинтер Е. К.** — д. б. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

**Иванов А. М.** — д. м. н., проф., член-корр. РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Конради А. О.** — д. м. н., проф., акад. РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Котенко К. В.** — д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

**Куцев С. И.** — д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

**Кушлинский Н. Е.** — д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

**Петров В. И.** — д. м. н., проф., акад. РАН, Волгоград, Россия

**Ших Е. В.** — д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия

**Шляхто Е. В.** — д. м. н., проф., акад. РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Хохлов А. Л.** — д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия

**ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА**

**Белоусов Дмитрий Юрьевич** — выпускающий редактор, +7(926)568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

**Афанасьева Елена Владимировна** — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»,

подписка +7(916)986-04-65; e-mail: eva88@list.ru

**Жук Елена Владимировна** — дизайн и верстка; e-mail: elenazuk70@mail.ru

**Смирнова Людмила Борисовна** — корректор

**NEISON** (лаборатория Елрив). Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS

**Подписано в печать** 30.06.2025 г.

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com

115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

**Тираж:** 300 экз. Свободная цена.

**Учредитель:** ООО «Издательство ОКИ», www.lzdat-oki.ru

**Журнал зарегистрирован** Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, номер свидетельства о регистрации ПИ № ФС77-80350. ISSN 2686-8849

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

**ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Фармакогенетика рака поджелудочной железы: от стандартной химиотерапии к персонализированным стратегиям

Сычев Д. А. .... 3

**АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ**

Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность эрадикации инфекции Helicobacter pylori — ключевого фактора канцерогенеза желудка

Боярко А. В., Синицина И. И. .... 5

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА**

Фармакогенетические аспекты безопасности терапии высокодозным метотрексатом острого лимфобластного лейкоза у детей

Гурьева О. Д., Валиев Т. Т., Савельева М. И. .... 14

Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Иванова Д. А., Юровская Е. И., Галкина К. Ю. .... 23

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

Фармакогенетическая модель прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом

Девальд И. В., Мысливцова К. Ю., Лиля А. М., Ходус Е. А., Хромова Е. Б. .... 30

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Выбор фармакогеномной стратегии для подбора таргетной терапии муковисцидоза: история одного пациента

Власова А. В., Якушина Е. Е., Газиев И. Р., Симонова О. И., Лукаш У. В., Сычев Д. А. .... 40

Генетическая резистентность к антиагрегантам и отсроченное развитие инсульта при диссекции позвоночной артерии: клиническое наблюдение

Попугаев К. А., Квасников А. М., Карпова О. В., Сысоева А. А., Кругляков Н. М., Мархулия Д. С., Попугаева О. К. .... 46

**Сайты**

- www.Pharmacokinetics.ru
- www.ClinVest.ru
- www.Patient-Oriented.ru
- www.Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru
- www.Antibiotics-Chemotherapy.ru
- www.myRWD.ru

**Журналы**

- Фармакокинетика и Фармакодинамика
- Качественная клиническая практика
- Пациентоориентированная медицина и фармация
- Фармакогенетика и Фармакогеномика
- Антибиотики и Химиотерапия
- Реальная клиническая практика: данные и доказательства

**WEB-порталы**

- www.HealthEconomics.ru
- www.ФармакоГенетика.рф

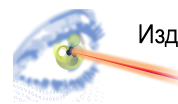
- Центр фармакоэкономических исследований
- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



Фармакогенетика  
Фармакогеномика



Издательство  
ОКИ

№ 2, 2025 г.

CONTENTS

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Sychev D. A.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor RAS, Acad. RAS, Moscow, Russia

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

**Mirzaev K. B.** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Moscow, Russia

**SCIENCE EDITOR**

**Kantemirova B. I.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan, Russia

**EDITORIAL BOARD**

**Baranova E. E.** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Moscow, Russia

**Bodunova N. A.** — Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia

**Frolova Yu. V.** — Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

**Gareeva A. E.** — Cand. Sci. (Med.), Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor, Ufa, Russia

**Gavrilenko L. N.** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Minsk, Belarus

**Glotov A. S.** — Dr. Sci. (Biol.), St. Petersburg, Russia

**Glotov O. S.** — Dr. Sci. (Biol.), Moscow, St. Petersburg, Russia

**Godkov M. A.** — Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

**Goldberg A. S.** — Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia

**Ivashchenko D. V.** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Moscow, Russia

**Kondratieva E. I.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia

**Krasnova N. M.** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Yakutsk, Russia

**Kuzdenbaeva R. S.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. NAC RK, Almaty, Kazakhstan

**Leonova M. V.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia

**Lifshits G. I.** — Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk, Russia

**Ostroumova O. D.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia

**Pavlova S. I.** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Cheboksary, Russia

**Polonikov A. V.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kursk, Russia

**Ramenskaya G. V.** — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Moscow, Russia

**Reshetko O. V.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov, Russia

**Savelyeva M. I.** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Yaroslavl, Russia

**Schneider N. A.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, St. Petersburg, Russia

**Sedyakina Yu. V.** — Cand. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia

**Sirotkina O. V.** — Dr. Sci. (Biol.), Professor, St. Petersburg, Russia

**Suleymanov S. Sh.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Khabarovsk, Russia

**Tilekeeva U. M.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Bishkek, Kyrgyzstan

**Vavilova T. V.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, St. Petersburg, Russia

**Vorobyova N. A.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Arkhangelsk, Russia

**Zaklyazminskaya E. V.** — Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

**EDITORIAL COUNCIL**

**Ginter E. K.** — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

**Ivanov A. M.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, St. Petersburg, Russia

**Khokhlov A. L.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Yaroslavl, Russia

**Konradi A. O.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Saint Petersburg, Russia

**Kotenko K. V.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

**Kushlinsky N. E.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

**Kutsev S. I.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

**Petrov V. I.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Volgograd, Russia

**Shikh E. V.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Moscow, Russia

**Shlyakhto E. V.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, St. Petersburg, Russia

**Vavilin V. A.** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Novosibirsk, Russia

**PUBLISHING GROUP**

**Belousov Dmitry** — Managing Editor; +7 (926) 568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

**Afanasyeva Elena** — CEO in LLC «Publisher OKI», subscription; +7 (916) 986-04-65;

e-mail: eva88@list.ru

**Zhuk Elena** — Design and layout; e-mail: elenazuk70@mail.ru

**Smirnova Lyudmila** — press-corrector

NEICON (Elpub lab). Web site is supported by powered by PKP OJS

**Signed in print** 30.06.2025.

Printed by the printing office LLC Buki Vedi, www.bukivedi.com

115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

**Circulation:** 300 copies. Free price.

**Founder:** LLC «Publisher OKI», www.lzdat-oki.ru

**The journal is registered** by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media. The number of the certificate of registration ПИ № ФЦ77-80350.

ISSN 2686-8849

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

**FROM EDITOR-IN-CHIEF**

Pharmacogenetics of pancreatic cancer: from standard chemotherapy to personalized strategies  
*Sychev DA* ..... 3

**CURRENT REVIEWS**

The effect of the genetic polymorphism of CYP2C19 on the effectiveness of eradication of Helicobacter pylori infection, a key factor in gastric carcinogenesis  
*Boyarko AV, Sinitsina II* ..... 5

**CLINICAL PHARMACOGENETICS**

Pharmacogenetic aspects of safety of high-dose methotrexate therapy for acute lymphoblastic leukemia in children  
*Gurieva OD, Valiev TT, Savelyeva MI* ..... 14

Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis  
*Ivanova DA, Yurovskaya EI, Galkina Kyu* ..... 23

**PERSONALIZED THERAPY**

Pharmacogenetic model for predicting therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis  
*Devald IV, Myslivtsova KYu, Lila AM, Khodus EA, Khromova EB* ..... 30

**CASE STUDY**

Choosing a pharmacogenomic strategy for targeted therapy of cystic fibrosis: the story of one patient  
*Vlasova AV, Yakushina EE, Gaziev IR, Simonova OI, Lukash UV, Sychev DA* ..... 40

Genetic resistance to antiplatelet agents and delayed stroke development in vertebral artery dissection: a clinical case  
*Popugaev KA, Kvasnikov AM, Karpova OV, Sysoeva AA, Kruglyakov NM, Markhulia DS, Popugaeva OK* ..... 46

**Sites**

www.Pharmacokinetics.ru  
www.ClinVest.ru  
www.Patient-Oriented.ru  
www.Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru  
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru  
www.myRWD.ru

**Journals**

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics  
Good Clinical Practice  
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy  
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics  
Antibiotics and Chemotherapy  
Real-World Data & Evidence

**WEB-portals**

www.HealthEconomics.ru  
www.ФармакоГенетика.рф

Center for Pharmacoeconomics Research  
Society of Pharmacogenetics, Pharmacokinetics and Personalized Therapy

## Фармакогенетика рака поджелудочной железы: от стандартной химиотерапии к персонализированным стратегиям

*Уважаемые коллеги!* Приветствую вас в рамках обращения главного редактора и представляя очередной номер нашего журнала, я не могу не остановиться на одной из самых динамично развивающихся и клинически значимых областей нашей науки — фармакогенетике в онкологии, которой мы часто уделяем особое внимание. В качестве наглядного примера того, куда движется эта область, предлагаю обратиться к недавнему масштабному обзору *Langer A. et al.*, посвящённому терапевтическим биомаркерам и фармакогенетике рака поджелудочной железы (РПЖ)<sup>1</sup>. Эта работа как нельзя лучше иллюстрирует и современные достижения, и те вызовы, которые стоят перед нами.

Рак поджелудочной железы, печально известный своим агрессивным течением и ограниченными возможностями терапии, сегодня становится полигоном для испытания стратегий персонализированной медицины. Долгое время стандартом лечения были схемы вроде FOLFIRINOX или гемцитабин/паклитаксел, но их эффективность ограничена, а медиана общей выживаемости не превышает года. Ключ к прорыву лежит в персонализированном подходе, и здесь фармакогенетика выходит на первый план.

Обзор наглядно демонстрирует эволюцию нашего подхода: от попыток предсказать ответ на стандартную химиотерапию к активному поиску мишеней для таргетных препаратов. Исследования показывают, что вариабельность в генах, кодирующих ферменты биотрансформации (CYP2C8, CYP3A4) и транспорта (ABCB1, SLCO1B3) таких препаратов, как паклитаксел, может влиять на их эффективность и токсичность. Хотя эти ассоциации пока не внедрены в рутинную практику из-за гетерогенности исследований, они указывают на верный путь. Аналогичным образом, для платиносодержащей химиотерапии ключевым предиктором ответа оказался статус генов репарации ДНК (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM). Дефицит системы гомологичной рекомбинации (HRD) делает опухоль уязвимой для повреждений, наносимых препаратами

<sup>1</sup> Langer A, Soucek P, Vymetalkova V, et al. Therapeutic pancreatic cancer biomarkers and pharmacogenetics. *Semin Cancer Biol.* 2025 Sep 6;116:31-44. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.08.002.



платины, что напрямую влияет на выживаемость пациентов.

Кроме того, сегодня мы становимся свидетелями настоящей революции. С появлением ингибиторов PARP (олапариб) для пациентов с герминальными мутациями *BRCA1/2* мы получили первый таргетный препарат для РПЖ, подтвердивший свою эффективность в рамках клинического исследования фазы III (POLO). Более того, секвенирование нового поколения (NGS) позволяет выявлять и другие, редкие, но клинически значимые «повреждения»: мутации *KRAS G12C* (таргетные препараты соторасиб, адаграсиб), фьюжны *NTRK* (ларотректиниб и др.), *NRG1* (зенокутузумаб) и другие. Это превращает РПЖ из «неизлечимой» болезни в заболевание, где для определённых групп пациентов возможен подбор высокоэффективной и безопасной терапии.

Несмотря на очевидный прогресс, работа *Langer A. et al.* подчёркивает и серьёзные проблемы, над решением которых нам предстоит вместе работать. Подавляющее большинство фармакогенетических ассоциаций, особенно выявленных в исследованиях полногеномного поиска (GWAS) и исследований «генов-кандидатов», требуют независимого подтверждения на больших когортах. Следует учитывать, что РПЖ — это не одна болезнь, а спектр молекулярных подтипов, по-разному отвечающих на лечение. И конечно, будущее — за интеграцией данных о соматических мутациях, герминальных вариантах, экспрессии генов и характеристиках микроокружения опухоли для построения комплексного прогностического профиля.

Одним из самых перспективных направлений является анализ циркулирующей опухолевой ДНК. Он позволяет неинвазивно оценивать молекулярный профиль опухоли в реальном времени, отслеживать развитие резистентности (например, появление реверсивных мутаций в гене *BRCA2*) и выявлять минимальное остаточное заболевание после операции. Это краеугольный камень для персонализированного подхода, адаптирующего терапию под меняющуюся биологию опухоли.

Уже сейчас становится ясно, что монотерапия, будь то химиотерапия или таргетный препарат, часто проигрывает в борьбе с резистентностью. Будущее — за рациональными комбинациями: ингибиторы PARP + иммунотерапия, ингибиторы KRAS + химиотерапия, таргетные препараты + антиангиогенная терапия. Таким образом, мы движемся от унифицированного

подхода к сложной, многокомпонентной системе стратификации пациентов.

Задача научного сообщества, клиницистов и нас, как издателей, — способствовать трансляции этих знаний в клиническую практику. Необходимо продолжать крупные проекты, развивать технологии NGS и жидкостной биопсии, а главное — воспитывать новое поколение врачей-онкологов, мыслящих категориями персонализированной медицины.

Уверен, что материалы этого номера журнала станут ещё одним шагом на этом пути.

**Дмитрий Алексеевич Сычев**

*д. м. н., профессор, академик РАН,  
главный редактор журнала  
«Фармакогенетика и Фармакогеномика»*



# Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* — ключевого фактора канцерогенеза желудка

Боярко А. В.<sup>1</sup>, Сеницина И. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup> ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Инфекция *Helicobacter pylori* является ключевым фактором риска развития рака желудка, а её эрадикация рассматривается как мера первичной профилактики. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — основа эрадикационной терапии, однако их эффективность в значительной степени зависит от генетического полиморфизма фермента CYP2C19, ответственного за их метаболизм.

**Цель.** Обобщить и представить данные современных исследований о влиянии генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.

**Материалы и методы.** Проведён обзор литературы в отечественных и зарубежных базах данных (РИНЦ, PubMed, ResearchGate) по следующим ключевым словам: «полиморфизм CYP2C19», «метаболизм ингибиторов протонной помпы», «эрадикация *Helicobacter pylori*». Проанализированы 41 публикаций, наиболее соответствующих теме исследования.

**Результаты.** Метаболизм ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) в значительной степени зависит от активности CYP2C19. В зависимости от генотипа CYP2C19 пациенты классифицируются на фенотипы метаболизма: ультрабыстрый (UM), быстрый (RM), нормальный (NM), промежуточный (IM) и медленный (PM). Данные, преимущественно полученные в азиатских популяциях, свидетельствуют, что фенотипы NM и RM/UM ассоциированы с более низкими показателями эрадикации из-за ускоренного метаболизма ИПП и снижения их экспозиции, в то время как фенотипы IM и PM демонстрируют более высокую эффективность. В российской популяции отмечается высокая частота аллеля быстрого метаболизма CYP2C19\*17, что предполагает потенциально недостаточный ответ на стандартные дозы ИПП. Рабепразол и эзомеразол в меньшей степени зависят от CYP2C19, что обеспечивает более стабильную эффективность у пациентов с разными генотипами. Клинические рекомендации (CPIC, DPWG) предлагают использовать генотипирование CYP2C19 для персонализации доз ИПП.

**Заключение.** Генетический полиморфизм CYP2C19 является важным фактором, определяющим фармакокинетику ИПП и эффективность эрадикации *H. pylori*. Фармакогенетическое тестирование CYP2C19 может служить полезным инструментом для персонализации антихеликобактерной терапии, особенно в популяциях с высокой распространённостью аллелей быстрого метаболизма, позволяя выбирать оптимальный ИПП и его дозу для преодоления рефрактерности и повышения эффективности лечения.

**Ключевые слова:** эрадикация *Helicobacter pylori*; ингибиторы протонной помпы; H+/K+-АТФаза; изофермент CYP2C19; фармакогенетика

## Для цитирования:

Боярко А. В., Сеницина И. И. Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* — ключевого фактора канцерогенеза желудка. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):5–13. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-5-13>. EDN: HTYGVG.

**Поступила:** 20.04.2025. **В доработанном виде:** 21.05.2025. **Принята к печати:** 10.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

## The effect of the genetic polymorphism of CYP2C19 on the effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* infection, a key factor in gastric carcinogenesis

Alexey V. Boyarko<sup>1</sup>, Irina I. Sinitsina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Background.** *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor for gastric cancer, and its eradication is considered a primary preventive measure. Proton pump inhibitors (PPIs) are a cornerstone of eradication therapy, but their efficacy is significantly influenced by genetic polymorphisms in the CYP2C19 enzyme, which is responsible for their metabolism.

**Objective.** To summarize and present current research on the impact of CYP2C19 genetic polymorphism on the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy.

**Materials and methods.** A literature review was conducted using Russian and international databases (RSCI, PubMed, ResearchGate) with keywords including "CYP2C19 polymorphism," "proton pump inhibitor metabolism," and "Helicobacter pylori eradication." A total of 41 publications most relevant to the topic were analyzed.

**Results.** The metabolism of first-generation PPIs (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole) is highly dependent on CYP2C19 activity. Patients are classified into different metabolic phenotypes (ultrapid – UM, rapid – RM, normal – NM, intermediate – IM, poor – PM) based on their CYP2C19 genotype. Evidence,

primarily from Asian populations, indicates that NM and RM/UM phenotypes are associated with lower eradication rates due to accelerated PPI metabolism and reduced drug exposure, whereas IM and PM phenotypes show higher efficacy. The Russian population has a high frequency of the rapid metabolizer allele CYP2C19\*17, suggesting potential suboptimal response to standard PPI doses. Rabeprazole and esomeprazole demonstrate less dependence on CYP2C19, leading to more consistent efficacy across different genotypes. Clinical guidelines (e.g., CPIC, DPWG) recommend genotype-guided PPI dosing to optimize therapy.

**Conclusion.** CYP2C19 genetic polymorphism is a critical determinant of PPI pharmacokinetics and the effectiveness of *H. pylori* eradication. Pharmacogenetic testing for CYP2C19 can be a valuable tool for personalizing anti-*Helicobacter* therapy, particularly in populations with a high prevalence of rapid metabolizer alleles, by enabling the selection of the most appropriate PPI and its dose to overcome refractoriness and improve treatment outcomes.

**Keywords:** *Helicobacter pylori* eradication; proton pump inhibitors; H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase; isoenzyme CYP2C19; pharmacogenetics

**For citations:**

Boyarko AV, Sinitsina II. The effect of the genetic polymorphism of CYP2C19 on the effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* infection, a key factor in gastric carcinogenesis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-5-13>. EDN: HTYGVC.

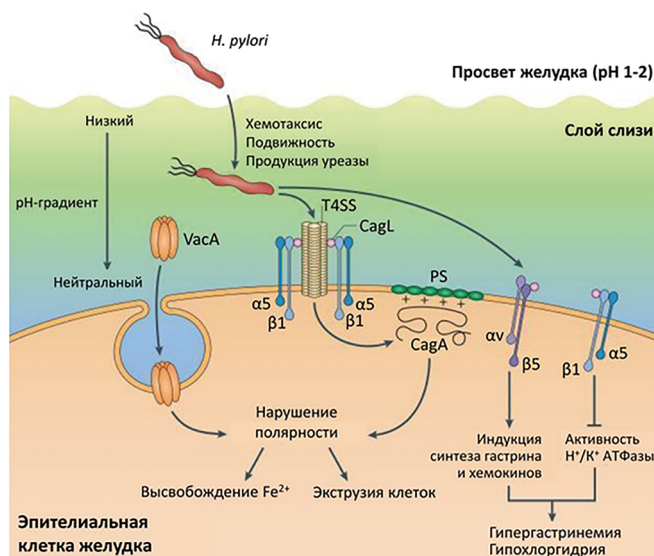
**Received:** 20.04.2025. **Revision received:** 21.05.2025. **Accepted:** 10.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

**Введение / Introduction**

На сегодняшний день хронический гастрит (ХГ), ассоциированный с *H. pylori* является одним из самых распространённых заболеваний в мире [7, 16]. Инфекция *H. pylori* — извитая грамотрицательная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка (СОЖ), признана главным этиологическим фактором ХГ и отнесена в число инфекционных онкогенов первого класса [7, 14, 15]. ХГ ассоциированный с *H. pylori* является фоном для развития целого ряда заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка (РЖ) [7, 14, 16].

Рак желудка остаётся третьей по распространённости причиной смерти в структуре онкологических заболеваний во всём мире [19], а инфекция *H. pylori* играет ключевую роль в его патогенезе [14, 15, 18]. Известно, что MALT-лимфома желудка также тесно связана с инфекцией *H. pylori*, а эрадикационная терапия рассматривается в качестве предпочтительного метода лечения ранней стадии MALT-лимфомы желудка [7, 15, 17, 20].

Длительная персистенция *H. pylori*, индуцирует воспаление, приводящее к последовательным изменениям слизистой оболочки желудка (СОЖ) известным как каскад P. Correa — развитие РЖ путём прогрессирования патологических процессов в СОЖ; активное воспаление, формирование атрофии, ки-



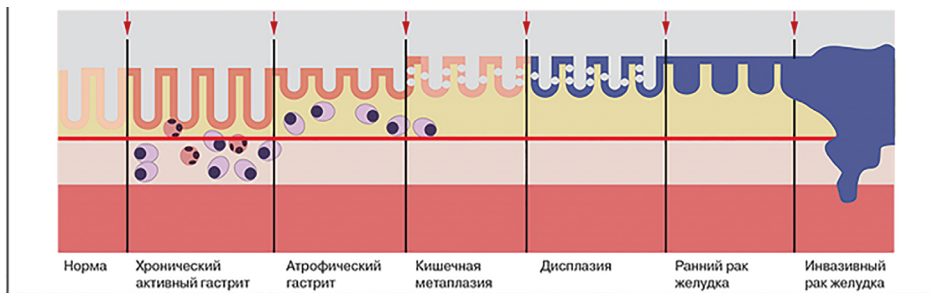
**Рис. 1.** Факторы колонизации и персистенции инфекции *H. pylori* [Salama NR, et al., 2013]

**Fig. 1.** Factors of colonization and persistence of *H. pylori* infection [Salama NR, et al., 2013]

*Примечания:* T4SS — секреторная система IV типа; PS — фосфатидилсерин.

*Notes:* T4SS is a type IV secretory system; PS is phosphatidylserine.

шечной метаплазии (КМ), далее — возникновение интэпитеальной неоплазии (дисплазии) и в итоге аденокарциномы желудка (рис. 1, 2) [7, 14, 15, 21].



**Рис. 2.** Каскад P. Correa — трансформация патологических изменений в СОЖ от нормы до РЖ [Correa P, 1984]

**Fig. 2.** R. Correa's cascade — transformation of pathological changes in the LES from normal to RLS [Correa P, 1984]

Безусловно, существуют различные факторы, определяющие тяжесть и скорость изменения СОЖ: хронические гастриты иной этиологии (аутоиммунный гастрит, вирус Эпштейн–Барр), наследственность, изменения в составе микробиома желудка, генетические особенности макроорганизма, участвующие в регуляции воспаления; гены цитокинов, рецепторов клеток СОЖ, гены, участвующие в репарации ДНК клеток, а также ожирение, табакокурение и злоупотребление крепким алкоголем; рацион с высоким содержанием соли и обработанного мяса, дефицит овощей и фруктов [7, 14, 15, 25]. Следует учитывать мультипликативный эффект различных этиопатогенетических факторов. Однако самым значимым фактором риска развития РЖ, признана инфекция *H. pylori* [24].

Своевременная эрадикация инфекции *H. pylori* может предотвратить прогрессирование предраковых изменений СОЖ, а в некоторых случаях способствовать их частичному регрессу [7, 14, 22]. Однако при уже

сформированной интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) — как основного морфологического предиктора финального этапа онкотрансформации, эрадикация *H. pylori* не имеет преимуществ в отношении предотвращения прогрессирования до РЖ (рис. 3) [7, 14, 23].

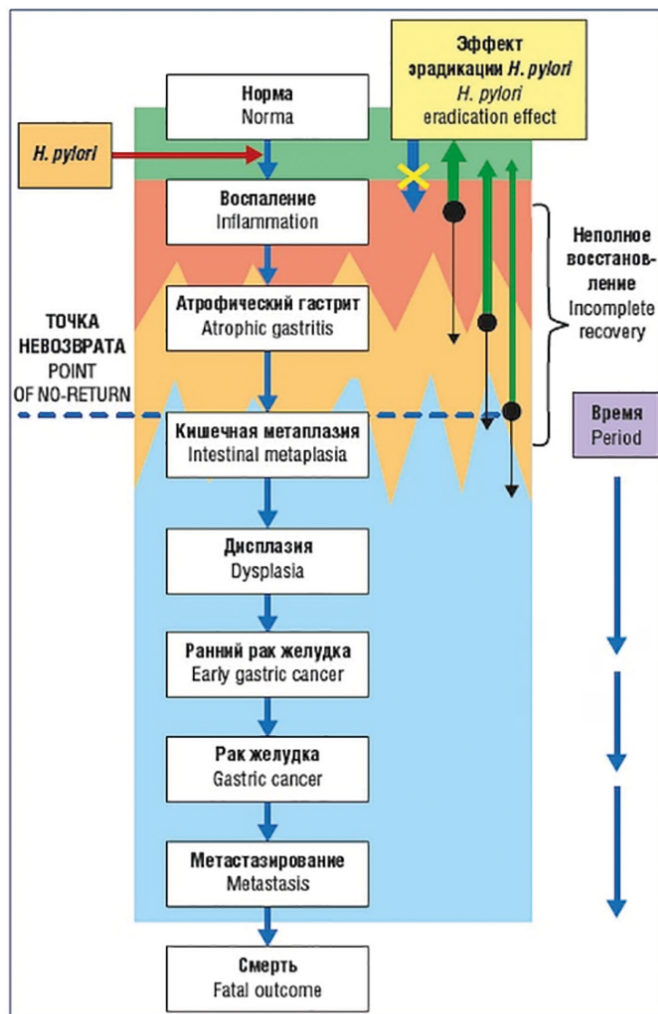
Снижение заболеваемости и смертности, связанной с РЖ, подчёркивает клиническую значимость эрадикационной терапии как ведущего метода первичной профилактики в канцерогенезе желудка [7, 14, 15, 18, 22]. Отмечено, что снижение инфицированности *H. pylori* в нашей стране коррелирует со снижением заболеваемости язвенной болезнью и РЖ [7]. Однако распространённость *H. pylori* среди взрослого населения остаётся достаточно высокой [1]. Так, средняя распространённость инфекции *H. pylori* в Москве составила 37,06 %, достигая максимальных значений 45,45 % в возрастной группе 46–55 лет [2]. Таким образом, своевременная диагностика и эрадикация инфекции *H. pylori*, до развития предраковых изменений СОЖ, является наиболее эффективной мерой для снижения риска развития тяжёлых осложнений у больных ХГ [1, 7, 14, 15].

### Методы / Methods

Поиск данных для обзора литературы проводился среди отечественных и зарубежных источников в базах Российского индекса научного цитирования по следующим ключевым словам «полиморфизм CYP2C19», «метаболизм ингибиторов протонной помпы», «эрадикация *Helicobacter pylori*». Анализ зарубежных источников проводился в базах PubMed, ResearchGate по следующим ключевым словам «CYP2C19 polymorphism», «Metabolism of proton pump inhibitors», «*Helicobacter pylori* eradication». Отбор публикаций осуществлялся на основе их названий и аннотаций, в результате было найдено 199 публикаций на английском языке, соответствующих требованиям запроса. При подборе источников литературы проанализирована 41 публикация, наиболее соответствующая исследуемой теме: влияние полиморфизмов CYP2C19 на показатели эрадикации *H. pylori* у пациентов, получающих лечение ингибиторами протонной помпы; связь полиморфизма CYP2C19 с эффективностью ингибиторов протонной помпы; роль ингибиторов протонной помпы в лечении язвенной болезни.

### Результаты / Results

Отмечена широкая распространённость гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* во всём мире. Доказано, что атрофический гастрит с поражением тела желудка и гипохлоргидрией, является значимым фактором риска РЖ [7, 14]. По мировым данным инфекция *H. pylori* является причиной почти 90 % случаев дистального РЖ [25]. В России по данным МНИОИ им. П.А. Герцена в 2023 г. абсолютное число впервые



**Рис. 3.** Влияние эрадикации *H. pylori* на канцерогенез желудка в зависимости от времени её проведения [Uno Y, 2019]  
**Fig. 3.** The effect of *H. pylori* eradication on gastric carcinogenesis, depending on the time of eradication [Uno Y, 2019]

установленного диагноза рака желудка составило 19 380 человек, при этом отмечена высокая смертность — 13 605 человек (70,2 %), средний возраст 68 лет [4].

В настоящее время эрадикационная терапия рассматривается как первичная профилактика, снижающая риск развития РЖ [7, 14, 15, 18]. Анализ имеющихся данных также свидетельствует об эффективности эрадикации *H. pylori* в качестве первичной терапии при ранней стадии MALT-лимфомы [17]. Согласно клиническим рекомендациям всем взрослым пациентам с выявленной инфекцией *H. pylori*, рекомендовано проведение эрадикационной терапии в качестве этиотропного лечения, вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов диспепсии [7, 14].

В схемах эрадикации *H. pylori* применяются ингибиторы протонной помпы (синонимы: ИПП, блокаторы H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — класс лекарственных препаратов с антисекреторным эффектом [5]. ИПП являются ключевым компонентом режима эрадикации *H. pylori*. Они работают за счёт повышения уровня pH в желудке, тем самым увеличивая стабильность и биодоступность антибиотиков в желудке. Кроме того, ИПП также повышают чувствительность *H. pylori* к антибиотикам [26]. На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 6 препаратов из группы ИПП — омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол, эзомепразол (S-изомер омепразола) и декслансопразол (R-энантиомер лансопразола).

Клинические рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* с целью повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендуют использовать рабепразол и эзомепразол [7, 14]. Однако, как показали Liu Y, et al. на китайской популяции наиболее часто назначаемым препаратом из группы ИПП при эрадикации *H. pylori*

был пантопразол (38,69 %), вторым рабепразол (31,79 %), и третьим по частоте назначения омепразол (20,93 %) (рис. 4) [27]. Данных по статистике назначения ИПП в схемах эрадикации *H. pylori* в РФ найти не удалось, однако известно, что наиболее популярным среди назначений ИПП в нашей стране по-прежнему остаётся омепразол.

### Особенности метаболизма ингибиторов протонной помпы / Features of proton pump inhibitor metabolism

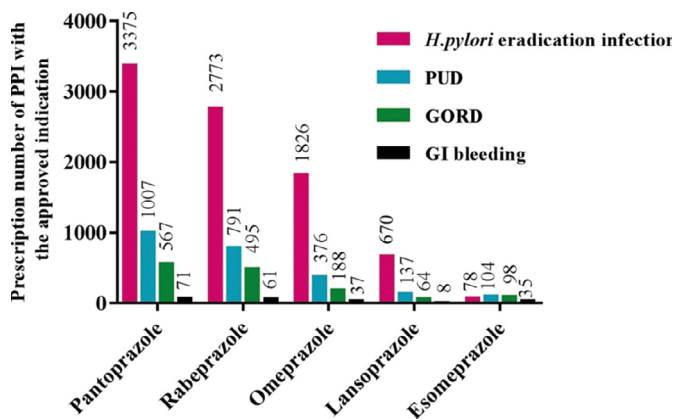
Известно, что оптимальным методом контроля желудочной секреции служит блокада протонной помпы (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы) париетальной клетки как конечного звена продукции хлористоводородной кислоты (HCl) [11]. ИПП — являются пролекарством и в системном кровотоке находятся в неактивном состоянии, будучи слабым основанием они кумулируются в секреторных канальцах париетальной клетки, где при низком значении pH трансформируются в активную форму — тетрациклический сульфенамид, который в свою очередь, необратимо связывается с протонной помпой (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза), блокируя секрецию HCl [28].

Таким образом, стойкое подавление кислотопродукции обеспечивается необратимой блокадой H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы париетальной клетки, которая обновляется за счёт синтеза новых молекул протонной помпы через 30–48 ч, что и определяет продолжительность терапевтического действия ИПП, несмотря на то, что период полувыведения самих ИПП составляет всего 1–2 ч [8].

Метаболизм ИПП осуществляется посредством вклада различных микросомальных изоферментов печени, относящихся к системе цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A4 [10, 12]. Изофермент CYP2C19 имеет наибольшее значение в метаболизме ИПП и в конечном счёте определяет основные фармакокинетические показатели — максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>), площадь под кривой (AUC), клиренс, тогда как изофермент CYP3A4 является вторичным в отношении биотрансформации ИПП [8, 14].

Известно, что CYP2C19 отвечает за более чем 80 % метаболизма омепразола, лансопразола и пантопразола, а декслансопразол — гидроксилируется через CYP2C19 и окисляется до сульфенамида через CYP3A4, в свою очередь эзомепразол — метаболизируется с помощью CYP2C19 в меньшей степени, чем омепразол определяя клиренс на 70 и 90 % соответственно [10, 28]. Метаболизм рабепразола в меньшей степени зависит от активности CYP2C19 и CYP3A4 (менее 20 % от введённого рабепразола), основная часть которого, минуя биотрансформацию в печени, неферментативным путём в крови превращается в тиозфир [8, 9, 28].

Полиморфизм гена CYP2C19, рассматривается как фармакогенетический фактор, определяющий активность изофермента CYP2C19, что в свою очередь, оказывает значительное влияние на терапевтическую эффективность ИПП [10, 28, 29].



**Рис. 4.** Количество назначений ингибиторов протонной помпы (рецепты) по показаниям ( $n = 25\ 850$ ) [Liu Y, et al. 2020]

**Fig. 4.** Number of proton pump inhibitor prescriptions (recipes) by indication ( $n = 25\ 850$ ) [Liu Y, et al. 2020]

- эрадикация *H. pylori*
- пептическая язва
- ГЭРБ
- желудочно-кишечное кровотечение

**Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на фармакокинетику ингибиторов протонной помпы / The effect of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of proton pump inhibitors**

Ген CYP2C19 имеет множество аллельных вариантов — около 37, включая редкие делеции гена [3, 6]. В свою очередь, аллели классифицируются на функциональные группы: с нормальной функцией (CYP2C19\*1), сниженной функция (CYP2C19\*9), отсутствием (CYP2C19\*2 и \*3) и повышенной функцией (CYP2C19\*17) [8, 9].

Метаболический фенотип пациента по CYP2C19 вариативен: ультрабыстрый (UM), быстрый (RM), нормальный (NM), промежуточный (IM) и медленный (слабый) метаболизатор (PM) [9, 13]. Наиболее распространённый аллельный вариант CYP2C19\*2, кодирующий нефункциональный белок, имеют около

25–35 % европейцев и африканцев и примерно 60 % азиатов [30]. Фенотип PM встречается в 2–5 % среди европейцев и африканцев и у 15 % азиатов [31]. Среди IM — около 30 % европейцев и африканцев и 45–50 % азиатов [9]. Наиболее частый вариант в популяции — лица с двумя копиями «дикого» аллеля CYP2C19\*1/\*1 классифицируются как NM.

Лица с одним «диким» и одним аллелем повышенной функции (\*1/\*17) являются RM — у 30 % европейской и африканской популяции и примерно у 2–4 % азиатов [9, 28]. Лица с двумя копиями повышенной функции (\*17/\*17) относятся к UM. Однако у лиц с диплотипом (\*2/\*17) повышенная функция аллеля (\*17) не компенсирует нефункционирующий аллель (\*2), такой вариант относят к IM (табл. 1) [9, 28].

Определение прогнозируемого фенотипа на основе комбинаций аллельных функций представлено в табл. 2 [28, 32].

Таблица 1

Частота распределения (%) полиморфных генов CYP2C19 [30]

Table 1

Distribution frequency (%) of polymorphic CYP2C19 genes [30]

Генотип/ диплотип CYP2C19	Прогнозируемый фенотип CYP2C19	Европеоиды	Афро-американцы	Азиаты
*17/*17	UM	5	4	~1
*1/*17	RM	27	24	2–16
*1/*1	NM	42	39	23–45
*1/*2, *1/*3	IM	27	32	46–47
*2/*2, *2/*3, *3/*3 и другие нефункциональные аллели	PM	3	4	12–15

*Примечания:* UM — ультрабыстрый метаболизатор; RM — быстрый метаболизатор; NM — нормальный метаболизатор; IM — промежуточный метаболизатор; PM — медленный (слабый) метаболизатор.  
*Notes:* UM — ultra-fast metabolizer; RM — rapid metabolizer; NM — normal metabolizer; IM — intermediate metabolizer; PM — slow (weak) metabolizer.

Таблица 2

Прогнозируемый фенотип CYP2C19 на основе выявленного генотипа

Table 2

Predicted CYP2C19 phenotype based on the identified genotype

Прогнозируемый фенотип CYP2C19	Генотип	Диплотипы CYP2C19
Ультрабыстрый метаболизатор	Индивидуум, несущий два аллеля с повышенной функцией	*17/*17
Быстрый метаболизатор	Индивидуум, несущий один аллель с нормальной функцией и один аллель с повышенной функцией	*1/*17
Нормальный метаболизатор	Индивидуум, несущий два нормальных функциональных аллеля	*1/*1
Вероятный промежуточный метаболизатор	Индивид, несущий один аллель нормальной функции и один аллель сниженной функции или один аллель повышенной функции и один аллель сниженной функции или два аллеля сниженной функции	*1/*9, *9/*17, *9/*9
Промежуточный метаболизатор	Индивид, несущий один аллель с нормальной функцией и один аллель без функции или один аллель с повышенной функцией и один аллель без функции	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Вероятно, медленный метаболизатор	Индивид, несущий один аллель со сниженной функцией и один аллель с отсутствием функции	*2/*9, *3/*9
Медленный метаболизатор	Индивид, несущий два нефункциональных аллеля	*2/*2, *3/*3, *2/*3
Неопределённый метаболизатор	Индивид, несущий один или два неопределённых функциональных аллеля	*1/*12, *2/*12, *12/*14

По результатам крупного метаанализа на азиатской популяции *Zhao X, et al.* проанализировали успешность эрадикации *H. pylori* в зависимости от полиморфизма CYP2C19 у пациентов, получавших лечение различными ИПП. Выявлен, очевидно, более низкий процент излечения у лиц с генотипом NM, в сравнении с IM при лечении омепразолом (66,4 vs 84,1 %), лансопразолом (76,1 vs 85,6 %), но не рабепразолом, эзомепразолом или пантопразолом. Авторы отмечают, что пациенты, относящиеся IM и RM, демонстрируют значительно более высокую эффективность эрадикационной терапии, по сравнению с пациентами NM [33].

*Fu J, et al.* в своём исследовании также подтверждают вывод своих коллег о том, что генотип RM способствует более эффективному лечению *H. pylori* в азиатской популяции [34].

*Zihlif M, et al.* провели исследование среди иорданских пациентов, инфицированных *H. pylori* ( $n = 141$ ), которые были генотипированы по CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17. Все получали тройную или последовательную терапию на основе лансопразола. Данные по эрадикации составили 84,6 и 64,5 % в группе пациентов с фенотипом IM и RM соответственно. По мнению авторов, достоверной разницы в эффективности лечения не обнаружено [35].

Следует отметить слабую методологию по оценке контроля лечения, который проводился либо с помощью фекального антигенного теста, либо на основании отзывов пациентов об улучшении их состояния. Нужно сказать, что большое количество работ, посвящённых изучению влияния CYP2C19, на метаболизм ИПП, проводились на азиатской популяции, где распространённость высокофункционального аллеля CYP2C19\*17 значительно ниже [3]. Важно получить представление о частоте встречаемости CYP2C19\*17 в европейской популяции, в том числе в РФ.

Так, в крупном отечественном исследовании Сычева ДА и соавт. представили данные о полиморфизме гена CYP2C19 у российских больных язвенной болезнью ( $n = 971$ ). Распределение по генотипам CYP2C19 было следующим — 317 (32,65 %) пациентов носители CYP2C19\*1/\*1 отнесены к RM, 386 (39,85 %) больных с генотипом CYP2C19\*1/\*17 или CYP2C19\*17/\*17 с метаболическим статусом UM, 251 (25,85 %) были носителями IM и 17 (1,75 %) лиц с фенотипом RM. Выявлено, что частота аллеля CYP2C19\*17 у российских пациентов, как правило, выше, чем в шведской (18 %) и китайской (4 %) популяциях, поэтому можно ожидать низкий эффект от стандартной дозы ИПП в этой группе пациентов.

Авторы подчёркивают, что фармакогенетическое тестирование CYP2C19 — полезный инструмент для персонализированного подхода к назначению ИПП [13].

Исследователи из Канады, *Scodellaro S, et al.* оценивали клиническую значимость статуса метаболизатора CYP2C19 для выбора терапии ИПП у детей с эозино-

фильным эзофагитом (ЭоЭ) ( $n=69$ ); распределение по метаболической активности CYP2C19 — 36 % лиц с фенотипом UM/RM, также 36 % больных с NM и 28 % составляла группа с метаболическим статусом IM/RM. Авторы показали, что отсутствие ответа на применение ИПП у детей с ЭоЭ, вероятно, обусловлено неадекватной дозировкой ИПП у лиц с фенотипом UM и RM. Определение метаболического статуса CYP2C19 при лечении ИПП первого поколения приводит к изменению тактики и повышению эффективности фармакотерапии. Рекомендовано учитывать ФГТ для индивидуализации терапии ИПП и оптимизации дозировки [36].

По нашему мнению, полученные результаты по корректировке доз ИПП на основании метаболической активности CYP2C19 также могут быть экстраполированы на режим назначения ИПП в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*.

В своём анализе данных *Shah SC, et al.* не отмечают взаимосвязи между вариантами CYP2C19 и неудачей в лечении *H. pylori*, если в схемах эрадикации применялись ИПП, менее зависящие от активности изофермента CYP2C19 [37].

Многочисленные работы доказывают взаимосвязь генотипа CYP2C19 с плазменной концентрацией ИПП первого поколения, а метаболический статус IM и RM определяет замедление метаболизма и, как следствие, увеличивает концентраций этих ИПП в крови, что в итоге способствует возрастанию эффективности терапии [13, 28]. Установлено, что аллельный вариант CYP2C19\*17 ассоциирован с повышенной активностью фермента CYP2C19, и является предиктором терапевтической неудачи при лечении ИПП [13, 28].

В руководстве Голландской рабочей группой по фармакогенетике (DPWG), даны рекомендации по режиму дозирования для омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола в зависимости от генотипа CYP2C19. Так, для быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов (RM/UM) показано увеличение дозы для пантопразола на 400 %, лансопразола на 200 % и омепразола на 100–200 %, для эзомепразола рекомендовано увеличение дозы на 50–100 % [40].

## **Заключение / Conclusion**

Ещё в 1994 г. бактерия *H. pylori* была отнесена Международным агентством по изучению рака (IARC) к канцерогенам первой группы, что подчёркивает её ключевую роль в развитии РЖ. В настоящее время доказано, что элиминация *H. pylori* может обеспечить долгосрочную защиту от РЖ в группах высокого риска [22, 38]. Следует сказать, что эрадикация *H. pylori*, как мера первичной профилактики РЖ, оказывается, наиболее эффективной у инфицированных лиц, не имеющих исходных предраковых изменений СОЖ [7, 14, 38].

ИПП являются основной лекарственной группой, входящей в схемы эрадикации инфекции *H. pylori* [29].

В свою очередь, терапевтический эффект ИПП зависит от полиморфизма гена *CYP2C19* оказывающим влияние на метаболизм этой группы препаратов [12, 28].

Определено, что у быстрых (RM/UM) и медленных (PM) метаболизаторов показатель AUC значительно отличается для ИПП первого поколения — омепразола в 6,3; пантопразола 6,0 и лансопразола 4,3 раза и только лишь в 1,9 раза для рабепразола, в виду менее значимой роли *CYP2C19* в его метаболизме [28]. Очевидно, что эта генетически детерминированная зависимость может предопределять эффективность применения ИПП в схемах эрадикации, что имеет значение быстрых и ультрабыстрых (RM/UM) метаболизаторов [13, 28, 33].

В российской популяции показана высокая частота встречаемости аллеля *CYP2C19*\*17, который может рассматриваться как предиктор низкой эффектив-

ности ИПП [1, 8]. Фармакогенетическое тестирование *CYP2C19* может быть полезным инструментом, способствующим оптимизации терапии ИПП, преодолению рефрактерности, и в итоге повышающим эффективность лечения *H. pylori* [10, 13].

На основании полученных данных, можно определённо сказать, что при назначении практически всех ИПП следует учитывать генетический полиморфизм *CYP2C19*. В меньшей степени это относится к рабепразолу, учитывая особенности его метаболизма [28, 39].

Персонализированная стратегия назначения ИПП на основе фармакогенетического тестирования *CYP2C19*, может быть полезным инструментом в работе практикующего врача для достижения максимального эффекта при назначении антихеликобактерной терапии.

## 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 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

**Боярко Алексей Владимирович** — к. м. н., врач-гастроэнтеролог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-4621>  
РИНЦ SPIN-код: 4191-5355

**Синицина Ирина Ивановна** — д. м. н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: [sinitsina-irina@mail.ru](mailto:sinitsina-irina@mail.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>  
РИНЦ SPIN-код: 3798-6945

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexey V. Boyarko** — PhD, Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist of the FSBF FRCC of the FMBA, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-4621>  
RSCI SPIN code: 4191-5355

**Irina I. Sinitsina** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding autor**  
e-mail: [sinitsina-irina@mail.ru](mailto:sinitsina-irina@mail.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>  
RSCI SPIN code: 3798-6945

**Список литературы / References**

1. Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Маев И.В. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):463-470. [Andreev DN, Khurmatullina AR, Bordin DS, Maev IV. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adults in Moscow: a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(5):463-470. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2025.05.203250.

2. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(5):260-267. [Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(5):260-267. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3.

3. Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., и др. Связь генотипов CYP2C19 с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов протонной помпы: обзор литературы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):15-22. [Ruta AV, Luchinina EV, Shelekhova TV, et al. Relationship between CYP2C19 genotypes and proton pump inhibitors's pharmacokinetics and pharmacodynamics: review. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):15-22. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-15-22.

4. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Incidence and Mortality) / edited by A.D. Kaprin [et al.] Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.). ISBN 978-5-85502-298-8.

5. Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., и др. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):33-40. [Tikhonov SV, Kareva EN, Serebrova SYu, et al. New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):33-40. (In Russ.). doi: 10.21518/ms2023-133.

6. Перфилова К.М., Бутина Т.Ю., Неумоина Н.В., и др. Полиморфизм гена CYP2C19 при впервые выявленной и персистирующей хеликобактерной инфекции. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Москва, 2023. С. 173-174. [Perfilova KM, Butina TYu, Neumoina NV, et al. Polymorphism of the CYP2C19 gene in newly diagnosed and persistent *Helicobacter pylori* infection. In: Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats. Moscow, 2023. Pp. 173-174. (In Russ.).

7. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72-93. [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72-93. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93.

8. Прикладная фармакогенетика: монография / [Сычев Д.А., Абдуллаев Ш.П., Аметов А.С. [и др.]]; под редакцией Д.А. Сычева. Москва: Триада, 2021. 494 с. [Applied pharmacogenetics: a monograph / [Sychev DA, Abdullaev ShP, Ametov AS. [et al.]]; ed by DA Sychev. Moscow: Triad Publ., 2021. (In Russ.). ISBN 978-5-94789-982-5.

9. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *РМЖ*. 2021;29(4):68-73. [Kareva EN. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ*. 2021;29(4):68-73. (In Russ.).

10. Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., и др. Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клиничко-лабораторных исследований). *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;(4):66-73. [Neumoina MI, Shmakova TV, Perfilova KM, et al. Effects of CYP2C19

Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(4):66-73. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73.

11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70. [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70.

12. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, et al. CYP3A and CYP2C19 activity in urine in relation to CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients taking omeprazole. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2018 Jun 18;11:107-112. doi: 10.2147/PGPM.S159708.

13. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М., и др. Влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов-славян с язвенной болезнью: метаанализ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;135(11):11-16. [Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;135(11):11-16. (In Russ.).

14. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.

15. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al; RE.GA.IN; RE GA IN. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024 Feb 23;73(3):407-441. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331164.

16. Shirani M, Pakzad R, Haddadi MH, et al. The global prevalence of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023 Aug 19;23(1):543. doi: 10.1186/s12879-023-08504-5.

17. Lemos FFB, de Castro CT, Calmon MS, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: An up-to-date meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 14;29(14):2202-2221. doi: 10.3748/wjg.v29.i14.2202.

18. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Long-Term Impact of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Healthy Infected Individuals: A Meta-Analysis Beyond 10 Years of Follow-Up. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):754-756.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.027.

19. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 1;5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.

20. De Francesco V, Manta R, Marmo R, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: A systematic review. *Eur J Haematol*. 2022 Dec;109(6):643-647. doi: 10.1111/ejh.13871.

21. Mulder DT, Hahn AI, Huang RJ, et al. Prevalence of Gastric Precursor Lesions in Countries With Differential Gastric Cancer Burden: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Aug;22(8):1605-1617.e46. doi: 10.1016/j.cgh.2024.02.023.

22. Wu Z, Tang Y, Tang M, et al. The relationship between the eradication of *Helicobacter pylori* and the occurrence of stomach cancer: an updated meta-analysis and systemic review. *BMC Gastroenterol*. 2025 Apr 21;25(1):278. doi: 10.1186/s12876-025-03886-z.

23. Zhu F, Zhang X, Li P, Zhu Y. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric precancerous lesions: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2023 Dec;28(6):e13013. doi: 10.1111/hel.13013.

24. Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. *J Dig Dis*. 2010 Feb;11(1):2-11. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00408.x.

25. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 May;20(5):338-349. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36959359.

26. Thuy LTT, Nguyen LT, Vu HA, et al. Effect of MDR1 C3435T and CYP2C19 genetic polymorphisms on the outcome of *Helicobacter pylori* eradication treatment in children with gastritis and peptic ulcer, Vietnam. *BMC Pediatr*. 2024 Jul 19;24(1):464. doi: 10.1186/s12887-024-04581-w.

27. Liu Y, Zhu X, Li R, et al. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. *BMJ Open*. 2020 Nov 26;10(11):e040473. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040473.
28. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6):1417-1423. doi: 10.1002/cpt.2015.
29. Chenchula S, Atal S, Jhaj R, Uppugunduri CRS. Implementing pharmacogenetic testing to optimize proton-pump inhibitors use among Indian population based on CPIC-CYP2C19-PPI dosing guidelines: The need of the hour. *Indian J Pharmacol*. 2024 Jul 1;56(4):277-284. doi: 10.4103/ijp.ijp\_198\_24.
30. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Apr;14(4):447-460. doi: 10.1080/17425255.2018.1461835.
31. Weitzel KW, Elsey AR, Langaee TY, et al. Clinical pharmacogenetics implementation: approaches, successes, and challenges. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Mar;166C(1):56-67. doi: 10.1002/ajmg.c.31390.
32. Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). Gene-specific information Tables for CYP2C19. <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19> Ref Materials. Accessed May 21, 2025.
33. Zhao X, Zhang Z, Lu F, et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of *H. pylori* in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 6;13:938419. doi: 10.3389/fphar.2022.938419.
34. Fu J, Sun CF, He HY, et al. The effect of CYP2C19 gene polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* by proton pump inhibitors-containing regimens in Asian populations: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2021 Aug;22(13):859-879. doi: 10.2217/pgs-2020-0127.
35. Zihlif M, Bashaireh B, Rashid M, et al. Effect of major CYP2C19 genetic polymorphisms on *Helicobacter pylori* eradication based on different treatment regimens. *Biomed Rep*. 2022 Jan;16(1):2. doi: 10.3892/br.2021.1485.
36. Shah SC, Tepler A, Chung CP, et al. Host Genetic Determinants Associated With *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1443-1459. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.043.
37. Scodellaro S, Bortolin KA, Marcon MA, et al. Optimizing proton-pump inhibitor therapy in paediatric eosinophilic esophagitis through CYP2C19 pharmacogenetic testing. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2025 Mar 13;8(3):89-96. doi: 10.1093/jcag/gwaf003.
38. Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-up. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):154-162.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.039.
39. Ferraz AML, Bandarra S, Mascarenhas P, et al. Characterization of CYP2C19\*17 Polymorphism in a Portuguese Population Sample Relevant for Proton Pump Inhibitor Therapy—A Pilot Study. *Med. Sci. Forum*. 2021;5(1):19. doi: 10.3390/msf2021005019.
40. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.



# Фармакогенетические аспекты безопасности терапии высокодозным метотрексатом острого лимфобластного лейкоза у детей

Гурьева О. Д.<sup>1</sup>, Валиев Т. Т.<sup>1</sup>, Савельева М. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

## Аннотация

**Обоснование.** Высокие дозы (1–5 г/м<sup>2</sup>) метотрексата (MTX) занимают одно из ведущих мест в программах терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Межиндивидуальная вариабельность токсичности MTX является наиболее актуальным направлением современных исследований, направленных на повышение безопасности терапии, не снижая при этом её эффективность. Поскольку метаболиты MTX имеют родство к Р-гликопротеину, возможно влияние полиморфных вариантов гена *ABCB1* на безопасность данного препарата.

**Цель исследования.** Оценить роль полиморфизмов генов *ABCB1* (C3435T, C1236T, 2677G>T/A, rs4148738 C>T), *SLCO1B1* T521C на профиль безопасности метотрексата у детей с ОЛЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 124 пациента с установленным диагнозом ОЛЛ (C91.0 по МКБ-10), получавших терапию высокодозным метотрексатом (>1 г/м<sup>2</sup>). Для определения степеней нежелательных реакций (НР) применялись лабораторные методы с использованием критериев токсичности NCI (CTCAE v5.0 2018 года). Носительство полиморфных вариантов проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS Statistics 26.0 (США).

**Результаты.** По результатам проведённого анализа безопасности терапии высокодозным MTX установлено: полиморфный вариант *ABCB1* 1236C>T является значимым предиктором развития орофарингеального мукозита при терапии MTX, большая выраженность НР показана для гомозигот CC. У пациентов с генотипом TT гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 повышен риск развития выраженных инфекционных осложнений в 2,7 раза, у пациентов с генотипом TT гена *ABCB1* C3435T определяется повышенный риск развития нефротоксичности ( $p = 0,035$ , ОШ: 8,3 (95 % ДИ: 0,83–82,2) и нейротоксичности ( $p = 0,041$ , ОШ: 2,3 (95 % ДИ: 1,02–5,12).

**Заключение.** На основании результатов проведённого анализа безопасности терапии высокодозным MTX показана необходимость проведения масштабного фармакогенетического тестирования перед попытками внедрения в реальную клиническую практику.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; *ABCB1*; *SLCO1B1*; метотрексат; острый лимфобластный лейкоз; дети

## Для цитирования:

Гурьева О. Д., Валиев Т. Т., Савельева М. И. Фармакогенетические аспекты безопасности терапии высокодозным метотрексатом острого лимфобластного лейкоза у детей. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):14–22. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-14-22>. EDN: JADVES.

Поступила: 25.03.2025. В доработанном виде: 27.04.2025. Принята к печати: 14.05.2025. Опубликовано: 30.06.2025.

## Pharmacogenetic aspects of safety of high-dose methotrexate therapy for acute lymphoblastic leukemia in children

Oksana D. Gurieva<sup>1</sup>, Timur T. Valiev<sup>1</sup>, Marina I. Savelyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, MOH Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Methotrexate (MTX) in high doses (1–5 g/m<sup>2</sup>) is a key component of treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. Interindividual variability in MTX toxicity is a crucial area of research aimed at enhancing the safety of therapy while maintaining its effectiveness.

**Objective.** To evaluate the role of polymorphisms of genes *ABCB1* (C3435T, C1236T, 2677G>T/A, rs4148738c>t), *SLCO1B1* T521C on the safety profile of methotrexate in children with ALL.

**Materials and methods.** The study is involved 124 patients with a confirmed diagnosis of ALL (C91.0 according to ICD-10) who underwent high-dose methotrexate treatment (greater than 1 g/m<sup>2</sup>). The severity of adverse reactions (ARs) was assessed using laboratory methods based on the National Cancer Institute's toxicity criteria (CTCAE v5.0 2018). The carriage of polymorphic variants was determined using allele-specific polymerase chain reaction (PCR) in real time. The results were statistically analyzed using the SPSS Statistics 26.0 software (USA).

**Results.** The safety analysis of high-dose MTX therapy revealed that the *ABCB1* 1236C>T polymorphism is a significant predictor of oropharyngeal mucositis during MTX treatment, with a higher risk for CC homozygotes. Patients with the TT genotype of the *SLCO1B1* T521C rs4149056 gene have a 2.7-fold increased risk of severe infectious complications, while patients with the TT genotype of the *ABCB1* C3435T gene have an elevated risk of nephrotoxicity ( $p = 0.035$ , OR: 8.3 (95 % CI: 0.83–82.2) and neurotoxicity ( $p = 0.041$ , OR: 2.3 (95 % CI: 1.02–5.12).

**Conclusion.** The results of the safety analysis of high-dose MTX therapy indicate the need for comprehensive pharmacogenetic testing before implementing this treatment in clinical practice.

**Keywords:** *ABCB1*; *SLCO1B1*; gene variants; methotrexate; acute lymphoblastic leukemia; children

**For citations:**

Gurieva OD, Valiev TT, Savelyeva MI. Pharmacogenetic aspects of safety of high-dose methotrexate therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):14–22. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-14-22>. EDN: JADVES.

**Received:** 25.03.2025. **Revision received:** 27.04.2025. **Accepted:** 14.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

**Введение / Introduction**

Лекарственная токсичность при терапии высокодозным метотрексатом (МТХ 1000–5000 мг/м<sup>2</sup>) острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей является актуальным направлением современных исследований, ведь значительные успехи в достижении многолетних полных ремиссий сопряжены с высокой долей побочных эффектов, связанных с терапией ОЛЛ [1, 2]. В мировой литературе подчёркивается многофакторность причин развития тяжёлых нежелательных лекарственных реакций при терапии с включением МТХ в высоких дозах [3]. Согласно современным научным данным, отмечается значительная межиндивидуальная вариабельность токсичности лекарственных средств, в связи с чем роль фармакогенетики (ФГ) в выявлении полиморфных вариантов генов-кандидатов, для оптимизации терапевтических подходов весьма высока [4].

Белки-транспортёры экспрессируются в разных тканях и оказывают значительный эффект на фармакокинетику (ФК) метотрексата (его абсорбцию, распределение и элиминацию), основного препарата протоколов лечения ОЛЛ. Среди множества генов-кандидатов в данной работе в качестве биомаркеров были выбраны гены белков-транспортёров: ген *SLCO1B1*, переносчик органических анионов растворённого вещества 1В1, и ген *ABCB1* (аденозинтрифосфатсвязывающая кассета подсемейства В, член 1), кодирующий аденозинтрифосфатзависимый насос, также называемый геном множественной лекарственной резистентности (MDR1, MIM \*171050), которые, по данным крупных рандомизированных исследований, были связаны с развитием тяжёлой нейтропении и оказывали влияние на безопасность и эффективность терапии [5, 6]. Согласно данным систематического обзора 2024 г. под руководством *Rahmayanti SU, et al.* выявлены наиболее изучаемые гены с 2021 г. по 2024 г. в отношении ФК МТХ: *MTHFR*, *ABCB1*, *ABCC2*, *SLCO1B1* [7].

Управление частотой побочных лекарственных реакций, связанных с применением высоких доз метотрексата, до сих пор остаётся проблемой, а редукция доз или прекращение введения цитотоксических препаратов по причине токсических осложнений способствует снижению общей эффективности терапии. Это связано с тем, что индивидуальная переносимость МТХ различается, зависит от пола, этнической группы, а также генетических полиморфизмов, транспортёров, метаболизирующих ферментов и мишеней, участвующих в клеточном пути МТХ [6].

**Цель / Objective**

Оценить влияние полиморфизмов генов *ABCB1* (С3435Т rs1045642, С1236Т rs1128503, 2677G>Т/А rs2032582, С>Т rs4148738), *SLCO1B1* Т521С rs4149056 на профиль безопасности терапии метотрексатом у детей с ОЛЛ.

**Материалы и методы / Materials and methods**

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике научных исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проспективный анализ базы данных пациентов детского возраста с ОЛЛ в рамках когортного одноцентрового исследования был проведён в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Критерии включения:** возраст от 1 месяца до 18 лет; подтверждённый диагноз острого лимфобластного лейкоза (МКБ С91.0); получение информированного добровольного согласия законного представителя на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем); препятствующая проведению программной химиотерапии; психотическое состояние или тяжёлое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство и т. п.); одновременный приём препаратов, влияющих на фармакокинетику и/или фармакодинамику метотрексата; отказ от подписания информированного добровольного согласия или отказ от продолжения участия в исследовании, оформленные законным представителем в письменной форме.

В исследование включены 124 ребёнка с установленным диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по протоколам ALL IC-BFM 2009/ ALL REZ BFM 2002 с использованием высокодозного метотрексата (>1 г/м<sup>2</sup>) в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения степеней нежелательных реакций (НР) применялись лабораторные методы с использованием критериев токсичности NCI (СТСАЕ v5.0 2018 года).

Материал исследования — периферическая кровь, время забора материала не регламентировано. Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов изучаемых генов проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с программным обеспечением CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Носительство полиморфных маркеров определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия) и коммерческого набора «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США).

Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS Statistics 26.0 (США). Расчёт объёма выборки производился с учётом таких параметров: мощность: 80 %, двусторонний тест,  $\alpha = 0,05$ ; эффект — наблюдаемые доли ( $p_1$  и  $p_0$ ). Для бинарных исходов (наличие выраженной токсичности) объём выборки оценивали по различию долей между группами генотипов с использованием нормальной аппроксимации через эффект Коэна  $h$ . Если брать одну клинически значимую конечную точку исследования с умеренным эффектом (например, мукозит  $\geq 3$  ст. при rs1128503: CC~0,66 vs CT/TT~0,45), для 80 % мощности при  $\alpha = 0,05$  нужно 190–200 пациентов. Для множественных сравнений (несколько SNP  $\times$  токсичность) при мощности 80 % и  $\alpha = 0,05$  нужно 300 пациентов. При ненормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 % Q1–3). Межгрупповые различия при ненормальном распределении оценивались с помощью U-критерий Манна–Уитни. Анализ ассоциаций проводился с помощью таблиц

сопряжённости  $2 \times 2$ ,  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера и однофакторной логистической регрессии без учёта ковариат. Для контроля множественных сравнений использовались коррекции Бонферрони, Холма–Бонферрони и процедура частоты ложных открытий Бенджамини–Хохберга (FDR по Benjamini–Hochberg). Базовый уровень значимости —  $\alpha = 0,05$ .

### Результаты / Results

Частоты генотипов изученных полиморфных вариантов гена *ABCB1* rs1045642, rs1128503 и *SLCO1B1* T521C rs4149056 в исследуемой популяции соответствовали равновесию Харди–Вайнберга, за исключением rs2032582 и rs4148738 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о неполной репрезентативности настоящей выборки (табл. 1).

После коррекции по Бонферрони и Холма–Бонферрони значимость ассоциаций не сохранялась ( $p \geq 0,14$ ). При контроле FDR по Benjamini–Hochberg все четыре ассоциации оставались значимыми ( $q = 0,047$ ). Следует отметить, что результаты ассоциаций чувствительны к методу коррекции. Строгая поправка Бонферрони может приводить к потере истинных сигналов при ограниченном размере выборки, тогда как FDR по Benjamini–Hochberg (BH-FDR) позволяет контролировать долю ложноположительных находок и более подходит для фармакогенетических исследований с множеством SNP и фенотипов (табл. 2).

Анализ эффективности терапии МТХ представлен в опубликованных нами ранее статьях [8, 9]. Клинические и терапевтические характеристики пациентов ( $n = 124$ ), включённых в настоящее исследование по оценке безопасности терапии МТХ, приведены в табл. 3.

Таблица 1

Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов у пациентов с расчётом соответствия равновесию Харди–Вайнберга (HWE), ( $n = 124$ )

Table 1

Distribution of genotypes of the studied polymorphic gene variants in patients with calculation of compliance with Hardy–Weinberg equilibrium (HWE), ( $n = 124$ )

Полиморфизм	Генотипы (n, %)	$\chi^2$ (HWE)	p (HWE)	Заключение
<i>ABCB1</i> C3435T rs1045642	CC = 35 (28,2 %) CT = 54 (43,5 %) TT = 35 (28,2 %)	2,06	0,3562	Соответствует HWE
<i>ABCB1</i> C1236T rs1128503	CC = 44 (35,5 %) CT = 52 (41,9 %) TT = 28 (22,6 %)	2,68	0,2615	Соответствует HWE
<i>ABCB1</i> 2677G>T/A rs2032582	GG = 51 (41,1 %) GT = 44 (35,5 %) TT = 29 (23,4 %)	8,86	0,0119	Не соответствует HWE
<i>ABCB1</i> rs4148738 C>T	CC = 29 (23,4 %) CT = 43 (34,7 %) TT = 52 (41,9 %)	9,84	0,0073	Не соответствует HWE
<i>SLCO1B1</i> T521C rs4149056	TT = 92 (74,2 %) TC = 29 (23,4 %) CC = 3 (2,4 %)	0,15	0,9257	Соответствует HWE

Таблица 2

**Коррекция множественных сравнений**

Table 2

**Multiple comparisons correction**

Сравнение	<i>p</i>	<i>p</i> (Бонферрони)	<i>p</i> (Холм–Бонферрони)	<i>q</i> (BH-FDR)
Инфекции ~ выраженная гепатотоксичность	0,001	0,007	0,007	0,007
Инфекции ~ выраженная гематотоксичность	0,002	0,014	0,012	0,007
Инфекции ~ выраженный мукозит	0,003	0,021	0,015	0,007
Нефротоксичность ~ <i>ABCB1</i> rs1045642 TT	0,035	0,245	0,140	0,047
Нейротоксичность ~ <i>ABCB1</i> rs1045642 TT	0,041	0,287	0,140	0,047
Инфекционные осложнения ~ <i>SLCO1B1</i> rs4149056 TT	0,046	0,322	0,140	0,047
Мукозит ~ <i>ABCB1</i> rs1128503 CC	0,047	0,329	0,140	0,047

Таблица 3

**Клинические и терапевтические характеристики пациентов, вошедших в исследование**

Table 3

**Clinical and therapeutic characteristics of patients included in the study**

Характеристика	Критерий	Абс. знач. (%)
Демографические данные	Медиана возраста, Ме (Q1–Q3), лет	7 (4–11)
	Возраст <1 года	5 (4)
	Возраст 1–3 года	16 (13)
	Возраст 4–5 лет	34 (27,4)
	Возраст 6–12 лет	42 (33,8)
	Возраст 13–18 лет	27 (21,8)
Иммуноподвариант ОЛЛ	В-линейный	84 (67,7)
	Т-линейный	40 (32,3)
Группы риска	Стандартный риск	9 (7,2)
	Средний риск	60 (48,4)
	Высокий риск	55 (44,4)
Доза метотрексата	1г/м <sup>2</sup>	19 (15,3)
	2г/м <sup>2</sup>	41 (33,1)
	5г/м <sup>2</sup>	64 (51,6)
Статус токсичности	Время выведения МТХ, Ме (Q1–Q3), ч	48 (48–54)
	Гепатотоксичность 0–2 ст.	67 (54)
	Гепатотоксичность 3–4 ст.	57 (46)
	Нефротоксичность 0 ст.	120 (96,8)
	Нефротоксичность 1 ст.	3 (2,4)
	Нефротоксичность 2 ст.	1 (0,8)
	Гематотоксичность 1–2 ст.	15 (12,1)
	Гематотоксичность 3–4 ст.	109 (87,9)
	Нейротоксичность 0 ст.	81 (65,3)
	Нейротоксичность 1 ст.	23 (18,5)
	Нейротоксичность 2 ст.	11 (8,9)
	Нейротоксичность 3 ст.	6 (4,8)
	Нейротоксичность 4 ст.	3 (2,4)
	Орофарингеальный мукозит 0–2 ст.	60 (48,4)
	Орофарингеальный мукозит 3–4 ст.	64 (51,6)
	Инфекционные осложнения 0–2 ст.	81 (65,4)
Инфекционные осложнения 3–5 ст.	43 (34,6)	

На основании данных историй болезни и исследованных образцов периферической крови 124 пациентов, установлено: соотношение пациентов мужского ( $n = 70$ ) и женского ( $n = 54$ ) пола составило 1,2/1, медиана возраста — 7 лет. Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ — 67,7 %. Среди групп риска в исследуемой выборке преобладала группа среднего риска (48,4 %). В исследуемой популяции доминировали выраженные нежелательные реакции (НР) >3 степени в виде: гематологической токсичности (87,9 %), орофарингеального мукозита (51,6 %), гепатотоксичности (46 %), инфекционных осложнений (34,6 %), нейротоксичности (7,2 %); нефротоксичность проявлялась в виде невыраженных НР 1–2 степени (100 %). При этом, чем выше частота встречаемости выраженных гемато-, гепатотоксичности и орофарингеального мукозита, тем выше частота инфекционных осложнений ( $p < 0,001$ ), табл. 4.

С помощью ассоциативного анализа, критерия  $\chi^2$  Пирсона и таблиц сопряженности установлено: полиморфный вариант *ABCB1* 1236C>T является значимым предиктором развития орофарингеального мукозита при терапии МТХ, большая выраженность НР показана для гомозигот СС, у пациентов с генотипом ТТ гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 повышен риск развития выраженных инфекционных осложнений в 2,7 раза, у пациентов с генотипом ТТ гена *ABCB1* C3435T определяется повышенный риск развития нефротоксичности ( $p = 0,035$ , ОШ: 8,3 (95 % ДИ: 0,83–82,2) и нейротоксичности ( $p = 0,041$ , ОШ: 2,3 (95 % ДИ: 1,02–5,12)). Однако учитывая крайне широкий ДИ и малое число пациентов с генотипом ТТ гена *ABCB1* C3435T, результаты ассоциации с нефротоксичностью требуют дополнительного анализа. Другие виды токсических НР на МТХ во взаимосвязи с носительством полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* не показали достоверных различий (табл. 5).

Таблица 4

**Сравнительный анализ частоты встречаемости гематологической токсичности, мукозита, гепатотоксичности и инфекционных осложнений при терапии МТХ у детей с ОЛЛ**

Table 4

**Comparative analysis of the incidence of hematological toxicity, mucositis, hepatotoxicity and infectious complications in MTX therapy in children with ALL**

Вид токсичности	Степень выраженности токсичности	Инфекции		<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)
		Выраженная, <i>n</i> (%)	Невыраженная, <i>n</i> (%)		
Гематологическая токсичность	Выраженная	41 (37,6)	68 (62,4)	0,002	1,6 (1,4–1,9)
	Невыраженная	0 (0)	15 (100)		
Мукозит	Выраженная	29 (45,3)	35 (54,7)	0,003	3,3 (1,5–7,4)
	Невыраженная	12 (20)	48 (80)		
Гепатотоксичность	Выраженная	30 (52,6)	27 (47,4)	<0,001	5,7 (2,5–13)
	Невыраженная	11 (16,4)	56 (83,6)		

Таблица 5

**Сравнительный анализ частоты НР при терапии МТХ у детей с ОЛЛ в зависимости от полиморфных вариантов исследуемых генов**

Table 5

**Comparative analysis of the frequency of НР during МТХ therapy in children with ALL, depending on the polymorphic variants of the studied genes**

Генотипы	НР метотрексата		<i>p</i> значение; ОШ (95 % ДИ)
	Выраженная НР, <i>n</i> (%)	Невыраженная НР, <i>n</i> (%)	
Орофарингеальный мукозит			
<i>ABCB1</i> rs1128503 СС «дикий тип»	28 (63,6)	16 (36,4)	0,047 ОШ: 2,4 (95 % ДИ: 1,1–5,2)
Инфекционные осложнения			
<i>SLCO1B1</i> rs4149056 ТТ	35 (38)	57 (62)	0,046 ОШ: 2,7 (95 % ДИ: 1,1–7,1)
Нефротоксичность 1–2 ст. * не отмечалась*			
<i>ABCB1</i> rs1045642 ТТ	3 (8,6)	32 (91,4)	0,035 ОШ: 8,3 (95 % ДИ: 0,83–82,2)
Нейротоксичность			
<i>ABCB1</i> rs1045642 ТТ	17 (48,6)	18 (51,4)	0,041 ОШ: 2,3 (95 % ДИ: 1,02–5,12)

Кроме ассоциативного анализа полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* с НР для оценки безопасности терапии метотрексатом проведён поиск взаимосвязей полиморфизмов, изучаемых нами генов с задержкой элиминации МТХ на 54 час и более, статистически значимых различий получено не было (табл. 6). Время экскреции МТХ у пациентов с разными генотипами отличалось незначимо (медианы составляли 48 ч).

Остальные же изучаемые нами полиморфные варианты генов белков-переносчиков не показали значимого влияния на развитие НР при терапии МТХ в связи с недостаточной мощностью исследования, не полным соответствием равновесию Харди-Вайнберга.

### Ограничения исследования / Study limitations

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации

результатов. Во-первых, не был учтён вклад таких факторов, как полиморфные варианты генов фолатного и метионинового путей, участвующих во 2-й фазе метаболизма и транспорте МТХ. Также режим дозирования МТХ не анализировался в контексте развития выраженных НР, так как все пациенты получили высокие дозы МТХ (> 1г/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 24 часа). Во-вторых, увеличение размера выборки может увеличить статистическую значимость анализа связи МТХ с проявлениями токсичности. Низкая доля редких генотипов и ограниченный общий объём выборки приводят к снижению статистической мощности отдельных сравнений. В-третьих, отсутствие контрольной группы в нашем исследовании лишает возможности интерпретировать отклонение от ожидаемого. Интерпретация процедуры частоты ложных открытий (FDR Бенджамини–Хохберга) зависит от определения семейства гипотез; при расширении

Таблица 6

Результаты ассоциативного анализа полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* с наличием или отсутствием экскреции МТХ на 54 ч

Table 6

Results of the associative analysis of polymorphisms of the *ABCB1* and *SLCO1B1* genes with the presence or absence of MTX excretion at 54 h

Генотипы	Экскреция на 54 часа и более		p
	Наличие (n = 53) абс. знач., (%)	Отсутствие (n = 71) абс. знач., (%)	
<i>ABCB1</i> C3435T rs1045642 CC	16 (45,7)	19 (54,3)	0,675
rs1045642 CT	23 (42,6)	31 (57,4)	0,976
rs1045642 TT	14 (40)	21 (60)	0,840
rs1045642 группа CC «дикий тип»	16 (45,7)	19 (54,3)	0,675
rs1045642 группа CT, TT	37 (41,6)	52 (58,4)	0,675
<i>ABCB1</i> rs1128503 TT	8 (28,6)	20 (71,4)	0,085
rs1128503 CT	23 (45,1)	29 (54,9)	0,658
rs1128503 CC	22 (50)	22 (50)	0,226
rs1128503 группа CT, TT	31 (38,8)	49 (61,3)	0,226
rs1128503 группа CC «дикий тип»	22 (50)	22 (50)	0,226
<i>ABCB1</i> rs2032582 GG	22 (43,1)	29 (56,9)	0,941
rs2032582 GT	22 (50)	22 (50)	0,226
rs2032582 TT	9 (31)	20 (69)	0,145
rs2032582 группа GT, TT	22 (43,1)	29 (56,9)	0,941
rs2032582 группа GG «дикий тип»	22 (43,1)	29 (56,9)	0,941
<i>ABCB1</i> rs4148738 TT	23 (44,2)	29 (55,8)	0,776
rs4148738 CT	19 (45,2)	24 (54,8)	0,688
rs4148738 CC	11 (37,9)	18 (62,1)	0,550
rs4148738 группа TT, CT	42 (44,2)	53 (55,8)	0,550
rs4148738 группа CC «дикий тип»	11 (37,9)	18 (62,1)	0,550
<i>SLCO1B1</i> T521C rs4149056 TT	42 (45,7)	50 (54,3)	0,267
rs4149056 TC	10 (34,5)	19 (65,5)	0,304
rs4149056 CC	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
rs4149056 группа TT «дикий тип»	42 (45,7)	50 (54,3)	0,267
rs4149056 группа TC, CC	11 (34,4)	21 (65,6)	0,267

семейства (включая дополнительные сравнения)  $q$  значения возрастают. В данной работе не проводился мультивариабельный регрессионный анализ с учётом ковариат, что могло повлиять на выявленные ассоциации. Планируется выполнить такой анализ в дальнейшем на более крупной выборке.

### Обсуждение / Discussion

Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин (Р-Gr), который влияет на биодоступность токсичных веществ и метаболитов лекарственных средств, включая МТХ. Ранее проведённые исследования показали, что полиморфизмы гена *ABCB1* могут влиять на иммунный ответ и апоптоз клеток, играющих важную роль в развитии различных видов онкопатологий, включая рак молочной железы, рак желудка, рак лёгкого, лейкоз [10]. Полиморфизмы rs1045642 являются наиболее изученными в отношении ФК МТХ, снижают активность Р-Gr и уменьшают количество белков-переносчиков, что приводит к внутриклеточному накоплению лекарственных препаратов, таких как МТХ [7, 11, 12]. Изменение нуклеотида С на Т в позиции 3435 приводит к накоплению высоких концентраций внутриклеточных метаболитов МТХ и более низких в плазме крови из-за снижения эффлюкса препарата через мембранный Р-Gr. Генотип СС сильнее ассоциирован с повышенной экспозицией МТХ и более высокой вероятностью замедленного клиренса, чем генотип ТТ [13, 14].

*Guo Q, et al.* показали, что полиморфизмы rs1045642 не изменили ФК МТХ, но у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ с большей вероятностью отмечается повышенная токсичность, связанная с МТХ (лейкопения, нейтропения и орофарингеальный мукозит), чем у пациентов с генотипом СС [15]. Обнаруженные результаты согласуются с теорией механизма, посредством которого конкретный ген влияет на уровень и токсичность МТХ, но её клиническая значимость и полезность для принятия персонализированных решений о лечении ещё не установлена [7].

Исследования *Ramsey LB, et al.* в 2013 г. подтвердили, что полиморфизмы *SLCO1B1* играют большую роль в выведении МТХ из организма [16]. *Radtke S, et al.* подтвердили, что полиморфизм rs4149056 имел значительную связь с элиминацией МТХ, с каждой копией аллеля С в rs4149056 элиминация МТХ сни-

жается на 12 мл/мин/м<sup>2</sup>; таким образом, у пациентов с генотипом СС элиминация примерно на 13 % ниже, чем у пациентов с генотипами ТТ [17].

Приведённые данные зарубежной литературы определяют актуальное направление ФГ исследований в российской педиатрической популяции больных. Ограничениями, которых в настоящее время являются недостаточный размер выборки, гетерогенность протоколов лечения, которые могут различаться по способу введения, дозировке лекарственных средств, сопутствующим препаратам и продолжительности лечения. Однако продуманный и тщательный дизайн исследования в более крупной и разнообразной популяции больных и соответствие исследуемых полиморфизмов равновесию Харди–Вайнберга может устранить эти препятствия и облегчить внедрение результатов ФГ исследований в клинические условия, ведь выявление биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию и тяжесть ожидаемых токсических явлений при лечении ОЛЛ, открывающиеся возможности оптимизации фармакотерапии на основании этих данных, являются перспективным и современным направлением клинической онкогематологии.

### Заключение / Conclusion

Полиморфные варианты генов *ABCB1* и *SLCO1B1* являются значимыми прогностическими факторами безопасности применения МТХ. На основании результатов проведённого анализа безопасности терапии высокодозным МТХ показана необходимость проведения масштабного фармакогенетического тестирования перед попытками внедрения в реальную клиническую практику. С целью усовершенствования и повышения качества ФГ исследований необходимо изучение не только генов белков-переносчиков, но и ферментов, имеющих значительную роль в фармакокинетике и фармакодинамике МТХ. Гаплотипический и комбинаторный анализ сцепленных однонуклеотидных полиморфизмов разных участников транспортного и метаболического путей может повысить точность анализа взаимосвязей генов с НР, что будет иметь большее значение для оптимизации терапии детей с ОЛЛ в перспективе и являться поводом для дальнейшего проведения клинических исследований, направленных на персонализацию химиотерапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

*Гурьева О. Д., Савельева М. И., Валиев Т. Т.* — разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России. Тематика государственного задания «Новые фармакогенетические маркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний» (ЕГИСУ НИОКТР № 1022050400012-9).

### Соблюдение прав пациентов

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

*Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT* — concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article.

### Funding

The work was financially supported by the Ministry of Health of Russia. The subject of the state assignment "New pharmacogenetic markers of safety of pharmacotherapy of some socially significant diseases" (EGISU NIOCTR No. 1022050400012-9).

### Respect for patients' rights

Parents of patients have signed informed consent to participate in the study.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гурьева Оксана Дмитриевна** — врач — детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: swimmer96ok@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

РИНЦ SPIN-код: 8367-9018

**Валиев Тимур Теймуразович** — д. м. н., профессор, зав. отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

РИНЦ SPIN-код: 9802-8610

**Савельева Марина Ивановна** — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

РИНЦ SPIN-код: 2434-6458

## ABOUT THE AUTHORS

**Oksana D. Gurieva** — Pediatric oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Hemoblastosis Chemotherapy) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin NMRCO, Moscow, Russian Federation

**Corresponding autor**

e-mail: swimmer96ok@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

RSCI SPIN code: 8367-9018

**Timur T. Valiev** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (chemotherapy for hemoblastoses) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin NMRCO, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

RSCI SPIN code: 9802-8610

**Marina I. Savelyeva** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy named EN Dormidontova, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

RSCI SPIN code: 2434-6458

### Список литературы / References

1. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2022;9(3):32-41. [Valiev TT, Shervashidze MA, Osipova IV, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: multicenter study of the treatment by the protocol ALL IC-BFM 2002. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(3):32-41. (In Russ.)]. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-32-41.
2. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Jan;18(1):81-112. doi: 10.6004/jnccn.2020.0001.
3. Mei L, Ontiveros EP, Griffiths EA, et al. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev*. 2015 Jul;29(4):243-9. doi: 10.1016/j.blre.2015.01.001.
4. Stocco G, Franca R, Verzegnassi F, et al. Pharmacogenomic approaches for tailored anti-leukemic therapy in children. *Curr Med Chem*. 2013;20(17):2237-53. doi: 10.2174/0929867311320170008.
5. Moriyama T, Relling MV, Yang JJ. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):3988-95. doi: 10.1182/blood-2014-12-580001.
6. Maamari D, El-Khoury H, Saifi O, et al. Implementation of Pharmacogenetics to Individualize Treatment Regimens for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020 Aug 12;13:295-317. doi: 10.2147/PGPM.S239602.
7. Rahmayanti SU, Amalia R, Rusdiana T. Systematic review: genetic polymorphisms in the pharmacokinetics of high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024 Aug;94(2):141-155. doi: 10.1007/s00280-024-04694-0.
8. Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Савельева М.И., Варфоломеева С.Р. Результаты терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в зависимости от мутационного статуса гена ABCB1. *Фарматека*. 2024;31(7):66-73. [Gurieva OD, Valiev TT, Savelyeva MI, Varfolomeeva SR. Results of therapy of acute lymphoblastic leukemia in children depending on the mutational status of the ABCB1 gene. *Pharmateca*. 2024;31(7):66-73. (In Russ.)] doi: 10.18565/pharmateca.2024.7.66-73.
9. Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT, et al. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety of methotrexate treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Drug Metab Pers Ther*. 2023 Dec 14;38(4):349-357. doi: 10.1515/dmpt-2023-0079.
10. Tanaka Y. [Pharmacogenomics in hematological malignancy]. *Rinsho Ketsueki*. 2022;63(10):1353-1362. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.63.1353. PMID: 36351640.
11. Song Z, Hu Y, Liu S, et al. The Role of Genetic Polymorphisms in High-Dose Methotrexate Toxicity and Response in Hematological Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 21;12:757464. doi: 10.3389/fphar.2021.757464.
12. Esmaili MA, Kazemi A, Faranoush M, et al. Polymorphisms within methotrexate pathway genes: Relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Basic Med Sci*. 2020 Jun;23(6):800-809. doi: 10.22038/ijbms.2020.41754.9858.
13. Yan X, Zhang N, Wang G, Wang J. Association between ABCB1 C3435 T polymorphism- and methotrexate-related toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Hematology*. 2025 Dec;30(1):2469373. doi: 10.1080/16078454.2025.2469373.
14. Baba SM, Pandith AA, Shah ZA, et al. Impact of ABCB1 Gene (C3435T/A2677G) Polymorphic Sequence Variations on the Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia in Kashmiri Population: A Case-Control Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021 Jan;37(1):21-29. doi: 10.1007/s12288-020-01289-6.
15. Guo Q, Sun JL, Li R, Li X. Involvement of the ABCB1 C3435T Variant but Not the MTHFR C677T or MTHFR A1298C Variant in High-Dose Methotrexate-Induced Toxicity in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in China. *Int J Gen Med*. 2024 Mar 27;17:1221-1231. doi: 10.2147/IJGM.S453394.
16. Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLC01B1. *Blood*. 2013 Feb 7;121(6):898-904. doi: 10.1182/blood-2012-08-452839.
17. Radtke S, Zolk O, Renner B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013 Jun 27;121(26):5145-53. doi: 10.1182/blood-2013-01-480335.



# Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Иванова Д. А.<sup>1,2</sup>, Юровская Е. И.<sup>1</sup>, Галкина К. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Лечение больных туберкулёзом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя часто осложняется нежелательными реакциями (НР) с вынужденной отменой препаратов, его эффективность далека от целевых показателей и зависит от ряда факторов, в том числе генетических особенностей пациента. Фармакогенетические маркеры МЛУ-ТБ не изучены; ожидается, что их выявление позволит улучшить результаты лечения на основе персонализированного подхода.

**Цель.** Определить фармакогенетические маркеры, связанные с эффективностью и безопасностью лечения больных туберкулёзом с МЛУ возбудителя.

**Методы.** В проспективное когортное исследование включено 40 пациентов больных с МЛУ-туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, получавших терапию по режимам с включением бедаквилина, линезолида и фторхинолона в 2023–2024 гг. У всех пациентов однократно независимо от сроков терапии осуществляли забор 3–5 мл венозной крови; методом ПЦР в реальном времени определяли наличие однонуклеотидных полиморфизмов генов цитохромов (CYP3A4, CYP3A5), Р-гликопротеина (ABCB1), мембранного АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABCG2), транспортера органических анионов (SLCO1B1), отобранных на основе анализа литературы и базы PharmGKB. Оценивали их взаимосвязь с показателями эффективности и безопасности лечения с помощью одномерного анализа, с расчётом отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

**Результаты исследования.** Определены целевые полиморфизмы: SLCO1B1 (rs4149056 — у 25,8 %, ABCB1 (rs1045642 — у 75,0 %, rs2032582 — 72,2 %, rs1128503 — 77,8 %), ABCG2 (rs2231142 — у 24,3 %), CYP3A4 (rs2740574 — у 8,1 %), CYP3A5 (rs776746 — у 10,8 %). Эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения составила 89,3 % (95 % ДИ 72,0–97,1 %); частота НР — 70 % (95 % ДИ 54,5–82,0 %), преобладали нейротоксические реакции (у 11 из 40 больных, 27,5 %). Генотипы AA гена CYP3A5 rs776746 и AA гена ABCG2 rs2231142 ассоциировались с минимальной частотой прекращения бактериовыделения: соответственно, у 33 % и 0 % лиц с каждым вариантом по сравнению со 100 % у остальных,  $p < 0,01$ ; ОШ 0,021 (95 % ДИ 0,001–0,77) и 0,083 (95 % ДИ 0,01–0,98). Риск нейротоксических реакций был выше при наличии «дикого» варианта (генотип GG) гена ABCB1 rs2032582 (55,6 % против 16,0 % у больных с аллельными полиморфизмами,  $p = 0,034$ ; ОШ 6,3; 95 % ДИ 1,2–33,3); гастроинтестинальных реакций — при наличии генотипа TT гена ABCB1 rs1128503 (50,0 % против 10,0 %,  $p = 0,045$ ; ОШ = 9,0; 95 % ДИ 1,22–66,2 %).

**Заключение.** Выявлены полиморфизмы генов CYP3A5 (rs776746, генотип AA) и ABCG2 (rs2231142, генотип AA), связанные с неблагоприятными результатами лечения больных МЛУ-ТБ. Определены генетические предикторы нейротоксических и гастроинтестинальных реакций при лечении больных с МЛУ возбудителя.

**Ключевые слова:** туберкулёз; множественная лекарственная устойчивость; противотуберкулёзная химиотерапия; персонализированное лечение; фармакогенетические маркеры

## Для цитирования:

Иванова Д. А., Юровская Е. И., Галкина К. Ю. Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):23–29. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>. EDN: UISFIM.

**Поступила:** 12.05.2025. **В доработанном виде:** 17.06.2025. **Принята к печати:** 25.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

## Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis

Diana A. Ivanova<sup>1,2</sup>, Ekaterina I. Yurovskaya<sup>1</sup>, Ksenia Yu. Galkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Treatment of patients with tuberculosis (TB) with multidrug-resistant (MDR) causative agent is often complicated by adverse reactions (AR) with forced drug discontinuation, its effectiveness is far from the target indicators and depends on a number of factors, including the patient's genetic characteristics. Pharmacogenetic markers of MDR-TB have not been studied; it is expected that their identification will improve the results of treatment based on a personalized approach.

**Objective.** to determine the pharmacogenetic markers associated with the efficacy and safety of treatment of patients with MDR TB.

**Methods.** A prospective cohort study included 40 patients with MDR-TB without HIV infection who received therapy with bedaquiline, linezolid, and a fluoroquinolone in 2023–2024. All patients had 3–5 ml of venous blood collected once, regardless of the duration of therapy. Real-time PCR was used to determine the presence of single-nucleotide polymorphisms in the genes for cytochromes (CYP3A4, CYP3A5), P-glycoprotein (ABCB1), the membrane-bound ATP-binding cassette transporter (ABCG2), and the organic anion transporter (SLCO1B1), which were selected based on literature analysis and the PharmGKB database. The relationship between these indicators and the effectiveness and safety of treatment was assessed using univariate analysis, with the calculation of the odds ratio (OR) and its 95 % confidence interval (CI).

**The results.** Target polymorphisms were identified: SLCO1B1 (rs4149056 — in 25.8 %), ABCB1 (rs1045642 — in 75.0 %, rs2032582 — 72.2 %, rs1128503 — 77.8 %), ABCG2 (rs2231142 — in 24.3 %), CYP3A4 (rs2740574 — in 8.1 %), CYP3A5 (rs776746 — in 10.8 %). The treatment efficacy based on the criterion of cessation of bacteriosis was 89.3 % (95 % CI 72.0–97.1 %); the incidence of adverse events was 70 % (95 % CI 54.5–82.0 %), with neurotoxic reactions prevailing (in 11 of 40 patients, 27.5 %). The AA genotypes of the CYP3A5 rs776746 gene and the AA genotypes of the ABCG2 rs2231142 gene were associated with a minimum frequency of cessation of bacterial shedding: respectively, in 33 % and 0% of individuals with each variant, compared to 100% in the rest,  $p < 0.01$ ; OR 0.021 (95 % CI 0.001–0.77) and 0.083 (95 % CI 0.01–0.98). The risk of neurotoxic reactions was higher in the presence of the "wild" variant (genotype GG) of the ABCB1 rs2032582 gene (55.6 % vs. 16.0 % in patients with allelic polymorphisms,  $p = 0.034$ ; OR 6.3; 95 % CI 1.2–33.3); gastrointestinal reactions — in the presence of the TT genotype of the ABCB1 rs1128503 gene (50.0 % vs. 10.0 %,  $p = 0.045$ ; OR=9.0; 95 % CI 1.22–66.2 %).

**Conclusion.** Polymorphisms of CYP3A5 (rs776746, AA genotype) and ABCG2 (rs2231142, AA genotype) genes were revealed, associated with unfavorable results of treatment of patients with MDR-TB. Genetic predictors of neurotoxic and gastrointestinal reactions during treatment of patients with MDR of the pathogen were determined.

**Keywords:** tuberculosis; multidrug resistance; anti-tuberculosis chemotherapy; personalized treatment; pharmacogenetic markers

### For citations:

Ivanova DA, Yurovskaya EI, Galkina KYu. Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):23–29. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-23-29>. EDN: UISFIM.

**Received:** 12.05.2025. **Revision received:** 17.06.2025. **Accepted:** 25.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

## Введение / Introduction

Несмотря на значительное улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в мире и Российской Федерации, актуальным остаётся вопрос лечения больных туберкулёзом (ТБ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Показатель эффективности лечения по-прежнему далёк от целевых значений: по данным ВОЗ, для российских больных с преширокой и широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ/ШЛУ) в 2024 году он составил 54 % (при целевом уровне 80 %) [1]. Этот «разрыв» требует масштабных усилий по преодолению проблемы, и одним из направлений является разработка персонализированных стратегий ведения больных с учётом индивидуальных особенностей ответа на лечение [2, 3].

Предполагается, что фармакологический ответ на лечение в равных долях зависит от фенотипических (пол, возраст, масса тела, раса, характер туберкулёзного процесса, особенности питания, сопутствующие заболевания, иммунная дисфункция, межлекарственные взаимодействия) и от генетических факторов, определяющих активность ферментов и транспортёров, участвующих в биотрансформации противотуберкулёзных препаратов, медиаторов иммунного ответа. Выявление этих факторов (полиморфизмов в соответствующих генах) наряду с учётом фенотипических особенностей позволит подобрать оптимальные для пациента схемы и дозировки противотуберкулёзных препаратов (ПТП), улучшив результат лечения при минимальном риске токсических эффектов [4–7].

Состав современных режимов лечения туберкулёза резко отличается в зависимости от наличия МЛУ возбудителя. И если для лекарственно-чувствитель-

ного туберкулёза известен целый ряд потенциальных фармакогенетических маркеров [8–11], в клинической практике используется оценка типа ацетилирования (генотипа N-ацетилтрансферазы 2, ключевого участника метаболизма изониазида), то в отношении пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя биомаркеры не изучены, персонализированная стратегия не разработана.

При поиске генетических полиморфизмов — кандидатов на роль фармакогенетического биомаркера — необходимо учитывать следующие условия: 1) участие кодируемого белка в фармакокинетике препарата (-ов); 2) связь между наличием полиморфизма и клиническим эффектом, риском нежелательных реакций (НР); 3) частота встречаемости в популяции (не менее 1 %); 4) возможность использования для коррекции дозы [5].

В «ядро» современных режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулёза входят так называемые препараты группы А — бедаквалин, линезолид, лево- или моксифлоксацин; коррекция дозы в первую очередь оправдана для линезолида и фторхинолонов. В метаболизме и выведении этих препаратов участвует целый ряд ферментов и транспортёров. Ключевыми из них являются изоформы цитохрома CYP3A4 и CYP3A5, которые участвуют в метаболизме линезолида и бедаквалина, и три основных белка транспортёра [12–14]: Р-гликопротеин, АТФ-связывающий каскадный транспортёр G2 и транспортёр органических анионов ОАТР В1 (ген SLCO1B1). Для каждого из этих белков известны кодирующие гены, мутации в которых могут быть связаны с изменением фармакологического ответа. Возможности использования этих сведений в практике врача-фтизиатра для прогнозирования и управления ответом на лечение остаются неизвестными.

**Цель исследования / Objective:** определить фармакогенетические маркеры, связанные с эффективностью и безопасностью лечения больных туберкулёзом с МЛУ возбудителя.

### Методы / Methods

В проспективное когортное исследование включены 40 пациентов больных с МЛУ-, пре-ШЛУ-, ШЛУ-туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, зарегистрированных на курс лечения с включением линезолида, фторхинолона и бедаквилина в 2023–2024 гг. в стационарах Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», 24 мужчины (60,0 %) и 16 женщин (40,0 %) в возрасте 19–66 лет (медиана 42 года, интерквартильный размах (ИКР) 32,2–48,0 лет). У 24 больных (60 %) ТБ выявлен впервые. Среди клинических форм преобладал инфильтративный ТБ (57,5 %); доля пациентов с диссеминированным ТБ составила 17,5 %, туберкулёмой лёгкого — 15 %, фиброзно-кавернозным ТБ и казеозной пневмонией — по 5 % (по 2 человека). Полости деструкции в лёгких определены у 29 больных (72,5 %), бактериовыделение на момент старта химиотерапии — у 28 чел. (70 %), при этом МЛУ возбудителя микробиологическими и молекулярно-генетическими методами определена у 23 (73 %) пациентов, пре-ШЛУ — у 7 (17 %), ШЛУ — у 4 человек (10 %). Сопутствующие заболевания имели место у 35 из 40 пациентов (87,5 %), преобладала патология центральной нервной системы (в виде энцефалопатии разного генеза, у 17 чел., 42,5 %), желудочно-кишечного тракта (32,5 %), опорно-двигательного аппарата (30 %), сердечно-сосудистой системы (25 %).

Режим химиотерапии формировали согласно актуальной версии клинических рекомендаций («Туберкулёз у взрослых» [15]) с учётом индивидуального спектра лекарственной чувствительности возбудителя, анамнестических данных о переносимости терапии, спектра и тяжести сопутствующей патологии; все пациенты в составе схемы лечения получали бедаквилин, линезолид и фторхинолоны (моксифлоксацин, или левофлоксацин, или спарфлоксацин), а также другие препараты, рекомендуемые в составе режима (циклосерин или теризидон, деламанид, протионамид, ПАСК, амикацин или капреомицин, карбапенемы). Спектр назначаемых ПТП представлен на рис. 1.

На основе анализа литературы и данных онлайн-базы знаний PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>) определены однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNP) в генах CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, SLCO1B1, ABCG2, связанные с фармакокинетикой основных ПТП для



**Рис. 1.** Частота назначения различных противотуберкулёзных препаратов у 40 больных туберкулёзом органов дыхания (указана доля больных в %, получавших каждый препарат)

**Fig. 1.** Frequency of administration of various anti-tuberculosis drugs in 40 patients with respiratory tuberculosis (the percentage of patients who received each drug is indicated)

лечения МЛУ-туберкулёза (см. табл. 1), и доступные для тестирования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

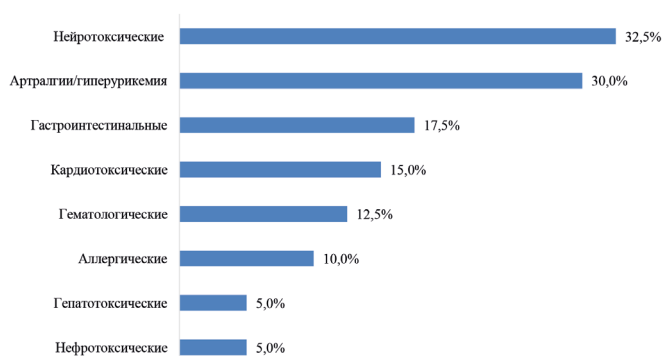
У всех пациентов однократно, независимо от сроков терапии осуществляли забор 3–5 мл венозной крови для фармакогенетического исследования. Методом ПЦР-РВ с использованием наборов производства ООО «НПФ Синтол» (Россия) определяли наличие целевых SNP генов белков-транспортёров: SLCO1B1 (rs4149056 или T521C), ABCB1 (rs1045642 или C3435T, rs2032582 или G2677T, rs1128503 или C1236T), ABCG2 (rs2231142, C421A), а также ферментов семейства цитохрома CYP3A: CYP3A4 (rs2740574, A/G), CYP3A5 (rs776746, G/A). Срок наблюдения каждого пациента составлял не менее 6 месяцев (у 38 из 40 пациентов соответствовал длительности интенсивной фазы лечения).

Эффективность лечения оценивали по срокам прекращения бактериовыделения, наличию положительной клинико-рентгенологической динамики (закрытия полости распада); безопасность — по данным о частоте и спектре нежелательных реакций, наличие реакций 3–4 степени тяжести по критериям NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версии 5.0 (2017) [16]. Причинно-следственную связь реакции с приёмом определённого препарата в составе режима оценивали с помощью шкалы Наранжо и экспертной оценки. Определяли взаимосвязь показателей эффективности и безопасности с наличием и вариантом исследуемых SNP на основе одномерного анализа, с использованием критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера, расчёта отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Статистическую обработку данных проводили в среде IBM SPSS Statistics, версия 25.0.

**Результаты / Results**

Интенсивная фаза лечения была успешно завершена с констатацией эффективности проводимой терапии у 37 из 40 пациентов (92,5 %) в сроки 6–9 месяцев; один пациент из трёх оставшихся умер от прогрессирования туберкулёзного процесса, двое продолжают лечение с коррекцией схемы и пролонгированием интенсивной фазы. Прекращение бактериовыделения отмечено у 25 из 28 больных — бактериовыделителей (89,3 %; 95 % ДИ 72,0–97,1 %) на сроках от 4 до 36 недель от начала химиотерапии (медиана 4 недели, ИКР 4–8 недель); полости распада закрылись у 23 из 29 пациентов (79,3 %; 95 % ДИ 61,3–90,5 %).

Нежелательные реакции зарегистрированы у 36 пациентов (70 %; 95 % ДИ 54,5–82,0 %), из них у 62,5 % больных (95 % ДИ 47,0–75,8 %) развились НР 3–4 степени тяжести, требующие отмены как минимум одного ПТП и коррекции схемы лечения. Всего зарегистрировано 50 случаев НР, от одной до шести на одного пациента. Спектр НР представлен на рис. 2.



**Рис. 2.** Спектр нежелательных побочных реакций (указано доля пациентов в % с развившимися реакциями)  
**Fig. 2.** Spectrum of adverse side effects (indicated as the percentage of patients with developed reactions)

Преобладали нейротоксические (у 13 чел., 32,5 %, преимущественно в виде периферической нейропатии)

и гастроинтестинальные реакции (у 7 чел., 17,5 %), артралгии (у 12 чел., 30 %). В равной степени отмечали развитие гематологических и аллергических (по 4 случая, 10 %), а также нефро- и гепатотоксических реакций (по 2 пациента, 5 %). Клинически значимое удлинение интервала QTc (более 500 мсек) отмечено у 4 пациентов (10 %).

Результаты фармакогенетического тестирования (частота выявления различных вариантов исследуемых полиморфизмов) представлены в табл. 1.

Установлено, что частота выявления исследуемых аллельных полиморфизмов варьировала от 8,1 % (для гена CYP3A4) до 77,8 % (для полиморфизма rs1128503 в гене Р-гликопротеина). Генотипы с мутацией в обоих аллелях гена (гомозиготной) встречались редко (2,7–19,4 %); предполагалось, что в этом случае фенотип соответствует наиболее значительному нарушению функции кодируемого белка.

Выявлена взаимосвязь показателей эффективности лечения с двумя фармакогенетическими маркерами: наличием гомозиготных полиморфизмов в генах цитохрома CYP3A5 (rs776746) и АТФ-связывающего кассетного транспортёра G2 (rs2231142).

Так, прекращение бактериовыделения зарегистрировано только у одного из трёх пациентов-бактериовыделителей с генотипом AA гена CYP3A5 rs776746 (33 %) против 100 % конверсии мокроты у 25 больных с «немутантным» вариантом генотипа (GG),  $p < 0,01$ , ОШ = 0,021 (95 % ДИ 0,001–0,77).

Ни у одного из пациентов, имеющих гомозиготную мутацию гена ABCG2 (rs2231142, генотип AA), не было достигнуто прекращение бактериовыделения в стандартные сроки интенсивной фазы химиотерапии (у одной пациентки бактериовыделение прекратилось после 9 месяцев лечения), в то время как у больных с генотипами AG и GG успешный исход лечения по микробиологическому критерию достигнут в 100 % случаев,  $p < 0,01$ , ОШ = 0,083 (95 % ДИ 0,01–0,98). Генотип AA гена ABCG2 rs2231142 был также связан с низкой частотой закрытия полости распада: 25 % против 75 % у пациентов с генотипами AG и GG,  $p < 0,01$ , ОШ = 0,083, 95 % ДИ 0,01–0,98 (рис. 3).

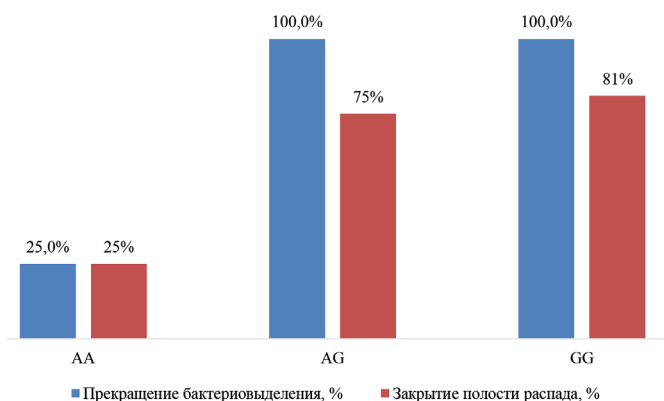
Таблица 1

**Частота выявления генетических полиморфизмов в исследуемой группе (40 больных туберкулёзом)**

Table 1

**Frequency of detection of genetic polymorphisms in the study group (40 patients with tuberculosis)**

Доля больных с разными вариантами генотипа	OATP 1B1 rs4149056 (T521C)	ABCB1 rs1045642 (C3435T)	ABCB1 rs2032582 (G2677T)	ABCB1 rs1128503 (C1236T)	ABCG2 rs2231142 (C421A)	CYP3A4 rs2740574 (A/G)	CYP3A5 rs776746 (G/A)
Наличие минимум одного мутантного аллеля	25,8 %	75,0 %	72,2 %	77,8 %	24,3 %	8,1 %	10,8 %
Гетерозигота (1 аллель с полиморфизмом)	6,5 %	58,3 %	52,8 %	61,1 %	13,5 %	5,4 %	0,0 %
Гомозигота (оба аллеля с полиморфизмом)	19,4 %	16,7 %	19,4 %	16,7 %	10,8 %	2,7 %	10,8 %
Гомозигота («дикий») тип	74,2 %	25,0 %	27,8 %	22,2 %	78,4 %	91,9 %	89,2 %



**Рис. 3.** Показатели эффективности лечения у больных с разными вариантами генотипа ABCG2 rs2231142  
**Fig. 3.** Treatment efficacy in patients with different ABCG2 rs2231142 genotype variants

Ни один из исследуемых полиморфизмов не продемонстрировал статистически значимой взаимосвязи с общей частотой НР. При анализе возможных маркеров для отдельных типов реакций определена более высокая частота нейротоксических реакций у пациентов с генотипом GG («диким») гена ABCB1 rs2032582 (55,6 против 16,0 %) у больных с генотипами AG и AA,  $p = 0,034$ , ОШ 6,3 (95 % ДИ 1,2–33,3). Фактором риска для гастроинтестинальных реакций служило наличие генотипа TT (гомозиготной мутации) в гене ABCB1 rs1128503 (50,0 против 10,0 %) у больных с генотипами СТ и СС,  $p = 0,045$ , ОШ = 9,0 (95 % ДИ 1,22–66,2 %).

Кроме того, наблюдали тенденцию повышения риска гематологических реакций (анемии, лейкопении, тромбоцитопении) при наличии генотипа TT гена ABCB1 rs1045642 (33,3 % у больных с гомозиготным полиморфизмом против 3,3 % у больных с генотипами СС и СТ); различия были статистически незначимыми —  $p = 0,06$  по критерию  $\chi^2$ , ОШ = 14,5 (95 % ДИ 1,06–198,8 %). Наличие полиморфизма rs4149056 (генотипов СС или ТС) гена SLCO1B1, напротив, играло протективную роль: у больных с генотипом TT (отсутствием полиморфизма, «диким» вариантом) частота артралгий составила 45,5 %, у при наличии хотя бы одного «мутантного» аллеля случаев артралгии не отмечено ( $p = 0,03$  по точному критерию Фишера, ОШ = 1,79, 95 % ДИ 1,23–2,56). Таким образом, в генезе НР наибольшее значение имели полиморфизмы генов белков-транспортёров, в частности, Р-гликопротеина.

### Обсуждение / Discussion

Проведённое исследование является поисковым в отношении комплекса фармакогенетических маркеров, применимых для современных режимов лечения

больных МЛУ-ТБ. Более ранние единичные работы были посвящены изучению взаимосвязи отдельных полиморфизмов или с фармакокинетикой определённого препарата [13, 14], или с клиническими показателями эффективности и безопасности [17, 18]. В нашем исследовании не подтверждена взаимосвязь эффективности лечения и частоты НР с полиморфизмом CYP3A4 rs2740574, выявленная в работе *Захарова А.В. и соавт.* [17]; в то же время получены данные о потенциальной пользе ряда других биомаркеров, связанных с фармакокинетикой основных препаратов, которые применяются в современных режимах лечения МЛУ-ТБ. В частности, подтверждена роль полиморфизма CYP3A5, выявленная в работе *Юнусбаевой М.М. и соавт.* [18]. Главным результатом исследования является выявление генетического предиктора неэффективного лечения — полиморфизма в гене ABCG2 АТФ-связывающего кассетного транспортёра G. Ранее с этим SNP связывали только риск гепатотоксичности [19]. Учитывая полученные данные, обнаружение гомозиготного генотипа (AA) может ориентировать врача на более длительные режимы лечения.

Кроме того, выявлены аллельные полиморфизмы, связанные с риском значимых побочных реакций (для генов Р-гликопротеина и транспортёра органических анионов В1). Таким образом, определён возможный состав фармакогенетической панели, применимой для прогнозирования ответа на лечение и выработки оптимальной лечебной стратегии у наиболее сложной категории пациентов.

Данное исследование имеет ряд ограничений, связанных с его «пилотным», поисковым характером: в первую очередь, относительно малый объём выборки, во вторую, отсутствие анализа фенотипических факторов с потенциальным влиянием на исход лечения. Планируется продолжение работы с использованием большего объёма выборки, изучением прогностического значения полиморфизмов других ферментов и транспортёров, ассоциированных с эффективностью и безопасностью лечения больных туберкулёзом с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

### Заключение / Conclusion

Выявлены полиморфизмы генов CYP3A5 (rs776746, генотип AA) и ABCG2 (rs2231142, генотип AA), связанные с неблагоприятными результатами лечения больных МЛУ-ТБ. Определены генетические предикторы нейротоксических и гастроинтестинальных реакций при лечении больных с МЛУ возбудителя.

Полученные результаты применимы для выявления пациентов, нуждающихся в формировании индивидуализированных режимов лечения с целью подбора наиболее эффективной лечебной тактики, а также для ранней профилактики НР соответствующего типа.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

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

### Funding

The study had no sponsorship. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иванова Диана Александровна** — д. м. н., учёный секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт Городского клинико-диагностического центра ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ», Москва, Российская Федерация; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: d-ivanova@list.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>  
РИНЦ SPIN-код: 9745-3205

**Юровская Екатерина Игоревна** — врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического отделения филиала по СЗАО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
e-mail: dr.the\_end\_tb@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4681-550X>  
РИНЦ SPIN-код: 7183-6880

**Галкина Ксения Юрьевна** — к. б. н., в. н. с. отдела проблем лабораторной диагностики туберкулёза и патоморфологии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
e-mail: ksyu.galkina.79@list.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4037-9067>  
РИНЦ SPIN-код: 8448-5460

## ABOUT THE AUTHORS

**Diana A. Ivanova** — PhD, Dr. Sci. (Med), Scientific Secretary, TB Doctor, General Practitioner, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Phthisiology FSBEI FRC RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding autor**  
e-mail: d-ivanova@list.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-536X>  
RSCI SPIN code: 9745-3205

**Ekaterina I. Yurovskaya** — TB doctor at the TB dispensary department of the North-West District branch, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation  
e-mail: dr.the\_end\_tb@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4681-550X>  
RSCI SPIN code: 7183-6880

**Ekaterina I. Yurovskaya** — PhD, Cand. Sci. (Biol), Leading Researcher at the Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation  
e-mail: ksyu.galkina.79@list.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4037-9067>  
RSCI SPIN code: 8448-5460

Список литературы / References

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2024. – Geneva: World Health Organization, 2024. – P. 1–68. URL: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/)
2. Guglielmetti L, Panda S, Abubakirov A, et al. Equitable, personalised medicine for tuberculosis: treating patients, not diseases. *Lancet Respir Med*. 2025 May;13(5):382–385. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00080-3.
3. Thu VTA, Dat LD, Jayanti RP, et al. Advancing personalized medicine for tuberculosis through the application of immune profiling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Feb 10;13:1108155. doi: 10.3389/fcimb.2023.1108155.
4. Клиническая фармакогенетика: учебное. пособие для студентов медицинских вузов / Д. А. Сычев [и др.]; под ред. В. Г. Кукуеса, Н. П. Бочкова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 245 с. [Clinical pharmacogenetics: textbook. a manual for students of medical universities / DA Sychev [et al.]; ed by VG Kukes, NP Bochkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-0458-4.
5. Можокина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Перспективы биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2016;94(4):6–12. [Mozhokina GN, Kazakov AV, Elistratova NA, Popov SA. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(4):6–12. (In Russ.).] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12.
6. Verma R, da Silva KE, Rockwood N, Wasmann RE, Yende N, Song T, Kim E, Denti P, Wilkinson RJ, Andrews JR. A Nanopore sequencing-based pharmacogenomic panel to personalize tuberculosis drug dosing. medRxiv. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jun 15;209(12):1486–1496. doi: 10.1164/rccm.202309-1583OC.
7. Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М., Степанова Н.А., и др. Перспективы фармакогенетического тестирования для разработки алгоритмов персонализированного лечения туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015;60(9-10):29–32. [Kantemirova BI, Galimzyanov KM, Stepanova NA, et al. Prospects of Pharmacogenetic Testing for Design of Algorithms for Personalized Treatment of Tuberculosis of Respiratory Organs in the Astrakhan Region. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015; 60(9-10):29–32. (In Russ.).]
8. Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al; Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 May;69(5):1091–101. doi: 10.1007/s00228-012-1429-9.
9. Краснова Н.М., Евдокимова Н.Е., Егорова А.А., и др. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(7-8):31–36. [Krasnova NM, Evdokimova NE, Egorova AA, et al. Influence of the Acetylation Type on the Incidence of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):31–36. (In Russ.).] doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36.
10. Yang S, Hwang SJ, Park JY, et al. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLC01B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(8):e027940. doi:10.1136/bmjopen-2018-027940.
11. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е., и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(3):43–48. [Ivanova DA, Galkina XYu, Borisov SE, et al. Risk of the hepatotoxicity evaluation by the pharmacogenetic methods in new tuberculosis patients. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2018;(3):43–48. (In Russ.).]
12. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / под ред. Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова. М.: МНПЦБТ. 2021. 504 с. [Problems of Drug Resistance in Mycobacteria / ed by EM Bogorodskaya, DA Kudlay, VI Litvinov. Moscow: MNPBCT, 2021. (In Russ.).] ISBN 978-5-89180-134-9.
13. 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.
14. Annisa N, Afifah NN, Santoso P, et al. Pharmacogenetics and Pharmacokinetics of Moxifloxacin in MDR-TB Patients in Indonesia: Analysis for ABCB1 and SLC01B1. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Feb 16;14(2):204. doi: 10.3390/antibiotics14020204.
15. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2024. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. [Clinical guidelines. Tuberculosis in adults. 2024. Ministry of Health of the Russian Federation: official website. (In Russ.).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3). Ссылка активна на 15.06.2025
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Доступно по: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Дата обращения: Ссылка активна на 15.06.2025
17. Захаров А.В., Еремеев В.В., Чумоватов Н.В., и др. Клинико-генетические ассоциации полиморфных аллелей гена CYP3A4 у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Вестник ЦНИИТ*. 2024;8(4):17–30. [Zakharov AV, Yermeev VV, Chumovатов NV, et al. Clinical and genetic associations of polymorphic alleles of the CYP3A4 gene in drug-resistant pulmonary TB patients. *CTRI Bulletin*. 2024;8(4):17–30 (In Russ.).] doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-17-30.
18. Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Билалов Ф.С. и др. Исследование влияния полиморфизма генов CYP3A5, CYP2B6 и NAT2 на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):26–27. [Yunusbaeva MM, Borodina LYa, Bilalov FS, et al. Study of the influence of CYP3A5, CYP2B6 and NAT2 gene polymorphism on the effectiveness of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(2): 26–27 (In Russ.).] doi: 10.37489/2588-0527-2020-2-26-27.
19. Wang N, Chen X, Hao Z, et al. Association of ABCG2 polymorphisms with susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in the Chinese population. *Xenobiotica*. 2022 May;52(5):527–533. doi: 10.1080/00498254.2022.2093685.



# Фармакогенетическая модель прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом

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

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

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

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

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

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

## Аннотация

**Актуальность.** Неэффективность метотрексата (MT) у 30 % пациентов с ревматоидным артритом (РА) и связанные с ним побочные действия ограничивают эффективность лечения, диктуя необходимость разработки инструментов прогнозирования терапевтического ответа [1]. Отсутствие надежных фармакогенетических моделей сдерживает развитие персонализированного подхода к лечению РА.

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

**Методы.** В проспективное когортное исследование включён 281 пациент с РА. Параметры отбора: подтверждённый диагноз РА по критериям Европейского альянса ассоциаций ревматологов и назначение MT в качестве стартового базисного противовоспалительного препарата. Через 6 месяцев лечения оценивался терапевтический ответ по индексу активности DAS28 (Disease Activity Score-28), выделены группы «ответчики» — 170 пациентов и «неответчики» — 111 пациентов. Проведено генотипирование полиморфизмов SLC19A1 (rs1051266), ABCB1 (rs1128503, rs2032582), GGN (rs3758149), FPG5 (rs4451422, rs1544105), MTHFR (rs1801131, rs1801133), AT1C (rs2372536), ADA (rs244076), AMPD1 (rs17602729), ITPA (rs1127354). Используя методы снижения многофакторной размерности (MDR) и информационного анализа (энтропия Шеннона), разработаны модели прогнозирования эффективности MT.

**Результаты.** Итоговая модель прогноза риска неответа на MT объединяет пять однонуклеотидных полиморфизмов «AT1C rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266», обеспечивает чувствительность 80,2 %, специфичность 69,4 % (OR 9,18 [95 % ДИ 5,19; 16,22]) и обладает высокой устойчивостью в кросс-проверке (10/10).

**Заключение.** Разработанная пятигенная модель демонстрирует высокую диагностическую эффективность для прогнозирования неответа на MT при РА. Практическое применение модели реализуется с помощью решающего правила «если, то».

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; метотрексат; фармакогенетика; однонуклеотидные полиморфизмы; прогностическая модель; терапевтический ответ

## Для цитирования:

Девальд И. В., Мысливцова К. Ю., Ли́ла А. М., Ходус Е. А., Хромова Е. Б. Фармакогенетическая модель прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):30–39. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-30-39>. EDN: OEJWJGS.

**Поступила:** 12.04.2025. **В доработанном виде:** 14.05.2025. **Принята к печати:** 17.05.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

## Pharmacogenetic model for predicting therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis

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

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

<sup>2</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

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

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

<sup>5</sup> Russian research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Approximately 30 % of rheumatoid arthritis (RA) patients exhibit inadequate response to methotrexate (MTX), with associated adverse effects limiting treatment efficacy, necessitating tools for predicting therapeutic outcomes [1]. The absence of robust pharmacogenetic models hinders personalized RA management.

**Objective.** This study aimed to develop a pharmacogenetic model to predict the risk of non-response to MTX in RA patients based on polymorphisms in genes encoding key proteins involved in MTX metabolism.

**Methods.** A prospective cohort study enrolled 281 RA patients meeting the European Alliance of Associations for Rheumatology criteria, receiving MTX as the initial disease-modifying antirheumatic drug. After 6 months, therapeutic response was assessed using the Disease Activity Score-28 (DAS28), identifying 170 responders and 111 non-responders. Genotyping was performed for polymorphisms in SLC19A1 (rs1051266), ABCB1 (rs1128503, rs2032582), GGH (rs3758149), FPGS (rs4451422, rs1544105), MTHFR (rs1801131, rs1801133), ATIC (rs2372536), ADA (rs244076), AMPD1 (rs17602729), ITPA (rs1127354). Predictive models were developed using multifactor dimensionality reduction (MDR) and information analysis (Shannon entropy).

**Results.** The final model, incorporating five single nucleotide polymorphisms "ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266", achieved a sensitivity of 80.2 %, specificity of 69.4 % (OR 9.18 [95 % CI 5.19; 16.22]), and high cross-validation consistency (10/10).

**Conclusion.** This five-gene model demonstrates robust diagnostic performance for predicting MTX non-response in RA, with practical implementation via an "if-then" decision rule.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; methotrexate; pharmacogenetics; single nucleotide polymorphisms; predictive model; therapeutic response

**For citations:**

Devald IV, Myslivtsova KYu, Lila AM, Khodus EA, Khromova EB. Pharmacogenetic model for predicting therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):30–39. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-30-39>. EDN: OEWJGS.

**Received:** 12.04.2025. **Revision received:** 14.05.2025. **Accepted:** 17.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

## Введение / Introduction

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся симметричным воспалением суставов, прогрессирующей деструкцией хряща и кости, а также возможными внесуставными проявлениями [2]. Лечение РА за последние десятилетия претерпело значительные изменения как терапевтических целей, так и стратегий. В последние годы активно обсуждаются перспективы достижения безмедикаментозной ремиссии, а также использование генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ [3]. Несмотря на это, метотрексат (МТ) остаётся основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) для терапии РА [4]. Его широкое применение обусловлено не только клинической эффективностью, но и экономической целесообразностью.

МТ рекомендован ведущими международными ревматологическими ассоциациями, как препарат первой линии для монотерапии или в комбинации с другими БПВП [4, 5]. Однако эффективность МТ ограничена у 30 % пациентов из-за недостаточного терапевтического ответа или побочных эффектов, требующих отмены препарата [1]. Отсутствие инструментов для предсказания ответа на терапию остаётся значимой проблемой.

Ключевым аспектом стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) является раннее начало терапии БПВП, особенно в первые шесть месяцев от дебюта РА, что значительно повышает вероятность длительной ремиссии заболевания. В связи с этим крайне важна ранняя идентификация факторов риска терапевтической неэффективности МТ. Ведётся активный поиск клинических, лабораторных и генетических маркеров, способных предсказать реакцию на МТ. Среди них обсуждаются демографические характеристики, такие как пол и возраст, а также курение, вес, иммунологические показатели и др. [6–9]. Изучаются однонуклеотидные полиморфизмы (single

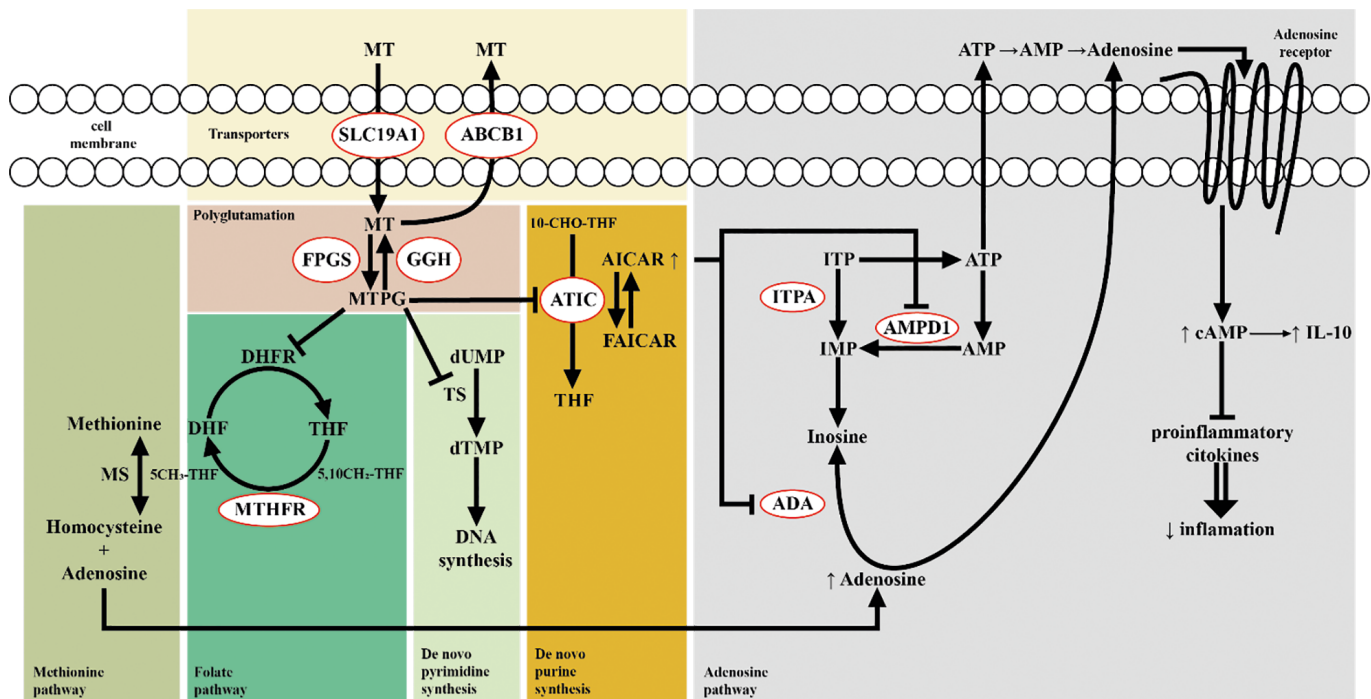
nucleotide polymorphisms, SNP) генов, кодирующие одноимённые белки, участвующие в фармакокинетики и фармакодинамике МТ (рис. 1). Настоящее исследование направлено на разработку фармакогенетической модели прогнозирования ответа на МТ при РА. Создание прогностических моделей и их практическое применение используется в онкологии, психиатрии и других сферах медицинской практики. В клинической ревматологии, включая терапию самого распространённого аутоиммунного заболевания, РА, подобное направление не нашло отражения. Одним из главных ограничений для реализации фармакогенетических исследований является отсутствие лабораторных тестов для типирования полиморфизмов.

## Материалы и методы / Materials and methods

Исследование получило одобрение локального этического комитета Челябинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от 25 ноября 2012 года).

В исследование вошли 281 пациент с подтверждённым диагнозом РА. Исследование выполнено в формате проспективной когортной модели с набором участников на протяжении десятилетнего периода. Через шесть месяцев лечения МТ оценивалась эффективность терапии по индексу активности DAS28 (Disease Activity Score-28), выделены группы «ответчиков» — 170 пациентов и «неответчиков» 111 пациент. Используя кандидатный подход, выделены 12 SNP девяти генов, участвующих в метаболизме МТ. SNP отобраны на основе следующих критериев: все зарегистрированы в базе данных dbSNP и имеют подтверждённые ассоциации с эффективностью МТ, опубликованные в PubMed или PharmGKB. Частота минорного аллеля каждого SNP в популяции составляла не менее 5 %, обеспечивая статистическую релевантность.

Геномную ДНК экстрагировали из образцов периферической венозной крови с использованием



**Рис. 1.** Механизм действия метотрексата, адаптировано из [10]

**Fig. 1.** Mechanism of action of methotrexate, adapted from [10]

*Примечание:* Красным выделены белки, одноименные гены которых изучены в текущем исследовании.

*Note:* The proteins whose genes are studied in the current research are highlighted in red.

**MT** (methotrexate) — метотрексат; **SLC19A1** (solute carrier family 19 member 1) — транспортер фолатов и MT в клетку; **ABCB1** (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1) — транспортер Р-гликопротеин, который выводит MT из клетки; **FPGS** (folylpolyglutamate synthase) — фолилполиглутаматсинтаза; **GGH** (gamma-glutamyl hydrolase) — гаммаглутамилгидролаза; **MTPG** — полиглутамированный MT; **DHFR** (dihydrofolate reductase) — дегидрофолатредуктаза; **THF** (tetrahydrofolate) — тетрагидрофолат; **5,10-CH<sub>2</sub>-THF** (5,10-methylenetetrahydrofolate) — 5,10-метилентетрагидрофолат; **MTHFR** (methylene tetrahydrofolate reductase) — метилентетрагидрофолатредуктаза; **5-CH<sub>3</sub>-THF** (5-methyltetrahydrofolate) — 5-метилтетрагидрофолат; **DHF** (dihydrofolate) — дигидрофолат; **MS** (methionine synthase) — метионинсинтаза; **TS** (thymidylate synthase) — тимидилатсинтаза; **dUMP** (deoxyuridine monophosphate) — дезоксиуридинмонофосфат; **dTMP** (deoxythymidine monophosphate) — дезокситимидинофосфат; **ATIC** (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase) — 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид трансформилаза; **10-CHO-THF** (methylene tetrahydrofolate dehydrogenase) — метилентетрагидрофолатдегидрогеназа; **AICAR** (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) — 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид; **FAICAR** (5-formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) — 5-формиламиноимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид; **ITPA** (inosine triphosphatase) — инозинтрифосфатаза; **ITP** (inosine triphosphate) — инозинтрифосфат; **IMP** (inosine monophosphate) — инозинмонофосфат; **ATP** (adenosine triphosphate) — аденозинтрифосфат; **AMP** (adenosine monophosphate) — аденозинмонофосфат; **AMPD1** (adenosine monophosphate deaminase) — аденозинмонофосфат-деаминаза 1; **ADA** (adenosine deaminase) — аденозиндеаминаза; **cAMP** (cyclic adenosine monophosphate) — циклический аденозинмонофосфат; **IL-10** (interleukin-10) — интерлейкин-10.

коммерческого набора «Protrans DNA Box 500» (Германия). Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для 10 полиморфизмов: *SLC19A1* SNP rs1051266 (G80A); *ABCB1* SNP rs1128503 (C1236T) и rs2032582 (A2677C); *GGH* SNP rs3758149 (C-401T); *FPGS* SNP rs84451422 (A>C) и rs1544105 (C105T); *ATIC* SNP rs2372536 (C347G); *ADA* SNP rs244076 (T>C); *AMPD1* SNP rs17602729 (C34T); *ITPA* SNP rs1127354 (C94A) впервые были разработаны праймеры отечественного производства ООО «ТестГен» (Россия), для полиморфизмов *MTHFR* SNP rs1801131 (A1298C) и rs1801133 (C677T) использованы готовые праймеры. Детекцию продуктов амплификации проводили в режиме FLASH-анализа по конечной точке, работу выполняли на амплификаторах QuantStudio

(Applied Biosystems). Интерпретацию данных проводили с использованием программного обеспечения QuantStudio Design and Analysis Software (версия 1.5.2).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием метода многофакторного снижения размерности (MDR) и информационного анализа (энтропия Шеннона), в результате получено несколько прогностических моделей эффективности MT.

## Результаты / Results

Разработка прогностических моделей требует тщательного выбора показателей, обеспечивающих высокую точность и минимальное количество переменных. Надёжность модели подразумевает её способность

Таблица 1

Модели автоматического построения прогноза неответа на терапию по результатам MDR-анализа ( $n_{\text{неответ}} = 111$ ,  $n_{\text{ответ}} = 170$ )

Table 1

Models for automatic prediction of non-response to therapy based on the results of MDR analysis ( $n_{\text{non-response}} = 111$ ,  $n_{\text{response}} = 170$ )

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	OR [95 % ДИ]	P	Надёжность модели в кросс-проверке
ATIC rs2372536	57,7 [48,4; 66,6] 58,8 [51,3; 66,0] 58,2	1,95 [1,20; 3,16]	$\chi^2_{(1)} = 7,31$ $p = 0,007$	10 / 10
ATIC rs2372536 + SLC19A1 rs1051266	65,8 [56,6; 74,1] 55,3 [47,8; 62,6] 60,5	2,38 [1,45; 3,90]	$\chi^2_{(1)} = 11,96$ $p < 0,001$	6 / 10
ATIC rs2372536 + SLC19A1 rs1051266 + MTHFR rs1801133	73,0 [64,2; 80,6] 58,2 [50,7; 65,5] 65,6	3,76 [2,24; 6,32]	$\chi^2_{(1)} = 26,34$ $p < 0,001$	5 / 10
Отдельные двухгенные модели				
ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133	59,5 [50,2; 68,3] 59,4 [51,9; 66,6] 59,4	2,15 [1,32; 3,49]	$\chi^2_{(1)} = 9,58$ $p = 0,002$	10 / 10
ADA rs244076 + MTHFR rs1801131	53,2 [43,9; 62,3] 57,7 [48,4; 66,6] 55,4	1,54 [0,95; 2,50]	$\chi^2_{(1)} = 3,15$ $p = 0,076$	10 / 10
SLC19A1 rs1051266 + FPGS rs4451422	45,0 [36,0; 54,3] 72,9 [65,9; 79,2] 59,0	2,21 [1,33; 3,66]	$\chi^2_{(1)} = 9,66$ $p = 0,002$	10 / 10

точно предсказывать результаты как на исследуемой выборке, так и на других данных из генеральной совокупности. Оптимальность достигается за счёт использования наименьшего числа предикторов, сохраняющих высокую предсказательную способность. Для выявления генов и их взаимодействий, влияющих на риск отсутствия ответа на МТ у пациентов с РА, применялась методика MDR. Процесс создания прогностической модели включал несколько этапов.

**Автоматический анализ** — начальный этап поиска оптимальных фармакогенетических моделей, охватывающий от одного до трёх генов (табл. 1, рис. 2, рис. 3).

Наибольшую прогностическую значимость в качестве одногенной модели, показал полиморфизм ATIC rs2372536, демонстрирующий чувствительность 57,7 % (95 % ДИ: 48,4;66,6), специфичность 58,8 % (95 % ДИ: 51,3;66,0), диагностическую эффективность 58,2 % и полную устойчивость при десятикратной кросс-валидации (10/10) (табл. 1, рис. 2А).

Следующая автоматически сгенерированная модель, включала комбинацию «ATIC rs2372536 + SLC19A1 rs1051266». Эта ассоциация продемонстрировала умеренное улучшение диагностической точности с чувствительностью 65,8 %, однако низкую устойчивость при кросс-валидации (6/10), что ограничивает её применимость для других выборок (табл. 1, рис. 2В). Добавление MTHFR rs1801133 повысило чувствительность до 73,0 % и отношение шансов до 3,76. Однако устойчивость модели «ATIC rs2372536 + SLC19A1

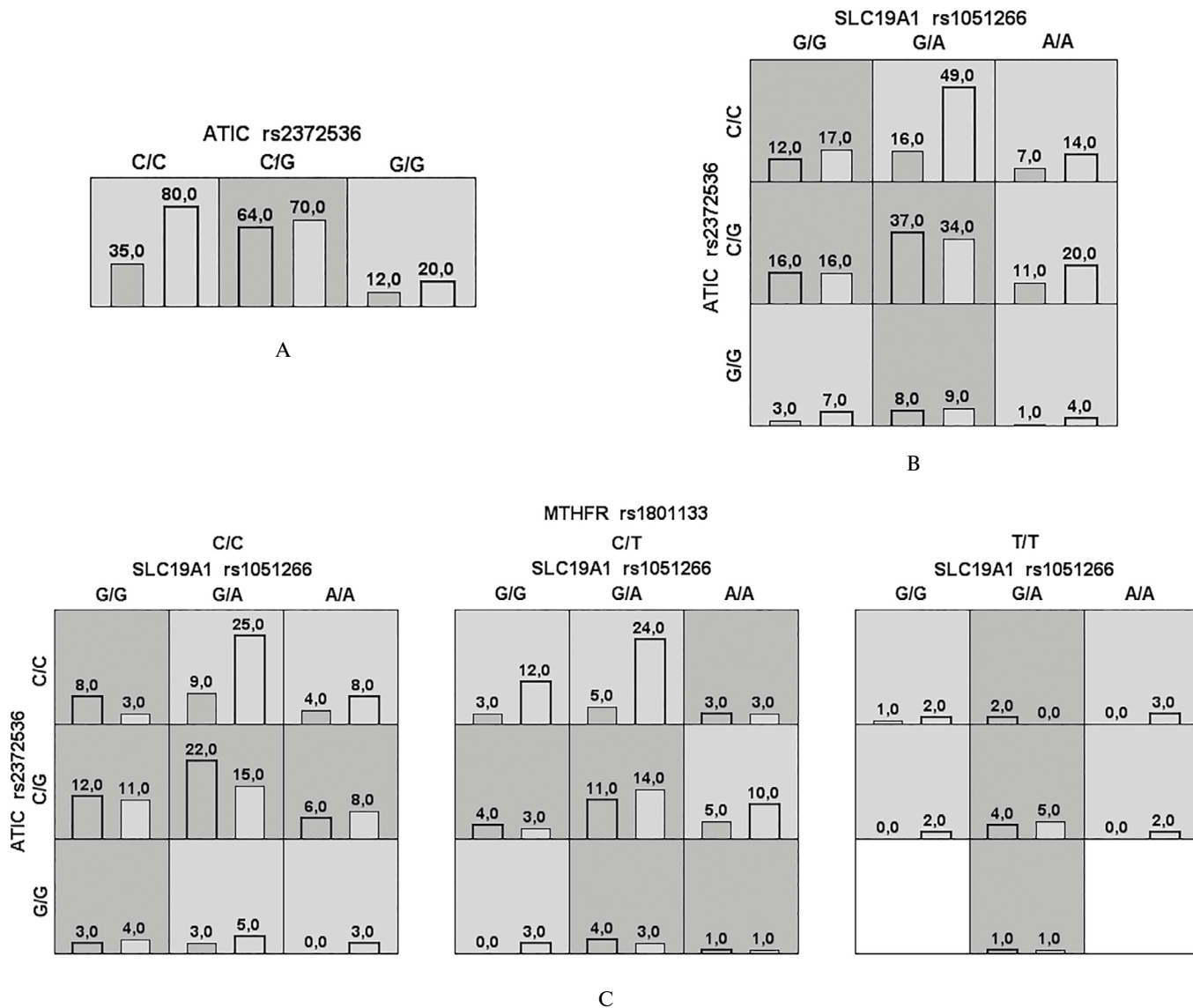
rs1051266 + MTHFR rs1801133» при кросс-проверке низкая 5/10, что снижает её надёжность для практического применения (табл. 1, рис. 2С).

Автоматически созданные три двухгенные модели: «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133», «ADA rs244076 + MTHFR rs1801131», «SLC19A1 rs1051266 + FPGS rs4451422» с высокой устойчивостью 10/10 также не продемонстрировали достаточной чувствительности и специфичности, таким образом, диагностическая эффективность составила 59,4; 55,4 и 59,0 (соответственно) (табл. 1, рис. 3).

Таким образом, автоматизированный поиск оптимальных моделей не позволил создать устойчивую модель с высокой диагностической эффективностью, так как подход опирался исключительно на математические критерии без учёта биохимических данных.

**Информационный анализ.** Для повышения качества прогностических моделей на следующем этапе был построен граф, представленный на рис. 4, отражающий вклад генов в отсутствие ответа на терапию, с использованием информационного анализа, основанного на энтропии Шеннона.

Эта мера неопределённости позволила оценить информационный выигрыш как разницу между вероятностными распределениями системы с учётом и без учёта определённых элементов. Граф представлен вершинами (гены) и рёбрами (их взаимодействия), где значения информационного выигрыша (в процентах) отражают вклад генов и их парного взаимодействия



**Рис. 2.** Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для трёх (А, В и С) моделей автоматического построения

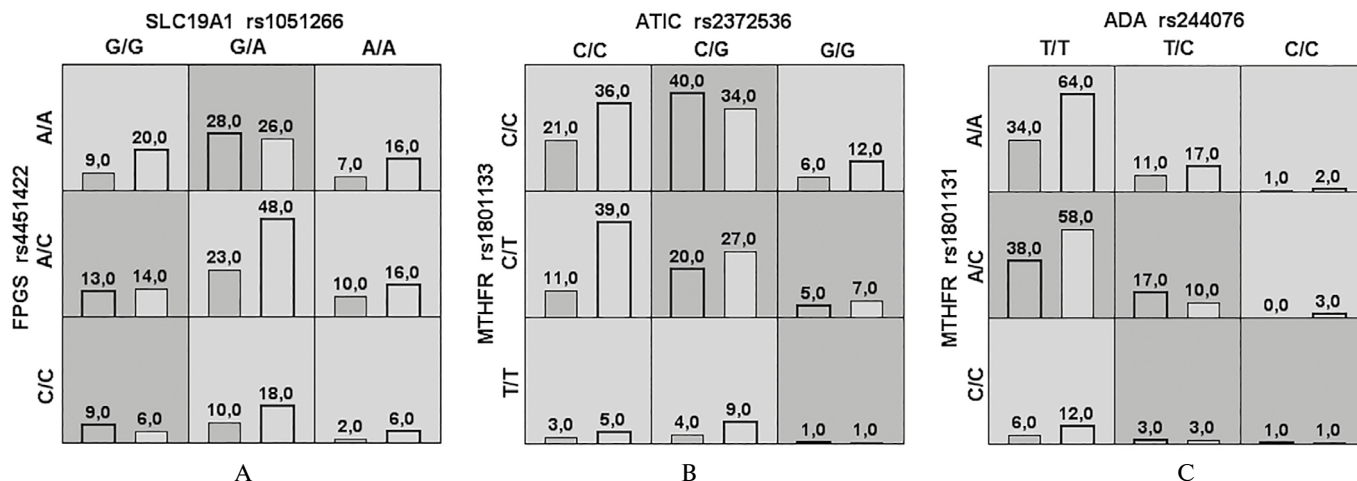
**Fig. 2.** Column charts of the number of patients in cells of genotype combinations for three (A, B and C) models of automatic construction

*Примечания:* Столбцы слева — количество неответчиков, столбцы справа — число ответчиков на терапию; тёмно-серые ячейки — комбинации повышенного риска, светло-серые — пониженного риска, белые — сочетание комбинаций генотипов отсутствует.  
*Notes:* Columns on the left are the number of non-responders, columns on the right are the number of responders to therapy; dark gray cells are combinations of increased risk, light gray are of decreased risk, white are no combination of genotype combinations.

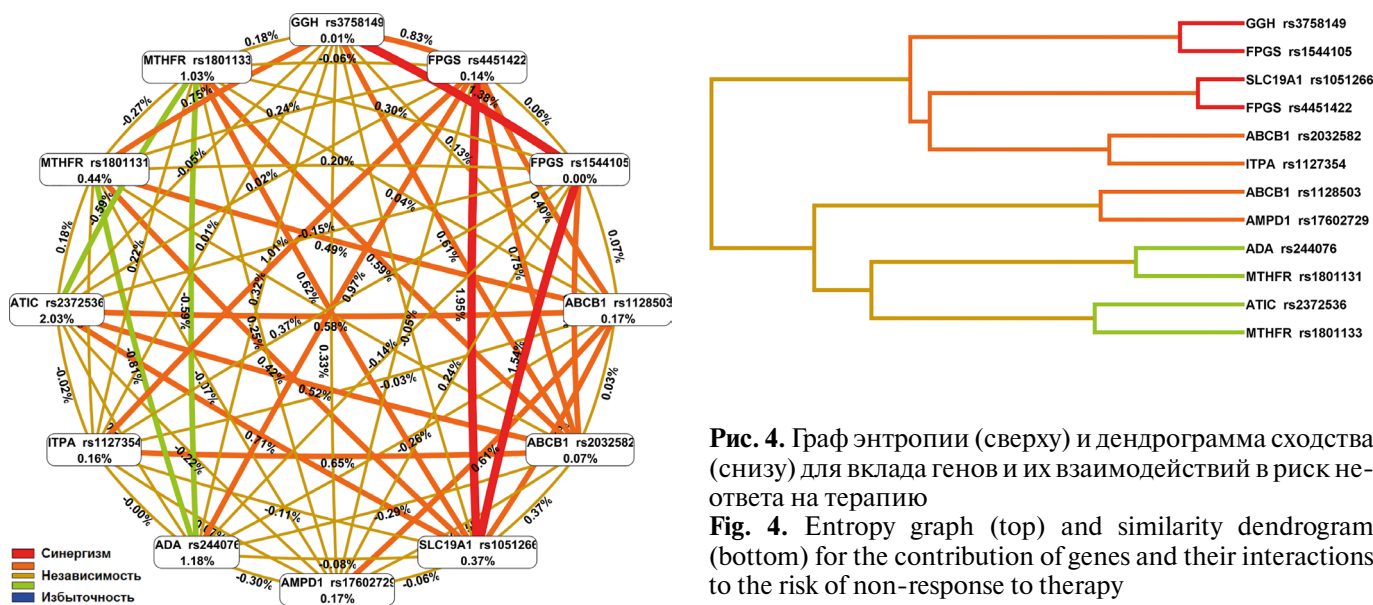
в общую энтропию. Толщина рёбер соответствует величине выигрыша, а цвет указывает на его характер: оранжевый и красный — на синергетическое неаддитивное (эпистатическое) взаимодействие, усиливающее эффект генов; зелёный и синий — на аддитивное взаимодействие с избыточностью информации; коричневые линии — на слабое или независимое влияние. Комбинация ATIC rs2372536 и SLC19A1 rs1051266 обеспечила выигрыш 3,11 % (2,03 % + 0,37 % + 0,71 %), превосходя комбинацию SLC19A1 rs1051266 и FPGS rs4451422 (2,46 %). Преобладание оранжевых и красных рёбер на графе подчёркивает доминирование

эпистатических взаимодействий, особенно между SLC19A1 rs1051266 и полиморфизмами FPGS rs4451422 и rs1544105.

Дендрограмма сходства (рис. 4) выявила тесное неаддитивное взаимодействие между SLC19A1 rs1051266 и FPGS rs4451422, а также кластером GGН rs3758149 и FPGS rs1544105. Эти связи легли в основу биохимически обоснованной модели полиглутамации, включающей полиморфизмы, кодирующие белки внутриклеточного транспорта SLC19A1, полиглутамации FPGS и деглутамации GGН. Ферменты, кодируемые этими генами, последовательно участву-



**Рис. 3.** Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для ряда двухгенных моделей  
**Fig. 3.** Column charts of the number of patients in genotype combination cells for a number of two-gene models  
*Примечания:* Столбцы слева — количество неответчиков, столбцы справа — число ответчиков на терапию; тёмно-серые ячейки — комбинации повышенного риска, светло-серые — пониженного риска, белые — сочетание комбинаций генотипов отсутствует.  
*Notes:* Left-hand columns are the number of non-responders, right-hand columns are the number of responders to therapy; dark-gray cells are high-risk combinations, light-gray cells are low-risk combinations, white cells are no genotype combinations.



**Рис. 4.** Граф энтропии (сверху) и дендрограмма сходства (снизу) для вклада генов и их взаимодействий в риск неответа на терапию  
**Fig. 4.** Entropy graph (top) and similarity dendrogram (bottom) for the contribution of genes and their interactions to the risk of non-response to therapy

ют во внутриклеточном транспорте и метаболизме МТ, определяя концентрацию его активной формы. Эпистатические взаимодействия этих генов отражены в модели с высокой статистической значимостью ( $p < 0,001$ ) и устойчивостью (табл. 2). Тем не менее диагностическая эффективность составила 65,1 % при низкой специфичности (60,0 %), что недостаточно для точного прогноза.

Итоговая модель объединила две пары генов, кодирующих аденозиновый и фолатный пути метаболизма МТ: ATIC rs2372536 с MTHFR rs1801133 и ADA rs244076 с MTHFR rs1801131. Внутри пар выявлена информационная избыточность, указывающая на аддитивное взаимодействие, связанное с биохими-

ческими процессами. MTHFR и ATIC — ключевые ферменты, определяющие механизмы действия МТ: регулирование синтеза фолатов, аденозина и пуринов. Ген SLC19A1 rs1051266, включённый как пятый компонент, подтвердил значительную роль ферментов внутриклеточного транспорта МТ.

С использованием MDR проанализирован вклад 12 SNP 9 генов в риск неответа на МТ. Итоговая модель «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266» показала высокую статистическую значимость ( $p < 0,001$ ) и устойчивость при кросс-валидации (10/10) (табл. 2). Её решающее правило «если, то» обеспечивает прогноз риска с чувствительностью 80,2 % (95 %

Таблица 2

Модели прогноза неответа на терапию по результатам MDR-анализа, созданных на основе биологической информации  
( $n_{\text{неответ}} = 111, n_{\text{ответ}} = 170$ )

Table 2

Models for predicting non-response to therapy based on the results of MDR analysis, created on the basis of biological information  
( $n_{\text{non-response}} = 111, n_{\text{response}} = 170$ )

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	OR [95 % ДИ]	P	Надёжность модели в кросс-проверке
Модель полиглутамации				
<i>SLC19A1</i> rs1051266 + <i>FPGS</i> rs4451422 + <i>FPGS</i> rs1544105 + <i>GGH</i> rs3758149	70,3 [61,3; 78,2] 60,0 [52,5; 67,1] 65,1	3,55 [2,13; 5,90]	$\chi^2(1) = 24,65$ $p < 0,001$	10 / 10
Итоговая модель				
<i>ATIC</i> rs2372536 + <i>ADA</i> rs244076 + <i>MTHFR</i> rs1801133 + <i>MTHFR</i> rs1801131 + <i>SLC19A1</i> rs1051266	80,2 [72,0; 86,8] 69,4 [60,4; 77,4] 74,8	9,18 [5,19; 16,22]	$\chi^2(1) = 66,06$ $p < 0,001$	10 / 10

ДИ: 72,0;86,8) и специфичностью 69,4 % (95 % ДИ: 60,4;77,4). Практическое использование итоговой модели представлено во фрагменте таблицы решающего правила «если, то» (табл. 3). Модель запатентована, готова для практического применения [11].

### Обсуждение / Discussion

В последнее десятилетие медицинская наука стремится к новым способам повышения эффективности лечения различных заболеваний. В Российской Федерации приоритетным признано направление «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счёт рациональ-

ного применения лекарственных препаратов» [12]. В ревматологии такие задачи касаются терапии РА, как самого распространённого и социального значимого заболевания. Персонализированный подход к лечению может быть реализован путём изучения генов-регуляторов метаболизма МТ, как фармпрепарата первой линии РА. Исследовательская деятельность нашего коллектива в фармакогенетике эффективности и переносимости МТ при РА ведётся с 2013 года. За это время изучены вопросы комплексного механизма действия МТ, получены данные о некоторых генетических полиморфизмах, влияющих на терапевтический ответ [13–15]. Понимание сложности реализации эффектов МТ послужило стимулом для дальнейшей работы и внедрения фармакогенетического тестиро-

Таблица 3

Решающее правило «если, то» для итоговой модели прогноза риска неответа на метотрексат по генетическим показателям:  
1 — неответ, 0 — ответ (фрагмент)

Table 3

The decision rule “if, then” for the final model of predicting the risk of non-response to methotrexate by genetic indicators:  
1 — non-response, 0 — response (fragment)

Если	И	И	И	И	То
<i>SLC19A1</i> rs1051266	<i>ADA</i> rs244076	<i>ATIC</i> rs2372536	<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Риск =
GG	TT	CC	CC	CC	1
GG	TT	CC	AA	CC	0
GG	TT	CC	AA	CT	0
GG	TT	CC	AA	TT	0
GG	TT	CC	AC	CC	1
GG	TT	CC	AC	CT	0
GG	TT	GG	CC	CC	1
GG	TT	GG	AA	CC	0

вания в практику. Для этой цели была предварительно разработана отечественная валидированная тест-система, и кандидатным подходом предопределены ключевые биомаркеры терапевтического ответа на МТ. Следующим этапом стал поиск прогностической фармакогенетической модели. Первая попытка создания такой модели базировалась на автоматическом (машинном) анализе без учёта принципов метаболизма МТ. Этот способ не принёс ожидаемых результатов. Вторая попытка создания модели основывалась на неаддитивном взаимодействии генов с учётом метаболизма МТ. Полученная итоговая модель показала хорошую прогностическую ценность и стабильность при кросс-проверке. Результатом такого пошагового подхода стало создание программы ЭВМ для принятия решения о целесообразности инициации базисного лечения МТ. Т. к. данные получены на европейской популяции надёжность, и воспроизводимость результатов в РФ на большинстве территорий может быть высокая.

Таким образом, десятилетнее исследование прогнозирования эффективности МТ при РА привело: к алгоритмизации построения модели прогноза эффективности фармпрепарата; разработке отечественной тест-системы для генетического типирования «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266»; практической реализации результатов исследования с помощью программы ЭВМ.

#### **Ограничения исследования / Study limitations**

Ограничением исследования является умеренная специфичность итоговой модели (69,4 %), что может

снижать её прогностическую ценность в некоторых клинических сценариях. Лимитированный объём выборки и её одноцентровый характер могут не в полной мере отражать генетическую гетерогенность популяции. Отсутствие учёта эпигенетических факторов и данных об экспрессии генов также ограничивает полноту анализа.

#### **Заключение / Conclusion**

Итоговая модель, объединяющая пять полиморфизмов «ATIC rs2372536 + MTHFR rs1801133 + ADA rs244076 + MTHFR rs1801131 + SLC19A1 rs1051266», демонстрирует высокую чувствительность и устойчивость, открывая перспективы для персонализированного подхода к лечению. Несмотря на ограничения, связанные с умеренной специфичностью и одноцентровым дизайном, результаты фармакогенетического подхода создают основу для дальнейших исследований, направленных на оптимизацию терапии РА.

Учёт биохимических процессов при разработке фармакогенетических моделей позволяет глубже понять взаимодействие генов, что имеет решающее значение для повышения диагностической эффективности итоговой модели. В конечном счёте увеличивается точность прогнозирования терапевтического ответа на МТ. Для реализации исследования разработана тест-система отечественного производства, что позволит внедрить фармакогенетическое типирование в клиническую в практику.

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

##### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

##### **Участие авторов**

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

##### **Финансирование**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### **ADDITIONAL INFORMATION**

##### **Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interest.

##### **Authors' participation**

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

##### **Funding**

The study had no sponsorship. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Девальд Инесса Валерьевна** — к. м. н., доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация  
e-mail: inessa.devald@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>  
РИНЦ SPIN-код: 4835-6725

**Мысливцова Кристина Юрьевна** — старший лаборант кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: myslivtsova@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8055-9207>  
РИНЦ SPIN-код: 9712-0300

**Лиля Александр Михайлович** — д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
РИНЦ SPIN-код: 7287-8555

**Ходус Елена Андреевна** — к. м. н., врач-ревматолог, ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация  
e-mail: khoduslana@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>  
РИНЦ SPIN-код: 3841-8367

**Хромова Елена Борисовна** — к. б. н., руководитель регистра доноров ГСК ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5415-545X>  
РИНЦ SPIN-код: 2651-7030

**ABOUT THE AUTHORS**

**Inessa V. Devald** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate professor of the Department of Therapy IDPP, FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, Russian Federation  
e-mail: inessa.devald@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>  
RSCI SPIN code: 4835-6725

**Kristina Yu. Myslivtsova** — Senior laboratory assistant of the Department of Therapy IDPP, FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, Russian Federation  
**Corresponding autor**  
e-mail: myslivtsova@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8055-9207>  
RSCI SPIN code: 9712-0300

**Alexander M. Lila** — PhD, Dr. Sci. (Med), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director FSBI V.A. Nasonova RIR, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Rheumatology FSBEI FRE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
RSCI SPIN code: 7287-8555

**Elena A. Khodus** — PhD, Cand. Sci. (Med), Rheumatologist, Professor Kinzersky Clinic LLC, Chelyabinsk, Russian Federation  
e-mail: khoduslana@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>  
RSCI SPIN code: 3841-8367

**Elena B. Khromova** — PhD, Cand. Sci. (Biology), Head of the donor register Russian research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5415-545X>  
RSCI SPIN code: 2651-7030

**Список литературы / References**

1. Sherbini AA, Gwinnutt JM, Hyrich KL; RAMS Co-Investigators; Verstappen SMM. Rates and predictors of methotrexate-related adverse events in patients with early rheumatoid arthritis: results from a nationwide UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Oct 6;61(10):3930-3938. doi: 10.1093/rheumatology/keab917.

2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.

3. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Дубинина Т.В., и др. К 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология» Достижения ревматологии в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, et al. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):5-20. (In Russ.)]. doi:10.47360/1995-4484-2022-5-20.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Ревматоидный артрит. Москва: Минздрав России; 2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Rheumatoid arthritis. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ.)]. Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_495885/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_495885/). Ссылка активна на 19.06.2025.

5. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.

6. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM 3rd, Warrington KJ, Matteson EL, Weinshilboum R, Wang L, Myasoedova E. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jul 1;24(1):162. doi: 10.1186/s13075-022-02851-5.

7. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, et al. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication

Study (RAMS). *Arthritis Res Ther*. 2018 Jul 13;20(1):147. doi: 10.1186/s13075-018-1645-5.

8. Floris A, Perra D, Cangemi I, et al. Current smoking predicts inadequate response to methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients naïve to DMARDs: Results from a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 30;100(17):e25481. doi: 10.1097/MD.00000000000025481.

9. de Rotte MCFJ, Pluijm SMF, de Jong PHP, et al. Development and validation of a prognostic multivariable model to predict insufficient clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Dec 10;13(12):e0208534. doi: 10.1371/journal.pone.0208534.

10. Jeiziner C, Allemann SS, Hersberger KE, et al. Is Pharmacogenetic Panel Testing Applicable to Low-Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis? - A Case Report. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2022 May 9;15:465-475. doi: 10.2147/PGPM.S354011.

11. Патент РФ для программы ЭВМ № 2024691240/03.12.24. Девальд И.В., Ли́ла А.М., Хромова Е.Б. Прогноз эффективности метотрексата при ревматоидном артрите по результатам генотипирования пациента. [Patent RF dlya programmy EVM № 2024691240/03.12.24. Devald IV, Lila AM, Hromova EB. Prognoz effektivnosti metotreksata pri revmatoidnom artrite po re-zul'tatam genotipirovaniya pacienta (In Russ.)]. Доступно по <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=76408958>. Ссылка активна на 29.06.2025.

12. Сычёв Д.А. Переход к персонализированной медицине — приоритет научно-технологического развития России. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2017;(1):3-4. [Sychev DA. The transition to personalized medicine is the priority of Russia's scientific and technological development. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2017;(1):3-4. (In Russ.)].

13. Девальд И. В., Ходус Е. А., Мысливцова К. Ю., и др. Влияние полиморфизмов генов АТ1С, АДА, ІТРА, АМРD1 на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(1):4-13. [Devald IV, Khodus EA, Myslivtsova KY, et al. Effect of AT1C, ADA, ITPA, and AMPD1 gene polymorphisms on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(1):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2024-1-4-13. EDN: KCZHLLK.

14. Девальд И.В., Ходус Е.А., Нохрин Д.Ю., и др. Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (RFC1, MDR1) и GGН на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2023;17(4):28-34. [Devald IV, Hodus EA, Nokhrin DY, et al. Evaluation of the influence of polymorphisms of the transporter genes (RFC1, MDR1) and GGН on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):28-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-28-34.

15. Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б., и др. Ассоциация полиморфизмов генов-транспортеров RFC-1 и MDR1 с терапевтическим ответом на метотрексат у больных ревматоидным артритом. *Вестник Челябинского государственного университета Образование и здравоохранение*. 2022;19(3):5-14. [Devald IV, Khodus EA, Hromova EB, et al. Association of RFC-1 and MDR1 Transporter Gene Polymorphisms with Therapeutic Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare*. 2022;19(3):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2409-4102-2022-10301.



# Выбор фармакогеномной стратегии для подбора таргетной терапии муковисцидоза: история одного пациента

Власова А. В.<sup>1,2</sup>, Якушина Е. Е.<sup>1</sup>, Газиев И. Р.<sup>1</sup>, Симонова О. И.<sup>1,4</sup>, Лукаш У. В.<sup>1,2</sup>, Сычев Д. А.<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Изучение фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий с участием компонентов таргетных лекарственных препаратов, демонстрирует недостаточность имеющихся данных и значительную потребность в исследованиях, направленных на описание вероятности, степени и клинического влияния предложенных лекарственных взаимодействий для отдельного пациента и для популяции пациентов с муковисцидозом.

**Цель.** Описать клинический случай пациента с муковисцидозом F508del в гене CFTR в сочетании с ПИДС (Общей варибельной иммунной недостаточностью) — носителя потенциально «проблемного» для метаболизма печени генотипа CYP3A5 \*3/\*3 и SLCO1B1 \*1/\*5 с оценкой безопасности проводимой таргетной терапии муковисцидоза.

**Материалы и методы.** Для генетического анализа выделенные ДНК исследованы с помощью панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) в модификации «VeriDose® Core Panel», выявлено у пациента: P-гликопротеина (P-gp) ген ABCB1 (rs1045642) G/G, APOE E2/E3, CYP1A2\*1A/\*1F, CYP2B6\*1/\*1, CYP2C19\*1/\*1, CYP3A4\*1/\*1, CYP3A5\*3/\*3, PNPLA5 (rs5764010) C/C и SLCO1B1\*1/\*5.

**Результаты.** У пациента удалось уточнить причины возникших биохимических отклонений как при подборе лекарственного препарата для таргетной терапии муковисцидоза, так и при использовании и переключении таргетов. Клинически незначимые отклонения в биохимических показателях функции печени не сопровождалась клиническими симптомами.

**Выводы.** Современные возможности фармакогенетического тестирования позволили выявить у пациента потенциально «проблемное» сочетание генотипов CYP3A \*3/\*3 и SLCO1B1 \*1/\*5, ассоциированное с изменением метаболизма лекарственного препарата в печени, поэтому использование фармакогенетического тестирования у пациентов с генетическими заболеваниями открывает перспективы для персонализации и улучшения безопасности фармакотерапии, позволяя предотвратить или отсрочить органные дисфункции для улучшения качества жизни и переносимости терапии препаратами регулярного применения.

**Ключевые слова:** муковисцидоз; ивакафтор; тезакафтор; элексакафтор; лекарственные взаимодействия; фармакокинетика; модулятор CFTR

## Для цитирования:

Власова А. В., Якушина Е. Е., Газиев И. Р., Симонова О. И., Лукаш У. В., Сычев Д. А. Выбор фармакогеномной стратегии для подбора таргетной терапии муковисцидоза: история одного пациента. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):40–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-40-45>. EDN: YZOOUU.

**Поступила:** 12.04.2025. **В доработанном виде:** 14.05.2025. **Принята к печати:** 17.05.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

## Choosing a pharmacogenomic strategy for targeted therapy of cystic fibrosis: the story of one patient

Anna V. Vlasova<sup>1,2</sup>, Elena E. Yakushina<sup>1</sup>, Ivan R. Gaziev<sup>1</sup>, Olga I. Simonova<sup>1,4</sup>, Ulyana V. Lukash<sup>1,2</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** The study of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions involving components of targeted medications demonstrates the lack of available data and the significant need for research aimed at describing the likelihood, extent, and clinical impact of proposed drug interactions for individual patients and for the population of patients with cystic fibrosis.

**Objective.** To describe a clinical case of a patient with cystic fibrosis F508del in the CFTR gene in combination with PIDS (Common Variable Immune Deficiency) - a carrier of the potentially "problematic" CYP3A5 \*3/\*3 and SLCO1B1 \*1/\*5 genotypes for liver metabolism, with an assessment of the safety of the targeted therapy for cystic fibrosis.

**Materials and methods.** For genetic analysis, the isolated DNA was examined using the iPLEX Pro PGx panel (Agena Bioscience) in the "VeriDose® Core Panel" modification, the patient revealed: P-glycoprotein (P-gp) gene ABCB1 (rs1045642) G/G, APOE E2/E3, CYP1A2\*1A/\*1F, CYP2B6\*1/\*1, CYP2C19\*1/\*1, CYP3A4\*1/\*1, CYP3A5\*3/\*3, PNPLA5 (RS5764010) C/C and SLCO1B1\*1/\*5.

**Results.** The patient's biochemical abnormalities were clarified during the selection of a drug for targeted therapy of cystic fibrosis, as well as during the use and switching of targets. Clinically insignificant abnormalities in biochemical liver function parameters were not accompanied by clinical symptoms.

**Conclusion.** Modern pharmacogenetic testing capabilities have made it possible to identify a potentially "problematic" combination of CYP3A \*3/\*3 and SLCO1B1 \*1/\*5 genotypes in a patient, which is associated with changes in drug metabolism in the liver. Therefore, the use of pharmacogenetic testing

in patients with genetic diseases opens up opportunities for personalization and improvement of pharmacotherapy safety, allowing for the prevention or delay of organ dysfunction to enhance.

**Keywords:** cystic fibrosis; ivacaftor; tezacaftor; elexacaftor; drug interactions; pharmacokinetics; CFTR modulator

**For citations:**

Vlasova AV, Yakushina EE, Gaziev IR, Simonova OI, Lukash UV, Sychev DA. Choosing a pharmacogenomic strategy for targeted therapy of cystic fibrosis: the story of one patient. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):40–45. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-40-45>. EDN: YZOOUU.

**Received:** 12.04.2025. **Revision received:** 14.05.2025. **Accepted:** 17.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

**Введение / Introduction**

До недавнего времени лечение муковисцидоза было сосредоточено на поддерживающей терапии и заместительной ферментотерапии, а также на профилактике и лечении инфекций. Однако недавнее открытие таргетных модуляторов CFTR произвело революцию в подходе к лечению и, как следствие, в клинических результатах лечения пациентов. Таргетная терапия муковисцидоза — это патогенетическая терапия, которая действует напрямую на «поломаный» ген или дефектный CFTR-белок, являющийся продуктом этого гена, позволяя смягчать причину развития болезни, а не бороться с её последствиями. Мутации, вызывающие муковисцидоз, разделены на 6 основных классов по влиянию на функцию белка. Некоторые авторы выделяют также 7 класс, при котором отсутствует экспрессия на уровне РНК и наблюдается более тяжёлый фенотип заболевания. На класс II (дефект транспорта белка CFTR) приходится более двух третей всех пациентов с муковисцидозом. Мутации *F508del* являются наиболее распространённым вариантом [1].

При использовании таргетов количество лекарственных взаимодействий при муковисцидозе увеличивается, к примеру, препарат элексакафтор, тезакафтор и ивакафтор содержит 3 модулятора CFTR и имеет множество существенных лекарственных взаимодействий. Часто требуется корректировка дозы, отказ от некоторых комбинаций и мониторинга безопасности использования в реальной клинической практике, ввиду недостаточности теоретических взаимосвязей, клинической значимости и оценки эффективности лечения. Изучение фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий с участием компонентов таргетных лекарственных препаратов, демонстрирует недостаточность имеющихся данных и значительную потребность в исследованиях, направленных на описание вероятности, степени и клинического влияния предложенных лекарственных взаимодействий для отдельного пациента и для популяции в целом [2].

**Описание пациента / Description of the patient**

Мальчик 14 лет. Данные неонатального скрининга на муковисцидоз у пациента неизвестны. В возрасте 1 месяца ребёнок перенёс двустороннюю полисегментарную пневмонию, в возрасте

3 месяцев был проведён потовый тест, хлориды пота 110 ммоль/л, 116 ммоль/л и 121 ммоль/л, установлен диагноз «Муковисцидоз». До 1 года неоднократно был госпитализирован с обострениями бронхолёгочного процесса, потерей массы тела, электролитными и метаболическими нарушениями. Молекулярно-генетическое исследование впервые в 2015 г. в регионе РФ, выявлена мутация *F508del* в гене CFTR в гомозиготном состоянии, в 2021 г. гомозиготность по мутации *F508del* в гене CFTR и отсутствие комплексного аллеля *c.1399C>T* подтверждены в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минздрава России. В июле 2023 г. выявлено значительное изолированное снижение концентрации общего IgG, проведено секвенирование экзона в лаборатории «Центр генетики и репродуктивной медицины Genetico», выявлена мутация, характерная для иммунодефицита тип 75 *c.1232C>G* в гетерозиготном варианте (с неопределённой клинической значимостью) и мутация характерная для врождённого дискератоза в гене RTEL1 в гетерозиготном положении *chr20:g.62321656C>G* (аутосомно-рецессивный тип с неопределённой клинической значимостью), также выявлено гетерозиготное увеличение количества повторов в промоторной области гена UGT1A1 генотип *6TA/7TA* (вариант нормы, указывающий на отсутствие влияния болезни Жильбера на нарушения обмена билирубина). По результатам обследования в 2023 г., с учётом выраженной гипогаммаглобулинемии и изменений при иммунофенотипировании лимфоцитов пациенту с муковисцидозом установлен сочетанный диагноз: Первичный иммунодефицит (ПИДС) общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН). Инициирована заместительная терапия иммуноглобулином человеческим нормальным для подкожного введения на постоянной основе.

**Тип вмешательства и влияние таргетной терапии / Type of intervention and impact of targeted therapy**

С сентября 2023 г. начат приём таргетного лекарственного препарата ивакафтор + люмакафтор в суточной дозе 800 мг + 500 мг, через 14 дней зафиксировано изолированное повышение АЛТ до 142 Ед/л (5 высших пороговых норм (ВПН)) и АСТ до 141 Ед/л (5 ВПН) без клинических проявлений, приём таргета остановлен. К 10-му дню остановки приёма таргета ивакафтор + люмакафтор получено снижение уровня в крови АЛТ и АСТ до референсных значений.

В связи с развитием нежелательной реакцией (НР) на «Оркамби» подано извещение в АИС Росздравнадзора с критерием серьёзности НР «клинически значимое событие» и возобновлён приём лекарственного препарата с редукцией 1/3 от предписанной дозы ивакафтора + лумакафтора до 250 мг + 400 мг в сут. при активном наблюдении. Через 30 дней приёма редуцированной дозы таргета, уровень в крови АЛТ и АСТ в пределах референсных значений. Однако в последующем появились колебания показателей в пределах допустимых значений, не предполагающих остановку его использования: через 4 месяца приёма редуцированной дозы таргета уровень в крови АЛТ до 69,8 Ед/л (2ВПН) и АСТ до 61 Ед/л (2ВПН), через 5 месяцев — показатели АЛТ и АСТ без отклонений, в последующем колебания показателей АЛТ и АСТ не превышали 2 ВПН.

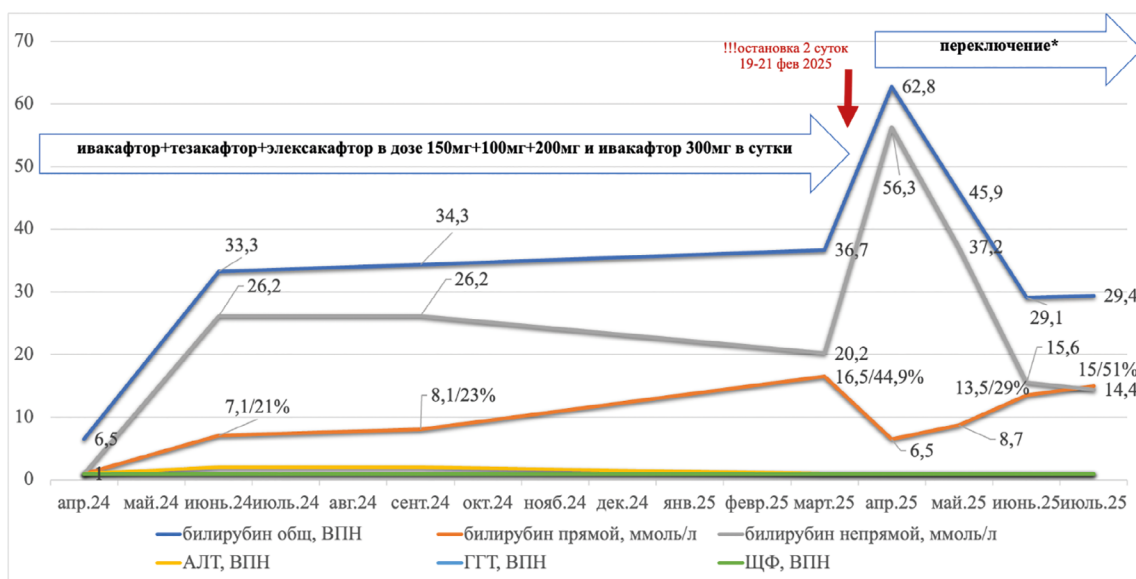
Через 15 месяцев приёма таргетного лекарственного препарата ивакафтор + люмакафтор в редуцированной дозе клиническая эффективность недостаточная: зафиксировано снижение показателей электролитов потовой пробы со 128 до 88 ммоль/л и умеренная положительная динамика по массово-ростовым показателям (прирост ИМТ составил от 15 до 16, соответственно) и стабилизация показателей функции внешнего дыхания, однако, сокращения количества дней антибактериальной терапии на фоне

обострения бронхолёгочного процесса не последовало, получена также отрицательная динамика по данным визуализации в течение полипозного пансинусита.

Замена таргетного препарата с апреля 2024 г., начат приём препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор в дозе 150 мг + 100 мг + 200 мг и ивакафтор 300 мг в сутки ежедневно. За период 6 месяцев применения нового таргета выявленные ранее колебания показателей АЛТ и АСТ крови в пределах 2 ВПН сохранялись, помимо этого, через 2 месяца присоединились изменения показателей уровня и фракций билирубина. Как представлено на рис. 1, у пациента на 3-м месяце применения таргета отмечено незначительное — 2-х кратное повышение общего билирубина с преобладанием непрямой фракции, при этом доля прямого билирубина в структуре составляла до 23 %.

Проведено дообследование, выявлено гетерозиготное увеличение количества повторов в промоторной области гена UGT1A1 генотип 6ТА/7ТА, описанное как вариант нормы, указывающий на отсутствие влияния болезни Жильбера на выявленные отклонения в показателях непрямого билирубина у данного пациента.

Через 12 месяцев применения таргетного препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор + ивакафтор была остановка в лечении по инициативе законного представителя с 19 по 21 февраля 2025 г., к сожалению,



**Рис. 1.** Контроль безопасности проводимой таргетной терапии муковисцидоза по динамике печёночных биохимических показателей за 15 месяцев у пациента с муковисцидозом F508del в гене CFTR в сочетании ПИДС ОВИН, носителя *CYP3A5* \*3/\*3 и *SLCO1B1* \*1/\*5.

**Fig. 1.** Safety monitoring of targeted therapy for cystic fibrosis based on the dynamics of liver biochemical parameters over a period of 15 months in a patient with cystic fibrosis F508del in the CFTR gene, combined with PIDS OVIN, *CYP3A5* \*3/\*3 and *SLCO1B1* \*1/\*5.

*Примечания:* \* — переключение с одного торгового наименования таргетной терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор в дозе 150 мг + 100 мг + 200 мг и ивакафтор 300 мг в сутки «Трикафта» на «Трилекса» (после перерыва в терапии); АЛТ — аланиновая аминотрансфераза; ГГТ — гаммаглутаматтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ВПН — высшая пороговая норма/значение.

*Notes:* \* — switching from one brand name of targeted therapy ivacaftor + tezacaftor + eluxacaftor at a dose of 150 mg + 100 mg + 200 mg and ivacaftor 300 mg per day of Trikafta to Trilexa (after a break in therapy); ALT — alanine aminotransferase; GGT — gamma-glutamyltransferase; ALP — alkaline phosphatase; VPH — highest threshold norm/value.

в этот период и в последующем после возобновления терапии получено 4-х кратное повышение уровня общего билирубина за счёт роста в структуре доли прямого билирубина до 45 %. В последующем получено 2-х кратное снижение уровня общего билирубина, уровень прямого билирубина со снижением с 56,3 ммоль/л до 15 ммоль/л, наблюдение и оценка продолжаются в настоящее время. Клинических проявлений выявленные ранее отклонения в биохимических тестах не имели.

### **Показания к персонализации / Indications for personalization**

На основании следующих имеющихся данных возникла необходимость проведения генетического исследования полиморфизмов генов цитохрома P450 для подбора персонализированной дозировки препарата и/или режима применения ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор + ивакафтор:

1. НР в анамнезе на ивакафтор + люмакафтор в суточной дозе 800 мг + 500 мг в анамнезе с разрешением после возобновления в редуцированной 1/3 от предписанной дозировки,

2. изолированные колебания биохимических показателей в крови для АЛТ в пределах 2 ВПН с присоединением изменений показателей общего билирубина и его фракций, при отсутствии синдрома Жильбера у пациента на переходе на препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор + ивакафтор.

### **Тип персонализации / Type of personalization**

Для генетического анализа выделенные ДНК исследованы с помощью панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) в модификации «VeriDose® Core Panel», позволяющей провести детекцию наиболее релевантных вариантов в основных генах, участвующих в путях метаболизма как антимикробных препаратов, так и лекарственных средств широко применяемых для сопутствующей терапии *ABCB1*, *APOE*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *DRD2*, *F2*, *F5*, *GLP1R*, *MTHFR*, *OPRM1*, *PNPLA5*, *SLCO1B1*, *SULT4A1*, *VKORC1*.

Результат пациента: Pg-s ген *ABCB1* (*rs1045642*) G/G, *APOE* E2/E3, *CYP1A2*\*1A/\*1F, *CYP2B6*\*1/\*1, *CYP2C19*\*1/\*1, *CYP3A4*\*1/\*1, *CYP3A5*\*3/\*3, *PNPLA5* (*rs5764010*) C/C и *SLCO1B1*\*1/\*5. Описание: выявлено потенциально нежелательное для метаболизма печени сочетание генотипов *CYP3A5*\*3/\*3 и *SLCO1B1*\*1/\*5, выявлены показания для персонализации и контроля таргетной терапии муковисцидоза.

### **Изменения после персонализации / Changes after personalization**

Проведение генетического исследования позволило подтвердить наследственный генез отклонений биохимических показателей печени у данного паци-

ента-носителя «проблемных» вариантов генотипа *CYP3A5*\*3/\*3 и *SLCO1B1*\*1/\*5, участвующих в метаболизме модуляторов CFTR ивакафтора, тезакафтора, элексакафтора и ивакафтора, лумакафтора.

Пациенту рекомендовано избегать пищи и напитков, содержащих грейпфрут и зелёный чай.

Следует избегать применения препаратов апалутамид, карбамазепин, энзалутамид, фосфенитоин, митотан, пентобарбитал, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин, зверобой продырявленный, бексаротен, бозентан, дексаметазон, эфавиренз, этравирин, рифабутин.

В случае возникновения необходимости совместного применения с атазанавир, кларитромицин, иделалисиб, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, апрепитант, церитиниб, кризотиниб, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, флувоксамин, иматиниб, нетуптант-палонсетрон, тукатиниб, верапамил потребуются редукция дозы таргетного препарата для этого необходимо обратиться к лечащему врачу за коррекцией режима применения.

Ожидается повышение концентрации/эффективности модуляторов CFTR при совместном применении с амиодароном, азитромицином, карведилолом, ципрофлоксацином, дипиридамолом, доксазозином, фелодипином, гемфиброзилом, грейпфрутом, пропафеноном, пропранололом, хинидином, аторвастатином, каннабисом, целекоксибом, дабигатраном, диклофенаком, дигоксином, доцетакселом, эналаприлом, эверолимусом, фексофенадином, флувастатином, глимепиридом, глипизидом, глибуридом, лезинурадом, мелоксикамом, мидазоламом, паклитакселом, правастатином, репаглинидом, розувастатином, симвастатином, сирилимузом, такролимусом, валсартаном, варфарином необходим контроль лечащего врача и клинического фармаколога за коррекцией режима применения.

### **Заключение / Conclusion**

Модуляторы CFTR ивакафтор, тезакафтор, элексакафтор подвержены лекарственным взаимодействиям через ферменты цитохрома P450 и транспортные белки. Все три модулятора являются субстратами CYP3A, при этом ивакафтор является чувствительным субстратом. Это означает, что их метаболизм и последующая концентрация в сыворотке крови (особенно ивакафтора) изменяются при одновременном применении с другими препаратами, которые ингибируют (например, итраконазол) или индуцируют (например, рифампицин) активность ферментов CYP3A. Хотя тезакафтор и элексакафтор обладают низким потенциалом для индукции или ингибирования метаболизма других препаратов через индукцию или ингибирование ферментов CYP, ивакафтор также может ингибировать CYP2C9 метаболизм, для которого варфарин является распространённым субстратом.

Тезакафтор является субстратом для транспорта белков OATP1B1 и P-gp. OATP1B1 — это транспортёр, который находится в синусоидальной мембране гепатоцитов и способствует проникновению лекарственных средств (в данном случае тезакафтора) в гепатоциты для метаболизма [3]. Ингибирование OATP1B1 приводит к повышению концентрации тезакафтора в сыворотке крови, а индукция — к снижению концентрации. С другой стороны, P-gp — это эффлюксный транспортёр, расположенный на люминальной мембране энтероцитов (и других органов), который способствует секреции лекарственных средств в просвет кишечника, тем самым ограничивая биодоступность препаратов при пероральном приёме (в данном случае тезакафтора) [3]. И тезакафтор, и ивакафтор являются слабыми ингибиторами P-gp, что потенциально увеличивает биодоступность чувствительных субстратов. Также известно, что элексакафтор ингибирует как OATP1B1, так и OATP1B3. OATP1B3, как и OATP1B1, является переносчиком, который способствует перемещению веществ из крови в гепатоциты [3]. Ингибирование этих ферментов элексакафтором повышает концентрацию субстратов в сыворотке крови за счёт снижения их доступности для метаболизма в печени.

Ранее исследователями было показано влияние экспрессии гомозиготного полиморфизма у носителей *CYP3A5\*3/\*3* на уменьшение способности печени к окислительному метаболизму ксенобиотиков у онкологических пациентов, так, у детей с нейробластомой было выявлено 4,3-кратное увеличение риска смерти

для гомозиготных носителей *CYP3A5\*3/\*3* по сравнению с гетерозиготными или носителями дикого типа и высказаны предположения о серьёзных ограничениях в инактивации лекарственных препаратов — как причины увеличения рисков неблагоприятного исхода [4].

Также показано, что у детей с гетерозиготным носительством генотипа *SLCO1B1\*1/\*5* имеются изменения в структуре белка, обеспечивающего транспорт органических анионов OATP1B1, которые опосредуют поглощение и выведение конъюгированного билирубина через синусоидальные мембраны печени в желчь, что также может оказывать влияние на развитие нарушения функции печени [5]. Авторами также было описано повышение шанса развития нарушения функции печени при сочетании генотипов *CYP3A\*3/\*3* и *SLCO1B1\*1/\*5*, ассоциированного с антиретровирусными препаратами у пациентов с ВИЧ-инфекцией [6].

Современные возможности фармакогенетического тестирования позволили выявить у пациента потенциально «проблемное» сочетание генотипов *CYP3A\*3/\*3* и *SLCO1B1\*1/\*5*, ассоциированное с изменением метаболизма лекарственного препарата в печени, поэтому использование фармакогенетического тестирования у пациентов с генетическими заболеваниями открывает перспективы для персонализации и улучшения безопасности фармакотерапии, позволяя предотвратить или отсрочить органные дисфункции для улучшения качества жизни и переносимости терапии препаратами регулярного применения.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

##### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

##### Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

##### Благодарности

Авторы выражают благодарность Благотворительному фонду «Подсолнух» за проведение генетических исследований.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Власова Анна Викторовна** — д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; заведующий отделом клинической фармакологии, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: annavlasova75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

РИНЦ SPIN-код: 5248-6411

#### ADDITIONAL INFORMATION

##### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

##### Authors' participation

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

##### Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Sunflower Charitable Foundation for conducting the genetic research.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Anna V. Vlasova** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Department of Clinical Pharmacology Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation

**Corresponding autor**

e-mail: annavlasova75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

RSCI SPIN code: 5248-6411

**Якушина Елена Евгеньевна** — врач-педиатр, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
e-mail: e.e.yakushina@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>  
РИНЦ SPIN-код: 2942-1154

**Elena E. Yakushina** — Pediatrician, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation  
e-mail: e.e.yakushina@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>  
RSCI SPIN code: 2942-1154

**Газиев Иван Рубенович** — врач клинической лабораторной диагностики молекулярно-биологической лаборатории, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
e-mail: gazi3003@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>  
РИНЦ SPIN-код: 6326-4337

**Ivan R. Gaziev** — doctor of clinical laboratory diagnostics at the molecular biology laboratory, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation  
e-mail: gazi3003@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>  
RSCI SPIN code: 6326-4337

**Симонова Ольга Игоревна** — д. м. н., врач-пульмонолог, руководитель центра муковисцидоза, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
e-mail: oisimonova@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>  
РИНЦ SPIN-код: 2241-9728

**Olga I. Simonova** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Pulmonologist, Head of the Cystic Fibrosis Center, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation  
e-mail: oisimonova@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>  
RSCI SPIN code: 2241-9728

**Лукаш Ульяна Вячеславовна** — врач-клинический фармаколог, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация; аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация  
e-mail: ulyana\_tomchik@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7892-2854>  
РИНЦ SPIN-код: 6468-0194

**Ulyana V. Lukash** — Pdoctor-clinical pharmacologist, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare, Moscow, Russian Federation; Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
e-mail: ulyana\_tomchik@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7892-2854>  
RSCI SPIN code: 6468-0194

**Сычев Дмитрий Алексеевич** — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация  
e-mail: dimasychev@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>  
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

**Dmitry A. Sychev** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center “Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy” of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
e-mail: dimasychev@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>  
RSCI SPIN code: 4525-7556

## Список литературы / References

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9678):1891-904.
2. Purkayastha D, Agtarap K, Wong K, et al. Drug-drug interactions with CFTR modulator therapy in cystic fibrosis: Focus on Trikafta®/Kaftrio®. *J Cyst Fibros*. 2023 May;22(3):478-483. doi: 10.1016/j.jcf.2023.01.005.
3. Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics*. 2011 Jul;12(7):1017-37. doi: 10.2217/pgs.11.44.
4. Darwish MH, Farah RA, Farhat GN, et al. Association of CYP3A4/5 genotypes and expression with the survival of patients with neuroblastoma. *Mol Med Rep*. 2015 Feb;11(2):1462-8. doi: 10.3892/mmr.2014.2835.

5. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1\*5, SLCO1B1\*15 and SLCO1B1\*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Jul;15(7):513-22. doi: 10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f.
6. Singkham N, Avihingsanon A, Thammajaruk N, et al. Influence of CYP3A5 and SLCO1B1 polymorphisms on atazanavir/r concentrations in Thai HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2019 May;20(7):517-527. doi: 10.2217/pgs-2018-0196.



# Генетическая резистентность к антиагрегантам и отсроченное развитие инсульта при диссекции позвоночной артерии: клиническое наблюдение

Попугаев К. А.<sup>1</sup>, Квасников А. М.<sup>1</sup>, Карпова О. В.<sup>1</sup>, Сысоева А. А.<sup>1</sup>, Кругляков Н. М.<sup>1</sup>,  
Мархулия Д. С.<sup>2</sup>, Попугаева О. К.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Представлен клинический случай мужчины 35 лет, с диссекцией левой позвоночной артерии, в связи с чем была назначена двойная антиагрегантная терапия в виде ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, а также антикоагулянтная терапия эноксапарином в качестве профилактики развития тромбоэмболических осложнений. На 5 сутки у пациента появилось онемение в правых конечностях, дисфагия и дизартрия, выросла атаксия, полуптоз слева, правосторонние гемипарез и гемиплестезия. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга выявлен очаг ишемии в продолговатом мозге. Проведено фармакогенетическое тестирование с исследованием генетической резистентности к антиагрегантным препаратам с определением полиморфных вариантов rs4244285\*2, rs4986893\*3, rs12248560\*17 гена CYP2C19. Было выявлено, что пациент являлся носителем генотипа CT по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GA по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена CYP2C19. Это соответствует варианту промежуточного метаболизатора с нечётко определённым эффектом клопидогрела. Приведённое клиническое наблюдение с развитием отсроченного ишемического инсульта после диссекции позвоночной артерии (ДПА) привлекает внимание к проблеме генетической резистентности к антиагрегантам в этой популяции пациентов. Развитие отсроченного ишемического инсульта при ДПА является основанием для определения генетической резистентности к антиагрегантам и последующему возможному изменению лечебной тактики.

**Ключевые слова:** диссекция позвоночной артерии; ишемический инсульт; клопидогрел; фармакогенетика; CYP2C19; тромбоз; антиагрегантная терапия; генетическая резистентность

## Для цитирования:

Попугаев К. А., Квасников А. М., Карпова О. В., Сысоева А. А., Кругляков Н. М., Мархулия Д. С., Попугаева О. К. Генетическая резистентность к антиагрегантам и отсроченное развитие инсульта при диссекции позвоночной артерии: клиническое наблюдение. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):46–52. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-46-52>. EDN: JUZAMW.

**Поступила:** 25.04.2025. **В доработанном виде:** 27.05.2025. **Принята к печати:** 15.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

## Genetic resistance to antiplatelet agents and delayed stroke development in vertebral artery dissection: a clinical case

Konstantin A. Popugaev<sup>1</sup>, Artem M. Kvasnikov<sup>1</sup>, Olga V. Karpova<sup>1</sup>, Anya A. Sysoeva<sup>1</sup>,  
Nikolay M. Kruglyakov<sup>1</sup>, Dina S. Markhulia<sup>2</sup>, Olga K. Popugaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Abstract

A clinical case of a 35-year-old man with dissection of the left vertebral artery is presented, in connection with which dual antiplatelet therapy in the form of aspirin and clopidogrel, as well as anticoagulant therapy with enoxaparin, was prescribed to prevent the development of thromboembolic complications. On day 5, the patient developed numbness in the right extremities, dysphagia and dysarthria, increased ataxia, left-sided ptosis, right-sided hemiparesis and hemihypesthesia. A control MRI scan of the brain revealed a focus of ischemia in the medulla oblongata. Pharmacogenetic testing was performed with the study of genetic resistance to antiplatelet drugs with the determination of polymorphic variants rs4244285\*2, rs4986893\*3, rs12248560\*17 of the CYP2C19 gene. It was revealed that the patient was a carrier of the CT genotype according to the rs12248560 polymorphic variant, the GA genotype according to the rs4244285 polymorphic variant, and the GG genotype according to the rs4986893 polymorphic variant of the CYP2C19 gene. This corresponds to a variant of an intermediate metabolizer with an indistinctly defined effect of clopidogrel. The above clinical observation with the development of delayed ischemic stroke after spinal artery dissection (DPA) draws attention to the problem of genetic resistance to antiplatelet agents in this patient population. The development of delayed ischemic stroke in DPA is the basis for determining genetic resistance to antiplatelet agents and the subsequent possible change in treatment tactics.

**Keywords:** spinal artery dissection; ischemic stroke; clopidogrel; pharmacogenetics; CYP2C19; thrombosis; antiplatelet therapy; genetic resistance

**For citations:**

Popugaev KA, Kvasnikov AM, Karpova OV, Sysoeva AA, Kruglyakov NM, Markhulia DS, Popugaeva OK. Genetic resistance to antiplatelet agents and delayed stroke development in vertebral artery dissection: a clinical case. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):46–52. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-46-52>. EDN: JUZAMW.

**Received:** 25.04.2025. **Revision received:** 27.05.2025. **Accepted:** 15.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

**Введение / Introduction**

Диссекция позвоночной артерии (ДПА) представляет собой проникновение крови из просвета позвоночной артерии (ПА) через повреждённую интиму сосуда в его стенку с дальнейшим распространением крови между слоями ПА [1]. ДПА может быть как спонтанной, так и травматической [2]. Спектр клинической картины ДПА варьирует от бессимптомного течения до развития тяжёлого инсульта и даже летального исхода на фоне полного разрыва ПА [3]. Однако наиболее частыми клиническими проявлениями ДПА в остром периоде заболевания являются цефалгия и боль в шее, головокружение [4]. Учитывая возможность развития нетравматической ДПА с отсутствием клинических проявлений, точная частота этой патологии неизвестна. Однако в популяции пациентов с травматическим повреждением, которым, как правило, выполняют достаточный для выявления ДПА объём диагностических исследований, эту патологию выявляют у 70–77 % пациентов с переломом шейного отдела позвоночника и примерно у 20 % пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [5, 6]. Наиболее часто ДПА развивается у пострадавших в результате падения и дорожно-транспортных происшествий [7].

В 1999 году была предложена Денверская классификация ДПА, основанная на морфологической картине повреждения артерии (табл. 1) [8].

*Таблица 1*

**Денверская классификация диссекции позвоночной артерии**

*Table 1*

**Denver classification of vertebral artery dissection**

Степень	Морфологическая характеристика
I	Диссекция с сужением просвета артерии менее 25 %
II	Диссекция / интрамуральная гематома с сужением просвета артерии более 25 % с внутрипросветным тромбозом или отслоением интимы
III	Псевдоаневризма
IV	Окклюзия просвета
V	Пересечение артерии

Частота развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу при ДПА составляет, по данным разных авторов, от 5 до 24 %, и эти значения нарастают по мере увеличения степени тяжести диссекции [6, 9]. Инсульт при ДПА

может развиваться не только в острейшем периоде заболевания, но и отсрочено [10]. Общеизвестными причинами развития отсроченного ишемического инсульта у пациентов с ДПА является артерио-артериальная тромбоэмболия и нарастание тромбоза ПА с увеличением его протяжённости [11].

Основополагающим направлением лечения пациентов с ДПА, в том числе и для вторичной профилактики развития инсульта в отсроченном периоде, является проведение своевременной и адекватной антиагрегантной терапии [12]. Теоретически наличие у пациента генетической резистентности к антиагрегантам может стать одной из возможных причин развития отсроченного ишемического инсульта у пациентов с ДПА. Однако в доступной литературе нам не удалось найти данных, посвящённых этой проблематике. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует пациента с ДПА и генетической резистентностью к антиагрегантам.

**Клинический пример**

Пациент Ч. 35 лет внезапно почувствовал сильную цефалгию и боль в шее при резком повороте головы во время управления автомобилем. Пациент принимал нестероидные противовоспалительные препараты, и за медицинской помощью обратился на третьи сутки, когда появилось головокружение и усилилась боль в шее. Пациент был доставлен в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с направительным диагнозом «Синдром вертебробазиллярной артериальной системы».

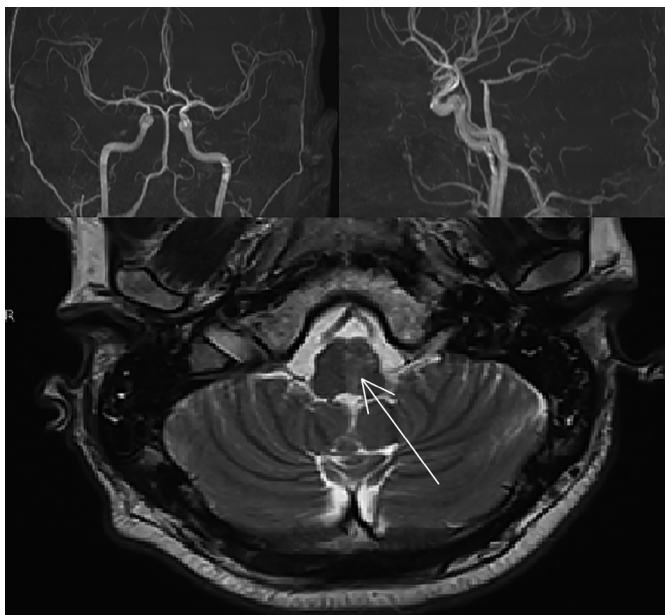
При поступлении ясное сознание, мозжечковая дизартрия, вестибуло-атактический синдром. Другой очаговой симптоматики не выявлялось. При доплерографии магистральных сосудов шеи выявлена диссекция левой позвоночной артерии. При МРТ головного мозга с контрастированием подтверждена диссекция V4 сегмента левой позвоночной артерии. Очагов ишемии головного мозга не выявлено (рис. 1).

Показаний к оперативному вмешательству не было. Начата патогенетическая двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом — 100 и 75 мг, соответственно, а также антикоагулянтная терапия эноксапарином в качестве профилактики развития тромбоэмболических венозных осложнений. В течение двух суток пациент находился в отделении нейрореанимации и затем для дальнейшей терапии был переведён в отделение неврологии в стабильном состоянии.



**Рис. 1.** Допплерография магистральных сосудов шеи  
**Fig. 1.** Dopplerography of the main vessels of the neck

На 5 сутки пребывания пациента в неврологическом отделении у пациента повысилось АД до 190/100 мм. рт. ст., появилось онемение в правых конечностях, дисфагия и дизартрия, narosла атаксия, развился полуптоз слева, правосторонние гемипарез и гемигипестезия. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга выявлен очаг ишемии в продолговатом мозге (рис. 2).



**Рис. 2.** МРТ-исследование головного мозга  
**Fig. 2.** MRI examination of the brain

Пациент переведён в отделение реанимации. Проведено фармакогенетическое тестирование с исследованием генетической резистентности к антиагрегантным препаратам методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР) с определением полиморфных вариантов rs4244285\*2, rs4986893\*3, rs12248560\*17 гена CYP2C19. Было выявлено, что пациент являлся носителем генотипа СТ по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GA по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена CYP2C19. Это соответствует варианту промежуточного метаболизатора с нечётко определённым эффектом клопидогрела. Пациент требовал коррекции антиагрегантной терапии. Клопидогрел был заменён прасургелом, который был назначен в дозе 10 мг. Было принято решение не назначать нагрузочную дозу. Продолжили терапию аспирином в комбинации с прасургелом, а также профилактическую антикоагулянтную терапию эноксапарином.

В течение последующих трёх суток нарастания неврологической симптоматики не было, гемодинамика стабилизировалась, и пациент был вновь переведён в отделение неврологии. В течение последующих двух недель очаговая неврологическая симптоматика регрессировала, и пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

### Обсуждение / Discussion

Приведённое наблюдение является уникальным, поскольку описывает связь между наличием генетической резистентности к клопидогрелу с развитием отсроченного ишемического инсульта у пациентов с ДПА. Несмотря на то, что одной из частых причин развития инсульта в бассейне задней церебральной циркуляции является ДПА, этой патологии уделяется недостаточное внимание как со стороны клиницистов, так и, с точки зрения, качества и количества проводимых исследований. Вместе с этим патогенез развития инсульта при ДПА остаётся во многом непонятными. Это касается, прежде всего, отсроченного инсульта, поскольку ОНМК в острейшем периоде ДПА развивается при тяжёлом повреждении ПА и обусловлен прекращением кровотока в этой артерии [13]. Вероятно, для формирования инсульта в острейшем периоде ДПА необходимо наличие дополнительных анатомических факторов риска. Например, гипоплазия противоположной ПА, разомкнутый Веллизиев круг, недостаточно развитые артериальные церебральные анастомозы, грубое атеросклеротическое повреждение церебральных артерий и т. д. [15]. Однако в любом случае патогенез развития инсульта в острейшем периоде ДПА понятен, что нельзя сказать про отсроченный инсульт.

По данным литературы, отсроченный инсульт при ДПА обусловлен или артерио-артериальной эмболи-

ей, или увеличением протяжённости тромбоза [16]. Увеличение размеров интрамуральной гематомы, области диссекции или зоны отслоившейся интимы может приводить к нарастанию протяжённости тромбоза ПА. В настоящее время фактически отсутствуют технические возможности профилактики развития этих осложнений [17]. Проведение двойной антиагрегантной терапии является основным в профилактике развития как артерио-артериальной эмболии, так и увеличения протяжённости тромбоза [18].

Препаратами выбора для двойной антиагрегантной терапии при ДПА является комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела [19]. В ряде клинических ситуаций не удаётся добиться адекватного подавления реактивности тромбоцитов. Это может происходить вследствие нарушения абсорбции, распределения, метаболизма или элиминации антиагрегантов [20]. Если изменения абсорбции, распределения и элиминации более характерны для тяжёлых реанимационных пациентов, то нарушение метаболизма антиагрегантов может развиться у любого пациента вне зависимости от тяжести его состояния. Обусловлено это наличием генетической резистентности к антиагрегантным препаратам на фоне генетического полиморфизма [20].

Распространённость генетической резистентности к ацетилсалициловой кислоте колеблется от 5 до 45 %, к клопидогрелу — от 20 до 45 % [21]. Однонуклеотидные полиморфизмы, включающие ЦОГ-1, ЦОГ-2 и другие гены тромбоцитов, могут изменять антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты [22]. Устойчивость к клопидогрелу обусловлена, главным образом полиморфным вариантом гена CYP2C19 [14]. Ген CYP2C19 входит в семейство генов цитохрома P450, участвующего в биоактивации клопидогрела [23]. У носителей аллелей rs4244285, rs4986893 гена CYP2C19 невозможно добиться адекватного подавления тромбоцитов [23]. Наличие rs12248560 аллеля гена CYP2C19, наоборот, повышает метаболизм клопидогрела и увеличивает риск кровотечений при его приёме.

В настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации относительно определения генетической резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ДПА. Рутинное использование генетического анализа, вероятно, нецелесообразно. Однако, учитывая высокую вероятность развития отсроченного инсульта при ДПА, целесообразен поиск надёжных лабораторных маркеров среди рутинно используемых в клинической практике, которые бы помогли заподозрить наличие генетической резистентности. В популяции пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST таким маркером можно считать ST-EXTM при проведении ротационной тромбоэластометрии [24]. В этой связи необходимо проведение исследований, направленных на попытку поиска таких критериев.

Аспирин является ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2, клопидогрел — антагонистом рецептора P2Y12 [25].

У пациентов с ДПА, вероятно, нет клинически обоснованного смысла определять генетическую резистентность к ацетилсалициловой кислоте, поскольку альтернативы его использования в настоящее время не существует. Исследование генетической резистентности к клопидогрелу, наоборот, имеет крайне высокое значение. При выявлении резистентности к этому препарату следует увеличить дозу клопидогрела или заменить его другим антагонистом рецептора P2Y12. Существуют убедительные доказательства связи между генотипом CYP2C19 и клиническими исходами у пациентов с ОНМК по ишемическому типу. Результаты крупного метаанализа показали, что носители аллеля CYP2C19 по сравнению с «носителями» при проведении им двойной антиагрегантной терапии с использованием клопидогрела по поводу транзиторной ишемической атаки имеют достоверно повышенный риск развития инсульта, а пациенты с инсультом — повышенный риск развития повторного инсульта [26].

Прасугрел и тикагрелор являются антагонистами P2Y12 рецепторов, альтернативными клопидогрелу [27]. В отличие от клопидогрела прасугрел и тикагрелор имеют существенно меньшую частоту встречаемости генетической резистентности в популяции. Так, генетическая резистентность у прасугрела описана у 3–15 % пациентов, а у тикагрелора — у 0–3 % [27]. Это обусловлено особенностями метаболизма этих антиагрегантных препаратов [28]. В этой связи при ДПА и установленной генетической резистентности к клопидогрелу следует рассматривать в качестве альтернативного антагониста P2Y12 прасугрел или тикагрелор.

Некоторыми авторами высказывается точка зрения, что при наличии гетерозиготного генотипа rs 4244285 в гене CYP2C19 приводящей к синтезу не функционального фермента, в комбинации с гетерозиготным генотипом rs12248650 в гене CYP2C19, для преодоления резистентности можно увеличить дозировку клопидогрела в два раза, до 150 мг в сутки [29]. Однако на наш взгляд и по мнению ряда ведущих экспертов, такая тактика не позволит успешно преодолеть генетическую резистентность к клопидогрелу, подвергая риску развития отсроченного инсульта у пациентов с ДПА [30]. Представленное клиническое наблюдение продемонстрировало безопасность и эффективность тактики лечения пациента с ДПА, которая предусматривала продолжение антиагрегантной терапии с заменой клопидогрела на прасугрел.

### **Заключение / Conclusion**

Приведённое клиническое наблюдение пациента с развитием отсроченного ишемического инсульта после ДПА привлекает внимание к проблеме генетической резистентности к антиагрегантам в этой популяции пациентов. Развитие отсроченного ишемического

инсульта при ДПА является основанием для определения генетической резистентности к антиагрегантам и последующему возможному изменению лечебной тактики. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения критериев инициации

диагностики генетической резистентности к антиагрегантам, а также для формирования эффективного протокола коррекции антиагрегантной терапии у пациентов с ДПА.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

*Попугаев К. А.* — разработка концепции проведения исследования, внесение принципиальных изменений, утверждение окончательного варианта статьи; *Квасников А. М.* — подготовка текста статьи, визуализация её материала; *Карпова О. В.* — редактирование текста статьи, внесение в него принципиальных изменений; *Сысоева А. А., Мархулия Д. С., Попугаева О. К.* — обработка полученного материала, участие в написании текста статьи; *Кругляков Н. М.* — редактирование текста статьи.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Authors' participation

*Popugaev KA* — development of the research concept, introduction of fundamental changes, and approval of the final version of the article; *Kvasnikov AM* — preparation of the article text and visualization of its material; *Karpova OV* — editing of the article text and introduction of fundamental changes; *Sysoeva AA, Markhulia DS, Popugaeva OK* — processing of the obtained material and participation in writing the article text; *Kruglyakov NM* — editing of the article text.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Попугаев Константин Александрович** — д. м. н., член-корр. РАН, зам. главного врача по анестезиологии-реанимации — зав. отделением анестезиологии-реанимации №3 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация; зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация.

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

РИНЦ SPIN-код: 4255-4720

**Квасников Артём Михайлович** — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация

e-mail: Artemkvas56@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-9010>

РИНЦ SPIN-код: 7862-9704

### ABOUT THE AUTHORS

**Konstantin A. Popugaev** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, Head of the Anesthesiology and Intensive Care Department No. 3, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency; Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

*Corresponding autor*

e-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

RSCI SPIN code: 4255-4720

**Artem M. Kvasnikov** — PhD, Cand. Sci. (Med), the anesthesiologist-resuscitator; Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

e-mail: Artemkvas56@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-9010>

RSCI SPIN code: 7862-9704

**Карпова Ольга Валентиновна** — к. м. н., заведующая неврологическим отделением для лечения и реабилитации больных с ОНМК и заболеваниями ЦНС, ассистент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровьесбережения ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
e-mail: okarpova@fmbcfmba.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>  
РИНЦ SPIN-код: 7818-8525

**Сысоева Анна Андреевна** — ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
e-mail: anyasysoeva17@list.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5351-2667>

**Кругляков Николай Михайлович** — зав. отделением анестезиологии-реанимации №2 ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
e-mail: nik160@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>  
РИНЦ SPIN-код: 5763-0498

**Мархулия Дина Спартаковна** — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
e-mail: ninidzed@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0064-432X>  
РИНЦ SPIN-код: 9861-0801

**Попугаева Ольга Константиновна** — к студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
e-mail: popugaevaolga@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4618-9693>

**Olga V. Karpova** — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Neurology Department for the treatment and rehabilitation of patients with stroke and CNS diseases, Assistant Professor of the Department of Neurology with courses in neurosurgery, preventive medicine, and health-saving technologies, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation  
e-mail: okarpova@fmbcfmba.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>  
RSCI SPIN code: 7818-8525

**Anya A. Sysoeva** — Resident of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation  
e-mail: anyasysoeva17@list.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5351-2667>

**Nikolay M. Kruglyakov** — Head of Anesthesiology and Intensive Care Department No. 2, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency; Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation  
e-mail: nik160@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>  
RSCI SPIN code: 5763-0498

**Dina S. Markhulia** — PhD, Cand. Sci. (Med), anesthesiologist-resuscitator at the intensive care unit for cardiac surgery patients, Sklifosovsky Institute, Moscow, Russian Federation  
e-mail: ninidzed@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0064-432X>  
РИНЦ SPIN-код: 9861-0801

**Olga K. Popugaeva** — 4th-year student of the Faculty of Pediatrics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation  
e-mail: popugaevaolga@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4618-9693>

## Список литературы / References

1. Калашникова Л. А., Добрынина Л. А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: Издательство «Вако», 2013; 208 с. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Dissection of cerebral arteries: ischemic stroke and other disorders. Moscow: Publishing House "Vako", 2013. (In Russ.)]. ISBN 978-5-408-01143-8.
2. Калашникова Л. А. Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспе-*

*риментальной неврологии.* 2007;1(1):41-49. [Kalashnikova LA. Dissection of cervico-cerebral arteries and cerebrovascular disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2007;1(1):41-49. (In Russ.)].

3. Яриков А.В., Логотов А.О., Муравина Е.А., и др. Диссекция брахиоцефальных и интракраниальных артерий: этиология, клиника, диагностика и лечение. *Бюллетень науки и практики.* 2023;9(5):235-256. [Yarikov AV, Logotov AO, Muravina EA, et al. Dissection of Brachiocephalic and Intracranial Arteries: Etiology, Clinic, Diagnosis and Treatment. *Bulletin of Science and Practice.* 2023;9(5):235-256. (In Russ.)]. doi: 10.33619/2414-2948/90/32.

4. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., и др. Изолированная головная и шейная боль при диссекции обеих внутренних сонных артерий (клиническое наблюдение). *Астраханский медицинский журнал*. 2019;1:108-115. [Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA, et al. Isolated headache and cervical pain in dissection of both internal carotid arteries (clinical case). *Astrakhan Medical Journal*. 2019;1:108-115. (In Russ.)]. doi: 10.17021/2019.14.1.108.115.
5. Biffi WL, Moore EE, Elliott JP, et al. The devastating potential of blunt vertebral arterial injuries. *Ann Surg*. 2000 May;231(5):672-81. doi: 10.1097/0000658-200005000-00007.
6. Fassett DR, Dailey AT, Vaccaro AR. Vertebral artery injuries associated with cervical spine injuries: a review of the literature. *J Spinal Disord Tech*. 2008 Jun;21(4):252-8. doi: 10.1097/BSD.0b013e3180cab162.
7. Temperley HC, McDonnell JM, O'Sullivan NJ, et al. The Incidence, Characteristics and Outcomes of Vertebral Artery Injury Associated with Cervical Spine Trauma: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2023 May;13(4):1134-1152. doi: 10.1177/21925682221137823.
8. Biffi WL, Moore EE, Offner PJ, et al. Optimizing screening for blunt cerebrovascular injuries. *Am J Surg*. 1999 Dec;178(6):517-22. doi: 10.1016/s0002-9610(99)00245-7.
9. Lebl DR, Bono CM, Velmahos G, et al. Vertebral artery injury associated with blunt cervical spine trauma: a multivariate regression analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Jul 15;38(16):1352-61. doi: 10.1097/BRS.0b013e318294bacb.
10. Lichy C, Metso A, Pezzini A, et al.; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients-Study Group. Predictors of delayed stroke in patients with cervical artery dissection. *Int J Stroke*. 2015 Apr;10(3):360-3. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00954.x.
11. Harrigan MR. Ischemic Stroke due to Blunt Traumatic Cerebrovascular Injury. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):353-360. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026810.
12. Vankawala J, Yi Z, Koneru M, et al. Evaluating the Role of Imaging Markers in Predicting Stroke Risk and Guiding Management After Vertebral Artery Injury: A Retrospective Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2025 Jun 3;ajnr.A8866. doi: 10.3174/ajnr.A8866.
13. Teasdale B, Owolo E, Padmanaban V, et al. Traumatic Vertebral Artery Injury: Diagnosis, Natural History, and Key Considerations for Management. *J Clin Med*. 2025 May 2;14(9):3159. doi: 10.3390/jcm14093159.
14. Esposito EC, Kufera JA, Wolff TW, et al. Factors associated with stroke formation in blunt cerebrovascular injury: An EAST multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022 Feb 1;92(2):347-354. doi: 10.1097/TA.0000000000003455.
15. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov;112(5):959-967. doi: 10.1002/cpt.2526.
16. Scott WW, Sharp S, Figueroa SA, et al. Clinical and radiological outcomes following traumatic Grade 3 and 4 vertebral artery injuries: a 10-year retrospective analysis from a Level I trauma center. The Parkland Carotid and Vertebral Artery Injury Survey. *J Neurosurg*. 2015 May;122(5):1202-7. doi: 10.3171/2014.9.JNS1461.
17. Stein DM, Boswell S, Sliker CW, et al. Blunt cerebrovascular injuries: does treatment always matter? *J Trauma*. 2009 Jan;66(1):132-43; discussion 143-4. doi: 10.1097/TA.0b013e318142d146.
18. Cothren CC, Biffi WL, Moore EE, et al. Treatment for blunt cerebrovascular injuries: equivalence of anticoagulation and antiplatelet agents. *Arch Surg*. 2009 Jul;144(7):685-90. doi: 10.1001/archsurg.2009.111.
19. Zeineddine HA, King N, Lewis CT, et al. Blunt Traumatic Vertebral Artery Injuries: Incidence, Therapeutic Management, and Outcomes. *Neurosurgery*. 2022 Apr 1;90(4):399-406. doi: 10.1227/NEU.0000000000001843.
20. Cargin S, Ferrari F, Terrazzino S. Impact of CYP2C19 Genotype on Efficacy and Safety of Clopidogrel-based Antiplatelet Therapy in Stroke or Transient Ischemic Attack Patients: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Non-East Asian Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024 Dec;38(6):1397-1407. doi: 10.1007/s10557-023-07534-0.
21. Ivanov I, Cataldo M, Cocchiara A, Nguyen R. Vertebral Artery Dissection. *BMJ Case Rep*. 2024 Jan 9;17(1):e255923. doi: 10.1136/bcr-2023-255923
22. Кузьмина И.М., Мархулия Д.С., Попугаев К.А., Киселев К.В. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021;10(4):769-777. [Kuzmina IM, Markhuliya DS, Popugaev KA, Kiselev KV. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(4):769-777. (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777.
23. McDermott JH, Leach M, Sen D, et al. The role of CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy following ischemic stroke or transient ischemic attack. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Jul;15(7):811-825. doi: 10.1080/17512433.2022.2108401
24. Мархулия Д.С., Попугаев К.А., Петриков С.С. и др. Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. *Фарматека*. 2023;9/10:84-94. [Markhulia DS, Popugaev KA, Petrikov SS, et al. The influence of genetic resistance to antiplatelet agents on clinical and laboratory parameters and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction. *Pharmateka*. 2023;9/10:84-94. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.84-94.
25. Sammut MA, Rahman MEF, Bridge C, et al. Pharmacodynamic effects of early aspirin withdrawal after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation treated with ticagrelor or prasugrel. *Platelets*. 2025 Dec;36(1):2507037. doi: 10.1080/09537104.2025.2507037.
26. Pan Y, Chen W, Xu Y, et al. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2017 Jan 3;135(1):21-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913.
27. Laurent D, Dodd WS, Small C, et al. Ticagrelor resistance: a case series and algorithm for management of non-responders. *J Neurointerv Surg*. 2022 Feb;14(2):179-183. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017638.
28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
29. Harmsze AM, van Werkum JW, Ten Berg JM, et al. CYP2C19\*2 and CYP2C9\*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(24):3046-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq321.
30. Minderhoud C, Otten LS, Hilken PHE, et al. Increased frequency of CYP2C19 loss-of-function alleles in clopidogrel-treated patients with recurrent cerebral ischemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jul;88(7):3335-3340. doi: 10.1111/bcp.15282.

