

# Фармакогенетика и Фармакогеномика

**№ 3, 2025**



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



Фармакогенетика  
Фармакогеномика



Издательство  
**ОКИ**

**№ 3, 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

**Сядякина 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 Etrib). Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS

Подписано в печать 30.09.2025 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**

Сычев Д. А. .... 3

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА**

Оценка гипополипидемической эффективности аторвастатина у пациентов с мутантными аллелями гена CYP3A4  
Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Пономарева Т. В. .... 4

Влияние полиморфизма генов глутатионтрансфераз T1 и M1 на эффективность химиотерапии у больных раком молочной железы в зависимости от клинических и морфологических характеристик  
Гулян И. С., Быстрицкая Е. П., Отставных Н. Ю., Переломова О. В., Елисеева Е. В., Исаева М. П., Апанасевич В. И. .... 13

Генетические предикторы концентрации морфина: значение полиморфизмов ABCB1 в паллиативной онкологии  
Хайтович Е. Д., Ших Е. В. .... 21

Фармакогенетические аспекты назначения дабигатрана для профилактики венозных тромбозомболических осложнений у больных после ортопедических операций: клинические случаи  
Сычев Д. А., Шелехова Т. В., Леванов А. Н. .... 27

**ЭТНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ**

Распространённость полиморфизмов гена CYP3A4\*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5\*3 (rs776746) A>G среди якутов и русских, больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких  
Краснова Н. М., Николаев В. М., Асекритова А. С., Евдокимова Н. Е., Татарнинова О. В., Прокопьев Е. С., Венгеровский А. И., Денисенко Н. П., Сычев Д. А. .... 34

**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

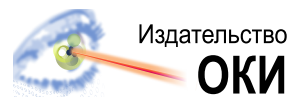
**WEB-порталы**

www.HealthEconomics.ru  
www.ФармакоГенетика.рф

Центр фармакоэкономических исследований  
Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



№ 3, 2025 г.

#### 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** 30.09.2025.

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

115093, Moscow, Partynyj 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 № Ф077-80350. 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.

## CONTENTS

### FROM EDITOR-IN-CHIEF

Sychev DA ..... 3

### CLINICAL PHARMACOGENETICS

Lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with CYP3A4 gene allele mutation  
Vorobyeva NA, Komissarova DD, Vorontsova AS,  
Ponomareva TV ..... 4

Influence of glutathione transferase T1 and M1 gene polymorphisms on the effectiveness of chemotherapy in patients with breast cancer based on clinical and morphological characteristics  
Gulyan IS, Bystritskaya EP, Ostavnnykh NYu,  
Perelomova OV, Eliseeva EV, Isaeva MP,  
Apanasevich VI ..... 13

Genetic predictors of morphine concentration: ABCB1 polymorphisms' importance in palliative oncology  
Khaytovich ED, Shikh EV ..... 21

Pharmacogenetic aspects of dabigatran administration for the prevention of venous thromboembolic complications in patients after orthopedic surgery: clinical cases  
Sychev DA, Shelekhova TV, Levanov AN ..... 27

### ETHNIC ASPECTS OF PHARMACOGENETICS

Prevalence of CYP3A4\*22 (rs35599367) C>T and CYP3A5\*3 (rs776746) A>G gene polymorphisms among Yakuts and Russians with drug-resistant pulmonary tuberculosis  
Krasnova NM, Nikolaev VM, Asekritova AS,  
Evdokimova NE, Tatarinova OV, Prokopyev ES,  
Vengerovsky AI, Denisenko NP, Sychev DA ..... 34

#### Sites

www.Pharmacogenetica.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

## Уважаемые коллеги!

Приветствуя Вас на страницах очередного номера нашего журнала, в котором опубликованы статьи по различным направлениям фармакогенетики в т. ч. и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в своём обращении главного редактора я хочу остановиться на одной из самых динамично развивающихся и клинически значимых областей — фармакогенетике в кардиологии. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире, и, несмотря на успехи в лечении, стандартизированные доказательные подходы часто не учитывают индивидуальные особенности пациента и, прежде всего генетические. Именно здесь на первый план выходит персонализированная медицина, использующая генетическую информацию для оптимизации терапии.

Как красноречиво демонстрирует недавний масштабный обзор в «*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*» (Sanghvi *et al.*, 2025)<sup>1</sup>, интеграция геномики в рутинную кардиологическую практику уже меняет парадигму лечения пациентов. Фармакогенетика перестала быть областью академического интереса и стала мощным инструментом для повышения эффективности и безопасности широко назначаемых препаратов.

При этом можно выделить три столба кардиологической фармакогенетики:

1. Антиагрегантная терапия: пример клопидогрела. Классический и наиболее проработанный пример — влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на эффективность клопидогрела. У пациентов — носителей «медленных» аллелей этого гена, ответственного за превращение пролекарства в активный метаболит, значительно повышен риск тромботических событий. Международные руководства уже рекомендуют проведение фармакогенетического тестирования перед назначением клопидогрела, особенно при ОКС и чрескожных коронарных вмешательствах. Однако, как показывают данные, даже при наличии информации о статусе метаболитора по CYP2C19 многие врачи с неохотой меняют схему лечения, что указывает на необходимость лучшего образования и интеграции тестов в клинические алгоритмы.

2. Бета-адреноблокаторы: роль CYP2D6. Другим ключевым игроком является фермент CYP2D6, метаболизирующий такие бета-блокаторы, как метопролол. Генетический статус пациента по CYP2D6 влияет на концентрацию препарата в плазме. У лиц с медленным метаболизмом отмечается более высокая частота брадикардии. Важным клиническим нюансом является феномен феноконверсии, когда совместное назначение мощных ингибиторов CYP2D6 (например, некоторых антидепрессантов) может «превратить» быстрого метаболитора в медленного, непредсказуемо меняя профиль эффективности и токсичности.

<sup>1</sup> Sanghvi MM, Young WJ, Naderi H, et al. Using genomics to develop personalized cardiovascular treatments. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025 Jun;45(6):866-881. doi: 10.1161/ATVBAHA.125.319221.



3. Инновационные препараты: мавакамтен. Появление таргетных препаратов, таких как ингибитор сердечного миозина мавакамтен для лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, сразу же поставило фармакогенетику в центр их применения. Поскольку данный лекарственный препарат в значительной степени метаболизируется через CYP2C19. Регуляторные органы (например, European Medicines Agency) рекомендуют определять генотип пациента до начала терапии. Это позволяет индивидуализировать дозу и минимизировать риск дозозависимой систолической дисфункции, особенно у «медленных метаболиторов», у которых период полувыведения препарата может увеличиваться в несколько раз.

### Вызовы и перспективы

Несмотря на очевидные успехи, перед нами стоят серьёзные задачи.

Во-первых, необходимо преодолеть разрыв между рекомендациями и реальной клинической практикой.

Во-вторых, остро стоит проблема репрезентативности: большинство фармакогенетических исследований проведено на популяциях европейского происхождения, что ограничивает применимость их выводов для других этнических групп, что особенно актуально для России, как многонационального государства. Мы должны активно работать над включением разнообразных популяций в исследования.

В-третьих, фармакогенетика — это лишь часть более широкого геномного ландшафта. Данные полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) открывают возможности для идентификации новых фармакогенетических маркеров.

Создаётся ощущение, что фармакогенетика переживает свой звёздный час в кардиологии. Она предоставляет нам конкретные инструменты для того, чтобы сделать назначение «стандартных» и «инновационных» препаратов более точным и безопасным. Наша общая задача как учёных, клиницистов и регуляторов — обеспечить бесшовную интеграцию этих знаний в повседневную практику, сделав персонализированную кардиологию доступной и эффективной для каждого пациента.

Главный редактор  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
Сычев Дмитрий Алексеевич



# Оценка гиполипидемической эффективности аторвастатина у пациентов с мутантными аллелями гена CYP3A4

Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Пономарева Т. В.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Одним из ведущих направлений персонализированной медицины является фармакогенетика, позволяющая спрогнозировать эффективность и безопасность применения лекарственных средств у конкретного пациента. В исследовании проанализировано наличие мутации аллеля гена CYP3A4 и их связь с эффективностью терапии.

**Цель исследования.** Оценить влияние генетического полиморфизма A/G (rs2740574) гена CYP3A4, а также полиморфизмов CYP3A4\_2 Leu293Pro (rs28371759) и CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на гиполипидемическую эффективность аторвастатина в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В исследование включено 96 пациентов с ИБС, получавших терапию аторвастатином. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени проведён молекулярно-генетический анализ полиморфизмов гена CYP3A4. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы «STATA 14».

**Результаты.** В исследуемой выборке частота аллеля G (rs2740574) составила 8,3 %, что значительно отличается от общероссийской (4 %,  $p = 0,0095$ ) и европейской (3,63 %,  $p = 0,0005$ ) популяций. Для полиморфизма CYP3A4\_2 Leu293Pro (rs28371759) частота минорного аллеля C составила 0,5 %, что также значительно отличается от мировых и европейских частот ( $p < 0,001$ ). Полиморфизм CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161) в выборке обнаружен не был. У носителей аллеля G (rs2740574) ( $n = 15$ ) на фоне терапии аторвастатином зафиксировано достоверное снижение уровня общего холестерина (с  $5,38 \pm 1,49$  до  $3,23 \pm 0,96$  ммоль/л,  $p = 0,0019$ ) и ХС-ЛПНП (с  $3,54 \pm 1,17$  до  $1,58 \pm 0,62$  ммоль/л,  $p = 0,0004$ ). Влияние других полиморфизмов на липидный профиль оценить не удалось ввиду их низкой распространённости.

**Заключение.** У пациентов с ИБС в г. Архангельске выявлены уникальные частоты аллелей генов CYP3A4, отличающиеся от референсных популяций. Наличие аллеля G (rs2740574) ассоциировано с более выраженным гиполипидемическим ответом на терапию аторвастатином. Полученные данные подчёркивают важность фармакогенетических исследований для персонализации терапии статинами.

**Ключевые слова:** CYP3A4; полиморфизм; острый коронарный синдром; ишемическая болезнь сердца; статины; холестерин; фармакогенетика

## Для цитирования:

Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Пономарева Т. В. Оценка гиполипидемической эффективности аторвастатина у пациентов с мутантными аллелями гена CYP3A4. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):4–12. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-4-12>. EDN: OEHIUF.

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

## Lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with CYP3A4 gene allele mutation

Nadezhda A. Vorobyeva, Daria D. Komissarova, Alexandra S. Vorontsova, Tatiana V. Ponomareva

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** Pharmacogenetics is one of the leading areas of personalized medicine, allowing the prediction of the effectiveness and safety of medicines in a particular patient. This study analyzed the presence of CYP3A4 gene allele mutations and their relationship with the effectiveness of therapy.

**Objective.** This study aimed to evaluate the effect of the genetic polymorphism A/G (rs2740574) of the CYP3A4 gene, as well as polymorphisms CYP3A4\_2 Leu293Pro (rs28371759) and CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161) in patients with coronary heart disease on the lipid-lowering efficacy of atorvastatin in real-world practice.

**Materials and methods.** This study included 96 patients with coronary artery disease who received atorvastatin therapy. Molecular genetic analysis of CYP3A4 gene polymorphisms was performed using real-time polymerase chain reaction. Statistical data processing was performed using STATA 14 software.

**Results.** The frequency of the G allele (rs2740574) in the studied sample was 8.3 %, which differed significantly from that of the all-Russian (4 %,  $p = 0.0095$ ) and European (3.63 %,  $p = 0.0005$ ) populations. The frequency of the minor C allele for the CYP3A4\_2 Leu293Pro (rs28371759) polymorphism was 0.5%, which was significantly different from the global and European frequencies ( $p < 0.001$ ). Polymorphism CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161) was not detected in the sample. Carriers of the G allele (rs2740574) ( $n = 15$ ) showed a significant decrease in total cholesterol (from  $5.38 \pm 1.49$  to  $3.23 \pm 0.96$  mmol/l,  $p = 0.0019$ ) and LDL-C (from  $3.54 \pm 1.17$  to  $1.58 \pm 0.62$  mmol/l,  $p = 0.0004$ ) during atorvastatin therapy. The effect of other polymorphisms on the lipid profile could not be assessed due to their low prevalence.

**Conclusion.** Unique frequencies of CYP3A4 gene alleles, which differ from the reference populations, have been identified in patients with coronary heart disease in Arkhangelsk. The presence of the G allele (rs2740574) is associated with a more pronounced lipid-lowering response to atorvastatin therapy. The findings highlight the importance of pharmacogenetic studies for the personalization of statin therapy.

**Keywords:** CYP3A4; polymorphism; acute coronary syndrome; ischemic heart disease; statins; cholesterol; pharmacogenetics

**For citations:**

Vorobyeva NA, Komissarova DD, Vorontsova AS, Ponomareva TV. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with CYP3A4 gene allele mutation. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):4–12. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-4-12>. EDN: OEHIUF.

**Received:** 15.08.2025. **Revision received:** 17.09.2025. **Accepted:** 14.05.2025. **Published:** 30.09.2025.

**Введение / Introduction**

Статины занимают центральное место в терапии ишемической болезни сердца (ИБС), оказывая комплексное воздействие на ключевые патогенетические механизмы атеротромбоза. Главными целями терапии для пациентов с ишемической болезнью сердца, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, а в некоторых случаях — экстремального, является достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — менее 1,4 ммоль/л или менее 1,0 ммоль/л соответственно, или снижение его концентрации на 50 % и более от исходного, что критически важно, так как снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20 % [1, 2]. Помимо достижения целевых уровней ХС-ЛПНП, немаловажным фактором является нормализация уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Во многих исследованиях доказано, что низкий уровень ХС-ЛПВП повышает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Ряд исследований подтверждают, что статины эффективны не только в снижении уровня ХС-ЛПНП, но и в повышении уровня ХС-ЛПВП [4].

Клиническая эффективность статинов при ИБС подтверждена масштабными исследованиями. Так, масштабное исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), включившее 4444 пациента с ИБС в возрасте 35–70 лет и уровнем общего холестерина 5,5–8,0 ммоль/л, стало ключевой работой, подтвердившей эффективность статинов [5]. Особая роль статинов раскрывается при терапии острого коронарного синдрома (ОКС), как варианта дестабилизации хронического течения ИБС, где особенно важно назначение оптимальной терапии в ранние сроки госпитализации. Так, преимущества интенсивной терапии статинами в ранние сроки у пациентов с ОКС были изучены в крупном исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [6], в котором было показано, что терапия аторвастатином связана с абсолютным снижением риска частоты повторных госпитализаций. Эффективность статинов в сравнении с плацебо в значительном снижении смертности, развитии инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, необходимости в чрескожной и хирургической коронарной реваскуляризации

и инсульта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца доказана ещё в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [7].

Но несмотря на доказанную эффективность статинов, не все пациенты достигают целевых значений уровня ЛПНП и общего холестерина. Неэффективность терапии может быть обусловлена комплексом факторов, включая недостаточную приверженность к лечению, несоблюдение гиполипидемической диеты, назначение неправильной дозировки препарата, что может привести к недостаточному эффекту или возникновению нежелательных лекарственных явлений. Также частой причиной является самостоятельный отказ пациента от терапии. Так, в одном из исследований были изучены причины отказа, наиболее частыми причинами являлись нежелание изменить свой образ жизни, общее непринятие статинов, страх побочных реакций [8]. В настоящее время важным аспектом неэффективности статинотерапии, возможно, является наличие мутантных аллелей гена *CYP3A4*, отвечающих за метаболизм статинов. Персонализированная медицина является в настоящее время ведущим направлением, а фармакогенетика является одним из ключевых инструментов данного направления, позволяющим найти индивидуальный подход к лечению пациента, опираясь на его генетические особенности [9].

Метаболизм статинов осуществляется преимущественно системой *CYP450*. Изучение генов *CYP450* при назначении статинов играет ключевую роль в обеспечении безопасности и эффективности терапии. Большинство статинов (за исключением правастатина) метаболизируются в печени ферментами *CYP450*, как и примерно 75% лекарственных средств [5, 10]. Молекулярные исследования выявили несколько вариантов *CYP3A4*, где наиболее важным вариантным аллелем данного гена является *CYP3A4\*1B (rs2740574)*. Данные о влиянии этого полиморфизма на эффективность лечения и метаболическую активность фермента *CYP3A4* противоречивы [11]. Исследование *Rosales A et al.* показало, что носительство полиморфизма сопряжено с высокой гиполипидемической эффективностью аторвастатина и сниженной активностью фермента *CYP3A4*, что может приводить к снижению скорости метаболизма лекарственного средства и повышать риск развития побочных эффектов [12]. При этом

в одном крупном рандомизированном сравнительном исследовании GEOSTAT-1 был изучен аллельный вариант *CYP3A5\*1*. Было показано, что целевой уровень ХС-ЛПНП наблюдался достоверно чаще у пациентов с вариантными генотипами *CYP3A5* [13]. Полученные результаты подчёркивают важность профилактики ИБС и необходимость активного выявления и коррекции гиперхолестеринемии у практически здоровых лиц из групп риска, с учётом генетического, индивидуального полиморфизма генов системы цитохрома P-450.

**Цель исследования / Objective** — оценить влияние генетического полиморфизма генов *CYP3A4* у пациентов с ишемической болезнью сердца на гиполипидемическую эффективность аторвастатина в реальной клинической практике.

### Материалы и методы / Materials and methods

В исследование включено 96 пациентов с ишемической болезнью сердца, находившихся на стационарном лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» г. Архангельска в период с февраля 2024 года по июль 2024 года.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие на участие в исследовании; подтверждённая ишемическая болезнь сердца (код по МКБ I20.0-I25); госпитализация в ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич» в отделение неотложной кардиологии; терапия аторвастатином; возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: отказ от участия на любой стадии исследования.

Для определения аллельных вариантов *A/G (rs2740574)*, *Leu293Pro (rs28371759)*, *Phe189Ser (rs4987161)* гена *CYP3A4* использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch. Для выделения ДНК из цельной крови использовался набор реагентов «ДНК-Экстран-1» производства фирмы «Синтол». Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол №11/12-24).

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась при помощи описательной и аналитической статистики с использованием программы STATA 2014.

### Результаты / Results

Выборка пациентов была представлена 58 мужчинами (60,4 %), женщинами — 38 человек (39,6 %). Возраст пациентов составил от 39 до 100 лет (Me = 70 [59; 75]), среди женщин — от 52 до 100 лет (Me = 75 [72; 83]), среди мужчин — от 39 до 86 лет (Me = 64 [55; 71]). Среднее значение общего холестерина при поступлении в стационар составило  $5,19 \pm 1,43$  ммоль/л,

ХС-ЛПНП —  $3,23 \pm 1,19$  ммоль/л, ХС-ЛПВП —  $1,1 (0,9; 1,34)$  ммоль/л. Все пациенты в составе базисной терапии ИБС на госпитальном этапе получали статины, при этом, исходя из клинических рекомендаций, 92,7 % пациентов получали аторвастатин, 7,3 % — розувастатин. При этом 93,1 % пациентов принимали аторвастатин до госпитализации. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У пациентов с ИБС, находящихся на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» г. Архангельска, методом молекулярно-генетического анализа были проанализированы аллельные варианты гена *CYP3A4*, отвечающие за метаболизм статинов. Распределение аллельного полиморфизма в изучаемых генах представлено в табл. 2.

По результатам молекулярно-генетического тестирования по полиморфизму *A/G (rs2740574)* гена *CYP3A4* генотип *AA* выявлен в 84,4 % ( $n = 81$ ) случаев, *AG* — в 14,6 % ( $n = 14$ ), генотип *GG* — в 1,0 % ( $n = 1$ ). Частота встречаемости аллеля *A* составила 91,7 %, аллеля *G* — 8,3 %. Генотипирование на носительство аллельных вариантов *CYP3A4 (Leu293Pro, rs28371759)* продемонстрировало следующие результаты: генотип *TT* выявлен в 98,96 % ( $n = 95$ ), гетерозиготный аллель *TC* встречался в 1,04 % ( $n = 1$ ), гомозиготный полиморфизм *CC* обнаружен не был. Частота встречаемости аллеля *T* составила 99,48 %, аллеля *C* — 0,52 %. При исследовании полиморфизма *CYP3A4 (Phe189Ser, rs4987161)* *TT* был выявлен у 100 % ( $n = 96$ ), гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю обнаружено не было.

Было проведено сравнение распространённости мутантных аллелей данного гена в исследуемой выборке и других популяциях. При анализе частот аллелей *CYP3A4\_3 A/G (rs2740574)* у пациентов с ИБС в сравнении с мировой выборкой не было выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,2373$ ), однако были обнаружены статистически значимые различия с европейской ( $p = 0,0005$ ) и российской ( $p = 0,0095$ ) выборками (табл. 3).

Анализ частот аллелей гена *CYP3A4\_2 Leu293Pro (rs28371759)* у пациентов с ОКС выявил значительные статистически значимые различия в сравнении с мировой ( $p = 0,0000$ ) и европейской ( $p = 0,0000$ ) популяциями (табл. 4), что можно объяснить малым размером выборки.

При сравнении частот аллелей гена *CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161)* статистически значимых различий с мировой ( $p = 0,9439$ ) и европейской ( $p = 0,9609$ ) популяциями обнаружено не было (табл. 5). Мутантный аллель обнаружен не был, что, наиболее вероятно, связано с малым объёмом выборки.

С целью оценки влияния аллельного полиморфизма на терапевтический ответ при лечении аторвастатином в дозе 80 мг в сутки проанализирована динамика показателей липидного профиля у 15 пациентов с генотипами *A/G* и *G/G* (табл. 6), у которых был выявлен мутантный аллель *G*. Поскольку частоты встреча-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1

Characteristics of patients included in the study

Показатель	Количество (общее количество исследуемых — 96)
Средний возраст	70 лет (от 59 до 75 лет)
Пол (n (%))	Мужской — 58 (60,4 %) Женский — 38 (39,6 %)
Артериальная гипертензия (n (%))	
Нет	6 (6,25 %)
1 стадия	0
2 стадия	3 (3,13 %)
3 стадия	87 (90,63 %)
Сахарный диабет (n (%))	
Нет	71 (73,96 %)
1 типа	3 (3,13 %)
2 типа	22 (22,92 %)
Предожирение (n (%))	38 (39,58 %)
Ожирение (n (%)):	
1 степени	21 (21,88 %)
2 степени	5 (5,2 %)
3 степени	1 (1,04 %)
Курение (n (%))	32 (33,33 %)
Принимали статины до госпитализации (n (%))	29 (30,2 %)
Аторвастатин	
Розувастатин	27 (93,1 %)
Розувастатин + эзетимиб	1 (3,45 %)
Розувастатин + эзетимиб	1 (3,45 %)
САД (мм рт. ст.)	140 (123;160)
ДАД (мм рт. ст.)	80,64±13,22
Холестерин (ммоль/л)	5,3 (4,08;6,19)
ЛПНП (ммоль/л)	3,23±1,19
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9;1,34)

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей гена CYP3A4 у пациентов, % (n — количество аллелей)

Table 2

Frequency of genotypes and alleles of the CYP3A4 gene in patients, % (n — number of alleles)

Генотип/аллель	Частота
<i>CYP3A4_3 A/G (rs2740574)</i>	
<i>A/A</i>	84,4 % (81)
<i>A/G</i>	14,6 % (14)
<i>G/G</i>	1,0 % (1)
<i>A</i>	91,7 % (172)
<i>G</i>	8,3 % (16)
<i>CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161)</i>	
<i>T/T</i>	100 % (96)
<i>T/C</i>	0 %
<i>C/C</i>	0 %
<i>T</i>	100 % (192)
<i>C</i>	0 %
<i>CYP3A4_2 Leu293Pro (rs28371759)</i>	
<i>T/T</i>	99,0 % (95)
<i>T/C</i>	1,0 % (1)
<i>C/C</i>	0 %
<i>T</i>	99,5 % (191)
<i>C</i>	0,5 % (1)

Таблица 3

Сравнительный анализ частот аллелей гена *CYP3A4\_3 A/G (rs2740574)* у пациентов с ИБС и здоровой популяцией [14, 15]

Table 3

Comparative analysis of *CYP3A4\_3 A/G* gene allele frequencies (*rs2740574*) in patients with coronary artery disease and in a healthy population [14, 15]

Популяция	Выборка (N)/общее число аллелей (n)	Частота аллеля G <i>CYP3A4_3 A/G</i> (n (%))	Результат
Пациенты с ИБС в г. Архангельск	96/192	16 (8,33 %)	–
В мире [14]	69736/139 472	15347 (11 %)	$\chi^2 = 1,40$ $p = 0,2373$
Европа [14]	54420/108840	3954 (3,63 %)	$\chi^2 = 12,07$ $p = 0,0005$
Россия [15]	443/886	35 (4 %)	$\chi^2 = 6,73$ $p = 0,0095$

Таблица 4

Сравнительный анализ частот аллелей гена *CYP3A4\_2 Leu293Pro (rs28371759)* у пациентов с острым коронарным синдромом и здоровой популяцией [14, 15]

Table 4

Comparative analysis of allele frequencies of the *CYP3A4\_2 Leu293Pro* gene (*rs28371759*) in patients with acute coronary syndrome and in a healthy population [14, 15]

Популяция	Выборка (N)/общее число аллелей (n)	Частота аллеля C <i>CYP3A4_2 Leu293Pro</i> (n (%))	Пациенты с ОКС в г. Архангельск
Пациенты с ОКС в г. Архангельск	96/192	1 (0,52 %)	–
В мире [48]	309888/619776	324 (0,052 %)	$\chi^2_{(1)} = 17,93$ ; $p = 0$
Европа [48]	262030/524060	8 (0,0015 %)	$\chi^2_{(1)} = 604,78$ ; $p = 0$

Таблица 5

Сравнительный анализ частот аллелей гена *CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161)* у здоровых и больных людей

Table 5

Comparative analysis of *CYP3A4 Phe189Ser* gene allele frequencies (*rs4987161*) in healthy and sick individuals

Популяция	Выборка (N)/общее число аллелей (n)	Частота аллеля C <i>CYP3A4 Phe189Ser</i> (n (%))	Пациенты с ОКС в г. Архангельск
Пациенты с ОКС в г. Архангельск	96/192	0 (0)	–
В мире [52]	48410/ 96820	5 (0,005)	$\chi^2_{(1)} = 0$ ; $p = 0,9439$
Европа [52]	39938/79876	2 (0,0025)	$\chi^2_{(1)} = 0$ ; $p = 0,9609$

Таблица 6

Динамика липидного профиля у носителей аллеля G полиморфизма *CYP3A4 A/G (rs2740574)* на фоне терапии аторвастатином (n = 15)

Table 6

Dynamics of lipid profile in carriers of *CYP3A4 A/G* polymorphism allele G (*rs2740574*) against the background of atorvastatin therapy (n = 15)

Переменная	Генотип A/G и G/G		Генотип A/A		t, p
	Во время госпитализации	После 3 месяцев лечения	Во время госпитализации	После 3 месяцев лечения	
Холестерин (ммоль/л)	5,38±1,49	3,23±0,96	4,8±1,21	3,9±1,41	t = -3,5973 p = 0,0019
ЛПНП (ммоль/л)	3,54±1,17	1,58±0,62	3,67±0,89	2,1±0,87	t = -4,2939 p = 0,0004
ЛПВП (ммоль/л)	1,1±0,3	1,3±0,1	0,91±0,12	1,01±0,17	t = -3,8712 p = 0,0025

емости минорных аллелей генов *CYP3A4\_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) и *CYP3A4 (Phe189Ser, rs4987161)* составила 0–0,5 %, динамика липидного профиля в этом случае не оценивалась.

Терапия аторвастатином у носителей полиморфизма *A/G (rs2740574)* гена *CYP3A4* продемонстрировала значимое снижение уровня общего холестерина ( $p = 0,0019$ ) и ХС-ЛПНП ( $p = 0,0004$ ) через  $8 \pm 4$  недели лечения. В то же время изменения уровня ХС-ЛПВП оказались статистически незначимыми. Полученные результаты согласуются с данными о более выраженном гипополипидемическом ответе на терапию аторвастатином у носителей аллеля *G*. Несмотря на выраженный эффект, ограничения исследования — малый размер выборки ( $n = 15$ ), преобладание пациентов на высокой дозе аторвастатина (80 мг в сутки — 75 % группы) и отсутствие контроля внешних факторов — не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии полиморфизма на эффективность терапии аторвастатином.

### Обсуждение / Discussion

Полученные результаты демонстрируют значимые различия в эпидемиологии аллельных вариантов гена *CYP3A4 A/G (rs2740574)* среди пациентов с ИБС в г. Архангельске по сравнению с европейской и российской популяциями. Преобладание дикого гомозиготного генотипа и относительно высокая частота мутантного аллеля *G* (8,3 %) могут быть связаны с генетическими особенностями северной популяции России, где возможен эффект основателя или генетический дрейф, обусловленный исторически меньшей миграционной активностью населения. Подобные региональные различия в частоте аллелей *CYP3A4* ранее описывались в исследованиях, посвящённых фармакогенетике в изолированных популяциях [16, 17].

Что касается других исследуемых полиморфизмов, в данной выборке была выявлена крайне низкая частота минорных аллелей. Для полиморфизма *CYP3A4\_2 Leu293Pro (rs28371759)* частота минорного аллеля *C* составила 0,5 % (гетерозиготный генотип *T/C* — 1,0 %), что статистически значимо отличалось от частот в мировой ( $p = 0,0000$ ) и европейской ( $p = 0,0000$ ) популяциях. Для полиморфизма *CYP3A4 Phe189Ser (rs4987161)* минорный аллель *C* обнаружен не был, что согласуется с его известной низкой частотой в популяциях Европы и мира и, вероятно, усугублено ограниченным размером выборки. Полное отсутствие вариантных аллелей в локусе *Phe189Ser* и их минимальная представленность в локусе *Leu293Pro* не позволили провести анализ их влияния на эффективность терапии, однако сам факт их обнаружения, даже в единичных случаях, указывает на наличие специфического генетического фона в исследуемой популяции, требующего дальнейшего изучения на более крупных выборках.

Обнаруженное значимое снижение уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у носителей мутантного аллеля *G CYP3A4 A/G (rs2740574)* может объясняться изменённой метаболической активностью фермента. Полиморфизм *rs2740574 (A>G)* в промоторной области гена *CYP3A4* ассоциирован с изменённой индукцией фермента, что может приводить к вариабельности клиренса статинов [18]. У носителей аллеля *G* может наблюдаться сниженная активность *CYP3A4*, что приводит к замедленному метаболизму аторвастатина и, как следствие, к более выраженному гипополипидемическому эффекту [19].

Данные о влиянии полиморфизма *A/G (rs2740574)* гена *CYP3A4* на эффективность лечения и метаболическую активность фермента *CYP3A4* достаточно противоречивы. С одной стороны, у носителей мутантного аллеля *G* наблюдается высокая гипополипидемическая эффективность аторвастатина, а также более высокая концентрация препарата в крови и сниженная активность фермента *CYP3A4* в печени, что может приводить к снижению скорости метаболизма лекарственного средства и повышать риск развития побочных эффектов. С другой стороны, некоторые исследования демонстрируют связь этого же аллеля с повышенным уровнем ХС-ЛПНП после лечения и, вероятно, повышенной активностью фермента *CYP3A4* [1, 20]. Похожие результаты были получены в исследовании *Maslub MG et al.*, где у египтян мутантные аллели *CYP3A4 A/G (rs2740574)* были связаны с более высокими концентрациями аторвастатина в крови и низким уровнем триглицеридов после лечения [21]. Однако в другом исследовании было продемонстрировано, что генотип *AG* или *GG CYP3A4 1B* связан с более высоким уровнем ХС-ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией, принимавших 10 мг аторвастатина, по сравнению с пациентами с генотипом *AA* [22]. Кроме того, мутантный *CYP3A4 1B* может быть связан с более низким риском повышения уровня препарата в плазме крови у пациентов, принимающих аторвастатин и симвастатин, и повышенной активностью фермента *CYP3A4* [11, 23].

Таким образом, выявленные различия в гипополипидемической эффективности аторвастатина у носителей аллеля *G CYP3A4 (rs2740574)* обусловлены изменённой фармакокинетикой препарата, что подчёркивает важность персонализированного подхода к назначению статинов с учётом фармакогенетических особенностей пациентов. Несмотря на то, что влияние полиморфизмов *CYP3A4\_2 (Leu293Pro)* и *CYP3A4 (Phe189Ser)* в нашем исследовании оценить не удалось из-за их низкой частоты, их потенциальная функциональная значимость, связанная с аминокислотными заменами в структуре фермента, требует дальнейшего изучения в рамках более масштабных фармакогенетических исследований в северных популяциях России.

**Ограничения исследования / Study limitation**

Несмотря на полученные статистически значимые результаты, данное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации данных:

1. Небольшой размер выборки — в исследование было включено 96 пациентов, что ограничивает статистическую мощность анализа, особенно при оценке редких аллельных вариантов (например, аллель *G CYP3A4* встречался лишь у 8,3 % пациентов). Малый объём выборки мог повлиять на достоверность выявленных ассоциаций и затрудняет экстраполяцию результатов на более широкие популяции.

2. Неполный контроль липидного профиля — у части пациентов не удалось повторно оценить уровни общего холестерина и ХС-ЛПНП через 8±4 недели терапии аторвастатином. Это могло привести к смещению данных, поскольку пациенты с лучшей приверженностью лечению (и возможно, лучшим ответом на терапию) чаще возвращались для контрольных анализов.

3. Отсутствие стандартизированного режима терапии — исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, где дозировки аторвастатина и сопутствующая терапия могли варьировать в зависимости от индивидуальных показаний. Это могло повлиять на вариабельность гипополипидемического эффекта.

4. Ограниченный учёт факторов, влияющих на метаболизм статинов — помимо генетических особенностей *CYP3A4*, на фармакокинетику аторвастатина могут влиять: полиморфизм других генов (например, *SLCO1B1*, *ABCG2*), сопутствующий приём лекарств, ингибирующих или индуцирующих *CYP3A4*, особенности диеты и образ жизни (например, употребление грейпфрутового сока) [24]. Эти факторы не всегда учитывались в исследовании, что могло исказить результаты.

5. Популяционные особенности — выборка была ограничена пациентами с ИБС из г. Архангельска, что снижает возможность экстраполяции данных на другие регионы России или этнические группы. Кроме того, сравнительный анализ с европейской и российской базами данных мог быть затруднён из-за различий в методах генотипирования и подбора контрольных групп.

6. Короткий период наблюдения — оценка гипополипидемического эффекта проводилась через 8±4 недели терапии, тогда как для полноценного анализа эффективности и безопасности статинов предпочтительны более длительные сроки наблюдения.

7. Отсутствие данных о клинических исходах — исследование фокусировалось на биохимических маркёрах, но не оценивало влияние генетических вариантов на частоту сердечно-сосудистых событий или побочных эффектов (например, миопатии) [25].

**Рекомендации для будущих исследований / Recommendations for future research**

Для преодоления указанных ограничений целесообразно: увеличить размер выборки, особенно для редких генотипов; обеспечить стандартизированный протокол наблюдения с обязательным контролем липидного профиля; учитывать дополнительные генетические и негенетические факторы, влияющие на ответ к терапии; провести многоцентровые исследования для повышения репрезентативности данных.

**Заключение / Conclusion**

В исследовании, проведённом в условиях реальной клинической практики г. Архангельска, показано преобладание диких гомозиготных генотипов по исследуемым полиморфизмам гена *CYP3A4*. Среди мутантных вариантов наиболее часто встречался аллель *G* (8,3%) полиморфизма *CYP3A4 A/G* (*rs2740574*). Для полиморфизма *CYP3A4\_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) минорный аллель *C* был выявлен с частотой 0,5 %, в то время как для полиморфизма *CYP3A4 Phe189Ser* (*rs4987161*) минорные аллели в исследуемой выборке обнаружены не были.

Обнаружены достоверные различия распространённости аллельных вариантов гена *CYP3A4 A/G* (*rs2740574*) в исследуемой выборке пациентов с ИБС г. Архангельска в сравнении с европейской ( $p = 0,0005$ ) и российской ( $p = 0,0095$ ) популяциями. Выявлены статистически значимые отличия в распределении аллелей *CYP3A4\_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) по сравнению с мировыми и европейскими данными, что наряду с уникальным частотным профилем *CYP3A4 A/G* может отражать генетическую специфику северной популяции.

Анализ влияния полиморфизма *CYP3A4 A/G* (*rs2740574*) на эффективность терапии показал, что у пациентов с ИБС — носителей мутантного аллеля *G*, наблюдается значимое снижение уровня общего холестерина ( $p = 0,0019$ ) и липопротеинов низкой плотности ( $p = 0,0004$ ) через 2–4 месяца терапии аторвастатином. Из-за крайне низкой частоты встречаемости оценить влияние на липидный обмен полиморфизмов *CYP3A4\_2 (Leu293Pro)* и *CYP3A4 (Phe189Ser)* не представилось возможным.

Проведённое исследование демонстрирует важность внедрения фармакогенетического тестирования у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию статинами. Полученные данные подчёркивают необходимость проведения дальнейших популяционных фармакогенетических исследований с увеличением выборки для оценки вклада редких, но потенциально значимых полиморфизмов, таких как *CYP3A4\_2 Leu293Pro* (*rs28371759*) в эффективность и безопасность гипополипидемической терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

*Воробьева Н. А.* — концепция и дизайн исследования, медицинский осмотр, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка материала, окончательное редактирование текста; *Комиссарова Д. Д.* — сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; *Воронцова А. С.* — выполнение лабораторных исследований, статистическая обработка материала, написание текста, *Пономарева Т. В.* — поиск и набор пациентов, сбор данных, написание статьи, статистический анализ.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

*Vorobyeva NA* — research concept and design, medical examination, review of publications on the topic of the article, statistical processing of the material, and final editing of the text; *Komissarova DD* — collection and processing of the material, review of publications on the topic of the article, and writing of the text; *Vorontsova AS* — performance of laboratory tests, statistical processing of the material, and writing of the text; *Ponomareva TV* — search and recruitment of patients, data collection, writing of the article, and statistical analysis.

### Funding

The study had no sponsorship.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Воробьева Надежда Александровна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация  
*Автор ответственный за переписку*  
e-mail: nadejdav0@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>  
РИНЦ SPIN-код: 4545-2558

**Комиссарова Дария Дмитриевна** — ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация  
e-mail: komiss216@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6858-5775>  
РИНЦ SPIN-код: 8902-2824

**Воронцова Александра Сергеевна** — ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация  
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>  
РИНЦ SPIN-код: 1495-7061

**Пономарева Татьяна Вадимовна** — студентка ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация  
e-mail: tanya.irea@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8078-8356>

## ABOUT THE AUTHORS

**Nadezhda A. Vorobyeva** — PhD, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation  
*Corresponding autor*  
e-mail: nadejdav0@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>  
RSCI SPIN code: 4545-2558

**Daria D. Komissarova** — assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation  
e-mail: komiss216@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6858-5775>  
RSCI SPIN code: 8902-2824

**Alexandra S. Vorontsova** — assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation  
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>  
RSCI SPIN code: 1495-7061

**Tatiana V. Ponomareva** — student, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation  
e-mail: tanya.irea@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8078-8356>

### Список литературы / References

1. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Статины как компонент гиполлипидемической терапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(4):79-82. [Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. Statins as a component of lipid-lowering therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):79-82. (In Russ.)]. doi: 10.7816/RCF17479-82
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
3. Endo Y, Fujita M, Ikewaki K. HDL Functions-Current Status and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2023 Jan 4;13(1):105. doi: 10.3390/biom13010105.
4. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007 Feb 7;297(5):499-508. doi: 10.1001/jama.297.5.499.
5. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1339-42.
6. Aronow HD. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering trial: MIRACuLous or not, it's time to change current practice. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002 Jan 7;3(1):3. doi: 10.1186/1468-6708-3-3.
7. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J*. 1999 May;20(10):725-41. doi: 10.1053/euhj.1998.1350.
8. Xie M, Martin SS, Turchin A. Reasons for non-acceptance of statin therapy by patients at high cardiovascular risk. *Sci Rep*. 2025 May 16;15(1):17014. doi: 10.1038/s41598-025-01930-2.
9. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61-68. [Sychev DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adriyanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61-68. (In Russ.)].
10. Zineh I. Pharmacogenetics of response to statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2007 Sep;9(3):187-94. doi: 10.1007/s11883-007-0018-3.
11. Maslub MG, Radwan MA, Daud NAA, Sha'aban A. Association between CYP3A4/CYP3A5 genetic polymorphisms and treatment outcomes of atorvastatin worldwide: is there enough research on the Egyptian population? *Eur J Med Res*. 2023 Sep 27;28(1):381. doi: 10.1186/s40001-023-01038-1.
12. Rosales A, Alvear M, Cuevas A, et al. Identification of pharmacogenetic predictors of lipid-lowering response to atorvastatin in Chilean subjects with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta*. 2012 Feb 18;413(3-4):495-501. doi: 10.1016/j.cca.2011.11.003.
13. Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM, et al; SPACE ROCKET Trial Group. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Jun;3(3):276-85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.898502.
14. NCBI. dbSNP: rs2740574 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2740574>.
15. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Каримов Д.Д., и др. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5 и CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир. *Генетика*. 2015;51(1):109-119. [Mustafina OE, Tuktarova IA, Karimov DD, et al. CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphisms in Russian, Tatar, and Bashkir populations. *Genetika*. 2015;51(1): 109-119. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0016675815010087.
16. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Aug;59(4):303-12. doi: 10.1007/s00228-003-0606-2.
17. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3):393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393-406. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
18. Klein K, Thomas M, Winter S, et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 *in vitro* and *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jun;91(6):1044-52. doi: 10.1038/clpt.2011.336.
19. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004 Aug;14(8):523-5. doi: 10.1097/01.fpc.0000114762.78957.a5.
20. Леонова М.В., Гайсенко О.В., Леонов А.С. Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. *Consilium Medicum*. 2018; 20(10):20-28. [Leonova MV, Gaysenok OV, Leonov AS. Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role. *Consilium Medicum*. 2018;20(10):2028. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.10.20-28.
21. Maslub MG, Daud NAA, Radwan MA, et al. CYP3A4\*1B and CYP3A5\*3 SNPs significantly impact the response of Egyptian candidates to high-intensity statin therapy to atorvastatin. *Eur J Med Res*. 2024 Nov 10;29(1):539. doi: 10.1186/s40001-024-02109-7.
22. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Sep;16(9):809-822. doi: 10.1080/17425255.2020.1801634.
23. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al; Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jul;92(1):112-7. doi: 10.1038/clpt.2012.57.
24. Kondža M, Bojić M, Tomić I, et al. Characterization of the CYP3A4 Enzyme Inhibition Potential of Selected Flavonoids. *Molecules*. 2021 May 19;26(10):3018. doi: 10.3390/molecules26103018.
25. Chuma M, Nakamoto A, Bando T, et al. Association Between Statin Use and Daptomycin-related Musculoskeletal Adverse Events: A Mixed Approach Combining a Meta-analysis and a Disproportionality Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022 Oct 12;75(8):1416-1422. doi: 10.1093/cid/ciac128.



# Влияние полиморфизма генов глутатионтрансфераз T1 и M1 на эффективность химиотерапии у больных раком молочной железы в зависимости от клинических и морфологических характеристик

Гулян И. С.<sup>1,2</sup>, Быстрицкая Е. П.<sup>3</sup>, Отставных Н. Ю.<sup>3</sup>, Переломова О. В.<sup>1</sup>,  
Елисеева Е. В.<sup>1</sup>, Исаева М. П.<sup>3</sup>, Апанасевич В. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН», Владивосток, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), а также связанной с ним смертности и инвалидизации населения обуславливает актуальность поиска эффективного лечения и профилактики данной патологии.

**Цель.** Оценка различий эффективности химиотерапии РМЖ в зависимости от возраста, стадии и биологического подтипа опухоли с учётом делеционного статуса генотипов *GSTT1*, *GSTM1* у пациенток.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 132 пациенток с РМЖ, получавших химиотерапевтическое лечение в период с 2013 по 2021 гг. Генотипирование полиморфных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривых плавления продуктов реакции.

**Результаты.** Наличие «нулевого» генотипа *GSTM1* и *GSTT1* снижало риск развития рецидива у пациентов с III стадией заболевания в 0,52 раза (95 % ДИ 0,29–0,89,  $p = 0,023$ ) и 0,4 раза соответственно (95 % ДИ 0,098–0,99,  $p = 0,049$ ). Среди пациентов с люминальным В HER2-позитивным РМЖ и *GSTM1-0* летальных случаев не было, у женщин с люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ риск рецидива снижался в группе с генотипом *GSTM1-0*. У пациенток с люминальным А общая выживаемость (ОВ) при «диком» типе *GSTT1* составила 75,5 ( $\pm 12,3$ ) %, при *GSTM1-0*-летальных исходов не было (OR = 0,034, 95 % ДИ 0,02–0,045,  $p = 0,001$ ), при люминальном В HER2-негативном подтипе ОВ при «диком» типе *GSTT1* — 69,9 ( $\pm 8,5$ ) % против отсутствия летальных случаев при «нулевом» генотипе (OR = 0,035, 95 % ДИ 0,025–0,044,  $p = 0,001$ )).

**Заключение.** Результаты нашего исследования показали значимое влияние делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* на безрецидивную выживаемость у пациентов с III стадией заболевания и гормонозависимым раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; генетический полиморфизм; гены *GSTT1*; *GSTM1*

## Для цитирования:

Гулян И. С., Быстрицкая Е. П., Отставных Н. Ю., Переломова О. В., Елисеева Е. В., Исаева М. П., Апанасевич В. И. Влияние полиморфизма генов глутатионтрансфераз T1 и M1 на эффективность химиотерапии у больных раком молочной железы в зависимости от клинических и морфологических характеристик. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):13–20. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-13-20>. EDN: CXWZZF.

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

## Influence of glutathione transferase T1 and M1 gene polymorphisms on the effectiveness of chemotherapy in patients with breast cancer based on clinical and morphological characteristics

Izabella S. Gulyan<sup>1,2</sup>, Evgeniya P. Bystritskaya<sup>3</sup>, Nadezhda Yu. Otstavnykh<sup>3</sup>, Oksana V. Perelomova<sup>1</sup>, Ekaterina V. Eliseeva<sup>1</sup>,  
Marina P. Isaeva<sup>3</sup>, Vladimir I. Apanasevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>3</sup> G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch RAS, Vladivostok, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** The steady increase in the incidence of breast cancer (BC), as well as associated mortality and disability of the population, determines the relevance of the search for effective treatment and prevention of this pathology.

**Objective.** Evaluation of differences in the effectiveness of chemotherapy for BC depending on the age, stage, and biological subtype of the tumor, considering the deletion status of the *GSTT1* and *GSTM1* genotypes in patients.

**Materials and methods.** Data from 132 patients with BC who received chemotherapy treatment from 2013 to 2021 were analyzed. Polymorphic *GSTM1* and *GSTT1* variants were genotyped using multiplex polymerase chain reaction, followed by analysis of the melting curves of the reaction products.

**Results.** The presence of the "null" genotype of *GSTM1* and *GSTT1* reduced the risk of relapse in patients with stage III disease by 0.52 times (95 % CI 0.29–0.89,  $p = 0.023$ ) and 0.4 times, respectively (95 % CI 0.098–0.99,  $p = 0.049$ ). Patients with luminal B HER2-positive breast cancer and *GSTM1-0* had no fatalities. The risk of relapse was reduced in women with luminal B HER2-negative breast cancer subtype in the *GSTM1-0* genotype group. In patients with luminal A, the overall survival (OS) with the *GSTT1* wild type was 75.5 ( $\pm 12.3$ ) %, with *GSTM1-0* there were no lethal outcomes (OR = 0.034, 95 % CI 0.02–0.045,  $p = 0.001$ ), with luminal B HER2-negative subtypes, OS with the *GSTT1* wild type was 69.9 ( $\pm 8.5$ ) % versus no lethal cases with the null genotype (OR = 0.035, 95 % CI 0.025–0.044,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The results of our study showed a significant effect of the *GSTT1* and *GSTM1* gene deletion polymorphism on relapse-free survival in patients with stage III disease and hormone-dependent breast cancer.

**Keywords:** breast cancer; genetic polymorphism; *GSTT1*; *GSTM1* genes

### For citations:

Gulyan IS, Bystritskaya EP, Otstavnykh NYu, Perelomova OV, Eliseeva EV, Isaeva MP, Apanasevich VI. Influence of glutathione transferase T1 and M1 gene polymorphisms on the effectiveness of chemotherapy in patients with breast cancer based on clinical and morphological characteristics. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):13–20. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-13-20>. EDN: CXWZZF.

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

## Введение / Introduction

Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), а также связанной с ним смертности и инвалидизации населения, обуславливает актуальность поиска эффективного лечения и профилактики данной патологии [1]. В последнее десятилетие в онкологии, наряду с химиотерапевтическими агентами, чаще стали применяться таргетные препараты для персонализации лечения, однако химиотерапия (ХТ) всё ещё занимает основное место в лечении рака [2, 3]. Несмотря на то что многие молекулярно-генетические и иммунологические анализы для поиска маркеров, предикторов ответа на лекарственную терапию, давно используются в онкологии, существует индивидуальная вариабельность ответа на эффективность и безопасность лечения, зависящая от полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков [4].

В настоящее время, учитывая клинические и экономические преимущества персонализированного подхода в медицине, широко дискутируется вопрос о необходимости и целесообразности назначения фармакогенетического тестирования пациентам, однако обоснованность проведения данных тестов должна быть подкреплена результатами клинических исследований [5]. Одними из основных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, являются глутатион-S-трансферазы (GST) *GSTM1* и *GSTT1*, катализирующие реакции детоксикации экзогенных и эндогенных соединений [6]. Наиболее распространёнными полиморфизмами являются протяжённые делеции генов, инактивирующие соответствующие ферменты, что, в свою очередь, изменяет метаболизм ксенобиотиков [7]. Так как возраст, стадия заболевания и суррогатные биологические маркеры могут оказывать значительное влияние на эффективность лечения и прогноз, мы решили проверить данную

гипотезу, учитывая полиморфные варианты генов *GSTT1* и *GSTM1*.

**Целью** исследования была оценка различий эффективности химиотерапии РМЖ в зависимости от возраста, стадии и биологического подтипа опухоли с учётом делеционного статуса генотипов *GSTT1*, *GSTM1* у пациенток.

## Материалы и методы / Materials and methods

В нашей работе были проанализированы данные 132 пациенток в возрасте от 23 до 79 лет (средний возраст —  $51,16 \pm 12,08$  лет), получавших химиотерапевтическое лечение по поводу РМЖ в период с 2013 по 2021 г. ХТ проводилась согласно клиническим рекомендациям и включала в себя такие цитотоксические агенты, как: циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил, паклитаксел, доцетаксел и карбоплатин.

Генотипирование делеционных вариантов генов *GSTT1* (*GSTT1-0*), *GSTM1* (*GSTM1-0*) проводили с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции, анализируя в последующем кривые плавления продуктов реакции (методика эксперимента по генотипированию *GSTM1* и *GSTT1* была описана ранее [8]). Критериями оценки эффективности противоопухолевого лечения выступали общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) [9]. Для расчёта показателей применялся метод Каплана–Мейера, отношение рисков (ОР) развития рецидива по конкретному признаку (возраст, стадия заболевания, биологический подтип опухоли) вычисляли с определением 95 % доверительного интервала (ДИ) с помощью регрессии Кокса. В подгруппах с малым числом наблюдений для устранения смещения оценок и повышения достоверности получаемых результатов при расчёте ДИ использовалась процедура бутстрепа, построенная на многократной генерации выборок с использованием метода Монте-Карло.

## Результаты / Results

Нами было исследовано два полиморфных варианта генов *GSTM1* и *GSTT1* у женщин с РМЖ: «нулевой» — гомозиготный делеционный вариант (0/0; далее обозначены как *GSTT1-0* и *GSTM1-0*) и «нормальный» — гомозиготный или гетерозиготный варианты по «дикому» аллелю (+/+, 0/+; далее обозначены как *GSTT1-1* и *GSTM1-1*). У 110 (83,3 %) пациенток выявлен «дикий» тип гена *GSTT1*, в то время как «нулевой» генотип встречался у 22 (16,7 %) пациенток. Встречаемость «нормального» и «нулевого» генотипа *GSTM1* была практически одинаковой, 68 пациенток (51,5 %) и 64 пациентки (48,5 %) соответственно. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Для оценки эффективности ХТ при различных полиморфных вариантах генов GST нами была проанализирована общая и безрецидивная выживаемость больных как в общей группе пациентов, так и в зависимости от возраста, стадии, биологического подтипа опухоли. В течение 8 лет наблюдений за пациентами медиана показателя ОВ не была достигнута, медиана БРВ составила 62,7 месяца (5,2 года).

У пациентов с *GSTM1-0* БРВ была выше, чем у носителей функционального генотипа *GSTM1-1*, 58,3 ( $\pm 6,5$ ) % против 39,4 ( $\pm 6,6$ ) %, медиана 77,1 ( $\pm 8,4$ ) и 34,2 ( $\pm 13,0$ ) соответственно (ОР = 0,596, 95 % ДИ 0,369–0,964,  $p = 0,033$ ). Аналогичная тенденция прослеживается для ОВ, при наличии делеционного генотипа *GSTM1* — 82,0 ( $\pm 5,2$ ) %, при «диком» типе — 65,2 ( $\pm 6,3$ ) %, медиана не достигнута, однако эта зависимость не была статистически значимой (ОР = 0,6, 95 % ДИ 0,314–1,147,  $p = 0,118$ ). Результаты

многофакторного анализа ОВ и БРВ в зависимости от возраста пациенток, стадии заболевания, суррогатного биологического подтипа и полиморфизма гена *GSTM1* представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, наличие «нулевого» генотипа *GSTM1* статистически значимо снижало риск развития рецидива у пациентов с III стадией заболевания (ОР = 0,521, 95 % ДИ 0,29–0,89,  $p = 0,023$ ), остальные различия не оказывали статистически значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость. При сравнении показателей ОВ и БРВ в зависимости от суррогатного биологического подтипа опухоли обнаружено, что в группе пациентов с неизвестным биологическим типом наличие генотипа *GSTM1-0* повышало риск смерти и развития рецидива. Среди пациентов с люминальным В HER2-позитивным РМЖ и *GSTM1-0* летальных случаев не было обнаружено, в то же время у женщин с люминальным В HER2-негативным подтипом РМЖ риск рецидива снижался в группе с «нулевым» генотипом *GSTM1*. Остальные различия по общей и безрецидивной выживаемости между пациентами с различными биологическими подтипами РМЖ, а также в зависимости от возраста пациенток по признаку наличия делеции *GSTM1* были статистически не значимы.

При исследовании влияния делеционного генотипа *GSTT1* на ОВ у больных РМЖ, как и при *GSTM1-0*, не было выявлено статистически значимых различий, медиана у пациентов с «нулевым» генотипом *GSTT1* не была достигнута, у пациентов с «диким» типом она составила 92,5. Статистически значимые различия были выявлены при анализе БРВ, при *GSTT1-0* БРВ была равна 70,4 ( $\pm 10,2$ ) %, а при функциональном

Таблица 1

Распределения пациентов по генотипам в зависимости от возраста, стадии, биологического подтипа опухоли

Table 1

Distribution of patients by genotypes depending on age, stage, and biological subtype of the tumor

Признак	<i>GSTM1-1</i> , n (%)	<i>GSTM1-0</i> , n (%)	<i>GSTT1-1</i> , n (%)	<i>GSTT1-0</i> , n (%)	Всего n (%)
<i>Возраст</i>					
До 44 лет	23 (57,5)	17 (42,5)	36 (27,3)	4 (3,0)	40 (30,3)
После 45	45 (48,9)	47 (51,1)	74 (56,1)	18 (13,6)	92 (69,7)
<i>Биологические подтипы опухоли</i>					
Люминальный А	8 (6,1)	10 (7,6)	15 (11,4)	3 (2,3)	18 (13,6)
Люминальный В HER2-негативный	23 (17,4)	18 (13,6)	33 (25,0)	8 (6,1)	41 (31,1)
Люминальный В HER2-позитивный	13 (9,8)	8 (6,1)	18 (13,6)	3 (2,3)	21 (15,9)
HER2-позитивный	6 (4,5)	5 (3,8)	11 (8,3)	—	11 (8,3)
Тройной негативный	16 (21,1)	16 (21,1)	26 (19,7)	6 (4,5)	32 (24,2)
Неизвестный	2 (1,5)	7 (5,3)	7 (5,3)	2 (1,5)	9 (6,8)
<i>Стадия</i>					
I	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,5)	—	2 (1,5)
II	29 (22,0)	29 (22,0)	48 (36,4)	10 (7,6)	58 (43,9)
III	38 (28,8)	34 (25,6)	60 (45,5)	12 (9,1)	72 (54,6)

Таблица 2

Общая и безрецидивная выживаемость по возрастным группам, стадиям заболевания, биологическим подтипам в зависимости от полиморфизма гена *GSTM1*

Table 2

Overall and relapse-free survival by age groups, disease stages, biological subtypes depending on *GSTM1* gene polymorphism

Признак		Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
		5-летняя выживаемость (±SE)	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	5-летняя выживаемость (±SE)	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
<i>Возраст</i>							
До 44 лет	N	53,4 (±11,4)	0,56 (0,209–1,502)	0,243	34,2 (±11,0)	0,426 (0,173–1,05)	0,056
	D	73,3 (±11,4)			60,6 (±12,6)		
После 45 лет	N	74,1 (±7,1)	0,648 (0,273–1,538)	0,321	45,5 (±8,0)	0,686 (0,386–1,219)	0,197
	D	85,5 (±5,5)			60,2 (±7,5)		
<i>Биологические подтипы опухоли</i>							
Люминальный А	N	62,5 (±21,3)	0,236 (0,021–2,622)	0,201	50,0 (±20,4)	0,382 (0,095–0,543)	0,161
	D	90,0 (±9,5)			80,0 (±12,6)		
Люминальный В HER2-негативный	N	66,3 (±10,4)	0,0374 (0,101–1,383)	0,126	38,3 (±10,6)	<b>0,41</b> <b>(0,138–0,961)*</b>	<b>0,034</b>
	D	84,7 (±10,3)			60,6 (±11,6)		
Люминальный В HER2-позитивный	N	75,0 (±15,8)	<b>0,021</b> <b>(0,007–0,039)*</b>	<b>0,001</b>	32,4 (±15,0)	0,472 (0,121–1,835)	0,267
	D	–			51,7 (±18,7)		
HER2-позитивный	N	66,7 (±19,2)	0,835 (0,109–6,425)	0,863	44,4 (±22,2)	0,829 (0,138–4,981)	0,837
	D	75,0 (±21,7)			50,0 (±25,0)		
Тройной негативный	N	51,6 (±13,3)	0,839 (0,304–2,319)	0,735	42,2 (±12,7)	0,60 (0,240–1,501)	0,270
	D	63,5 (±13,1)			47,6 (±14,0)		
Неизвестный	N	–	<b>35,2</b> <b>(24,04–111,5)*</b>	<b>0,001</b>	–	<b>45,1</b> <b>(25,7–242,5)*</b>	<b>0,001</b>
	D	62,5 (±21,3)			44,4 (±22,2)		
<i>Стадия</i>							
II	N	85,9 (±7,6)	0,536 (0,127–2,26)	0,388	69,0 (±9,8)	0,879 (0,338–2,284)	0,791
	D	92,4 (±5,1)			78,1 (±7,9)		
III	N	53,2 (±8,6)	0,719 (0,344–1,50)	0,380	24,6 (±7,4)	<b>0,521</b> <b>(0,287–0,887)*</b>	<b>0,023</b>
	D	75,7 (±8,0)			43,6 (±9,1)		

*Примечания:* статистически значимые различия и относительные риски выделены жирным шрифтом. \* границы доверительных интервалов получены с использованием процедуры бутстрэпа; N – «дикий» тип гена *GSTM1*; D – делеция гена *GSTM1*.  
*Notes:* statistically significant differences and relative risks are highlighted in bold. \* Confidence intervals were calculated using the bootstrap procedure; N represents the wild-type *GSTM1* gene; D represents the deleted *GSTM1* gene.

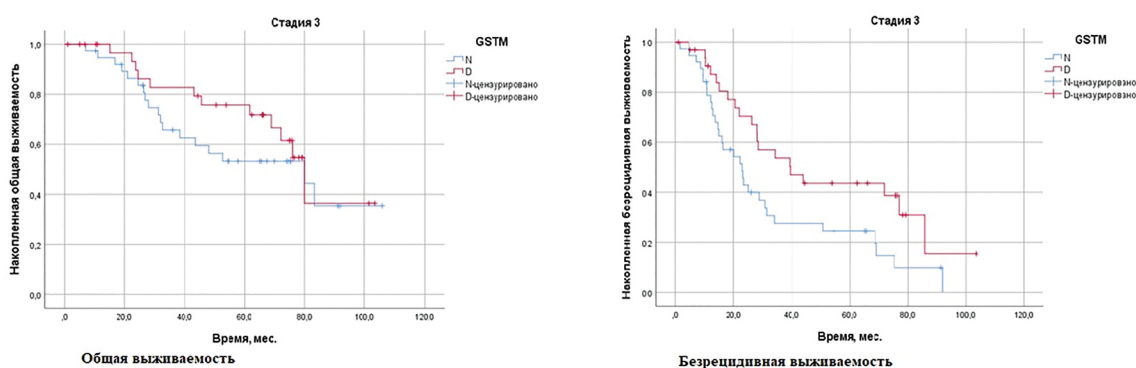
генотипе *GSTM1-1* — 45,8 (±5,1) % (ОР = 0,418, 95 % ДИ 0,191–0,915, *p* = 0,024).

При многофакторном анализе, сравнивая показатели ОВ и БРВ, обнаружены аналогичные закономерности, как и при делеции гена *GSTM1*: наличие гомозиготного по «нулевому» аллелю генотипа *GSTM1* снижает риск рецидива у пациентов с III стадией заболевания (БРВ при «нормальном» генотипе 28,0 (±6,1) %, при «нулевом» генотипе 61,4 (±15,3) % (95 % ДИ 0,098–0,99, *p* = 0,049), не влияя на ОВ (при «нормальном» варианте составила 59,4 (±6,7)% против 76,2 (±14,8) % при «нулевом» варианте (ОР = 0,402, 95 % ДИ 0,096–1,69, *p* = 0,199) (рис. 1).

В остальных случаях наличие делеционного полиморфизма не оказывает статистически значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость. Так,

при I стадии заболевания случаев с «нулевым» генотипом *GSTM1* не выявлено, при II стадии: ОВ при «нормальном» генотипе *GSTM1* составляла 91,9 (±4,5) %, при «нулевом» 80,0 (±12,6) % (ОР = 0,714, 95 % ДИ 0,272–6,7, *p* = 0,713); БРВ при «нормальном» генотипе — 72,6 (±7,1) % против 80,0 (±12,6) % при наличии делеции (ОР = 0,433, 95 % ДИ 0,099–1,892, *p* = 0,252).

При люминальном А и люминальном В HER2-негативном подтипах не встречались рецидивы и летальные исходы у пациентов с наличием делеционного генотипа *GSTM1*. Статистически значимые различия были получены при оценке ОВ у пациентов с люминальным А (ОВ при «диком» типе 75,5 (±12,3) %, при «нулевом» — летальных случаев не было (ОР = 0,034, 95 % ДИ 0,02–0,045, *p* = 0,001)) и люминальным В HER2-негативном подтипах (ОВ при «диком»



**Рис. 1.** Общая и безрецидивная выживаемость для стадии III в зависимости от делеционного полиморфизма гена *GSTM1*

**Fig. 2.** Overall and relapse-free survival for stage III depending on the deletion polymorphism of the *GSTM1* gene

Примечания: N — нормальный генотип; D — гомозиготная делеция.

Notes: N — normal genotype; D — homozygous deletion.

типе 69,9 ( $\pm 8,5$ ) % против отсутствия летальных случаев при «нулевом» генотипе (OR = 0,035, 95 % ДИ 0,025–0,044,  $p = 0,001$ ). В отличие от делеционного полиморфизма гена *GSTM1* при анализе пациентов с неизвестным подтипом наблюдается противоположная тенденция, при «нормальном» генотипе ОВ составляет 68,6 ( $\pm 18,6$ ) %, при «нулевом» — летальных исходов среди пациентов не было (OR = 0,039 95 % ДИ 0,015–0,044,  $p = 0,002$ ). Во всех остальных случаях статистически значимых различий в ОВ не выявлено. Следует отметить, что среди пациентов с HER2-положительным подтипом не встречалось пациентов с «нулевым» генотипом *GSTM1*. При анализе БРВ во всех биологических подтипах статистически значимые различия были обнаружены только для пациентов с неизвестным подтипом опухоли, при «нормальном» генотипе 68,6 ( $\pm 18,6$ ) %, при «нулевом» — 100 % (OR = 0,036, 95 % ДИ 0,013–0,041,  $p = 0,001$ ).

Значимых различий в ОВ и БРВ между группами пациентов до 44 лет и после 45 лет получено не было. В группе до 44 лет ОВ при «нормальном» генотипе *GSTM1* составила 60,6 $\pm$ 8,9 %, при «нулевом» — 75,0 $\pm$ 21,7 % (OR = 0,338, 95 % ДИ 0,045–2,559,  $p = 0,271$ ); БРВ 42,1 $\pm$ 9,0 % и 75,0 $\pm$ 21,7 % соответственно (OR = 0,262, 95 % ДИ 0,035–1,958,  $p = 0,160$ ). ОВ у пациенток после 45 лет как при наличии делеции, так при «диком» типе составила 78 % (OR = 0,696, 95 % ДИ 0,205–2,363,  $p = 0,559$ ), БРВ при функциональном генотипе — 49,1 $\pm$ 6,2 %, при «нулевом» генотипе 69,3 $\pm$ 15,4 % (OR = 0,487, 95 % ДИ 0,207–1,149,  $p = 0,093$ ).

Таким образом, нами была выявлена статистически значимая ассоциация между наличием делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* и высокой БРВ у пациентов с III стадией заболевания, данная когорта пациентов

получает преимущество от ХТ по сравнению с пациентами, имеющими нормальный функциональный генотип. Анализируя биологические подтипы опухоли, нами обнаружено, что у пациентов с люминальным В HER2-положительным РМЖ и генотипом *GSTM1-0* летальные случаи не встречались, в то же время у женщин с наличием люминального В HER2-негативного РМЖ риск рецидива снижался в группе с наличием делеции *GSTM1*. У пациентов с люминальным А и люминальным В HER2-негативным РМЖ ОВ выше при наличии делеционного полиморфизма *GSTM1*. Однако при неизвестном подтипе наблюдалась разнонаправленная тенденция, делеционный генотип *GSTM1* повышал риск развития рецидива и смерти, а делеционный генотип *GSTT1*, наоборот, снижал риск рецидива, что, по-видимому, связано с невозможностью подбора персонализированного лечения.

### Обсуждение / Discussion

Глутатион-S-трансферазы играют важную роль в метаболизме ксенобиотиков, включая цитостатические препараты для лечения РМЖ, такие как доксорубин/эпирубин, паклитаксел/доцетаксел и др. [10]. Делеционные полиморфизмы генов *GST* способны приводить к изменению ферментативной активности и вносить вклад в вариабельность ответа на воздействие химических соединений. Известно, что у людей с «нулевым» генотипом *GST* снижена способность метаболизировать ксенобиотики, в результате чего они более восприимчивы к развитию различных мультифакториальных заболеваний, в том числе рака, так как в крови циркулируют токсичные метаболиты, оказывающие повреждающее действие на клетки. Однако этот факт может повышать эффектив-

ность лекарственной терапии [11]. Поэтому изучение полиморфизмов генов и их возможного влияния на эффективность ХТ злокачественных новообразований представляет большой интерес. Тем не менее на сегодняшний день имеется лишь ограниченная и противоречивая информация о связи генотипов *GSTT1* и *GSTM1* с исходами РМЖ.

Ряд авторов отмечают снижение риска рецидива заболевания и летального исхода при наличии делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и /или *GSTM1* [12–14]. Так, в работе *Mishra A et al.*, у больных, получивших неoadъювантную ХТ по поводу РМЖ, частота ответа на ХТ была выше с наличием «нулевых» генотипов *GSTT1* и *GSTM1*, однако показатели не были статистически значимы, что, возможно, связано с небольшим размером выборки (44 человека) [15]. Проанализировав 21 статью, *Pacholak LM et al.* в своём систематическом обзоре пришли к заключению, что делеционный вариант гена *GSTM1* повышает эффективность ХТ [16].

С другой стороны, в части исследований не было выявлено ассоциаций между полиморфизмами генов *GSTT1* и *GSTM1* и выживаемостью пациентов [17, 18]. В достаточно крупном исследовании китайской популяции не обнаружено связи между полиморфными вариантами генов *GSTT1* и *GSTM1* и выживаемостью пациенток [19].

Нами установлено, что преимущество от ХТ получают пациенты с III стадией заболевания, при наличии делеции генов *GSTT1* и *GSTM1*, БРВ у данных пациентов выше.

В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий влияния полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* на общую и безрецидивную выживаемость пациентов в зависимости от возраста манифестации заболевания. На наш взгляд, это за-

кономерно и может быть обусловлено тем, что выбор персонализированного лечения не зависел от возраста, а основывался на данных суррогатного биологического маркера и стадии заболевания. Хотя следует отметить, пожилые женщины, как правило, имеют лучший прогноз ввиду более частого распространения благоприятного гормонально-зависимого РМЖ в данной возрастной когорте [20].

На выбор тактики лекарственной терапии большое значение оказывает суррогатный биологический подтип опухоли [21]. В нашей работе установлено, что при люминальном HER2-негативном подтипе опухоли и наличии делеционного генотипа *GSTT1* и *GSTM1* выживаемость выше, что отчасти сопоставимо с данными *Campos CZ et al.* и *Almeida M et al.* В своей работе *Campos CZ et al.* также отмечал снижение риска рецидива у пациентов с люминальным В HER2-негативным РМЖ и «нулевым» генотипом *GSTM1*, в то время как *Almeida M et al.* указывал на ассоциацию гетерозиготного варианта гена *GSTM1(1/0)* и HER2-положительной опухоли с плохим прогнозом и агрессивным характером заболевания [22, 23].

### **Заключение / Conclusion**

Результаты нашего исследования показали значимое влияние делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* на безрецидивную выживаемость у пациентов с III стадией заболевания и гормонозависимым раком молочной железы. Выбор терапии на основании данных фармакогенетических тестов позволит повысить эффективность лечения, учитывать экономическую целесообразность назначения некоторых видов лекарственных препаратов, а также снизить частоту развития нежелательных реакций.

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

#### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### **Участие авторов**

*Гулян И. С.* — сбор и обработка материала, написание текста рукописи; *Быстрицкая Е. П.*, *Отставных Н. Ю.* — обработка материала; *Переломова О. В.* — статистическая обработка; *Елисеева Е. В.* — редактирование текста, консультативная помощь; *Исаева М. П.* — разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; *Апанасевич В. И.* — обзор публикаций по теме статьи.

### **ADDITIONAL INFORMATION**

#### **Conflict of interests**

The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### **Authors' participation**

*Gulyan IS* — collection and processing of materials, writing of the manuscript; *Bystritskaya EP*, *Otstavnykh NYu* — processing of materials; *Perelomova OV* — statistical processing; *Eliseeva EV* — text editing, advisory assistance; *Isaeva MP* — development of study design, editing of the manuscript; *Apanasevich VI* — review of publications on the topic of the article.

**Финансирование**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Funding**

The study had no sponsorship.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Гулян Изабелла Самсоновна** — ассистент института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация; врач-онколог Медицинского комплекса ДВФУ, Владивосток, Российская Федерация

*Автор ответственный за переписку*

e-mail: isabella.g@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

РИНЦ SPIN-код: 3946-2290

**Быстрицкая Евгения Петровна** — м. н. с. лаборатории морской биохимии ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: ep.bystritskaya@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6656-6299>

**Отставных Надежда Юрьевна** — м. н. с. лаборатории морской биохимии ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: chernysheva.nadezhda@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1763>

**Переломова Оксана Валерьевна** — старший преподаватель Института фундаментальных основ и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: operelomova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>

**Елисеева Екатерина Валерьевна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: eliseeva@tgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

**Исаева Марина Петровна** — к. м. н., заведующая лабораторией морской биохимии ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: issaeva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2395-0485>

**Апанасевич Владимир Иосифович** — д. м. н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

e-mail: oncolog222@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

**ABOUT THE AUTHORS**

**Izabella S. Gulyan** — Assistant at the Institute of Surgery, FSBEI HE PSMU of MOH of Russia, Vladivostok, Russian Federation; oncologist of the Medical Complex FEFU, Vladivostok, Russian Federation

*Corresponding autor*

e-mail: isabella.g@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

RSCI SPIN code: 3946-2290

**Evgeniya P. Bystritskaya** — Junior Researcher at the Marine Biochemistry Laboratory, PIBOC FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: ep.bystritskaya@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6656-6299>

**Nadezhda Yu. Otstavnykh** — Junior Researcher at the Marine Biochemistry Laboratory, PIBOC FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: chernysheva.nadezhda@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1763>

**Oksana V. Perelomova** — Senior Lecturer at the Institute of Fundamental Principles and Information Technologies in Medicine, FSBEI HE PSMU of MOH of Russia, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: operelomova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>

**Ekaterina V. Eliseeva** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU of MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: eliseeva@tgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

RSCI SPIN-code: 1332-1667

**Marina P. Isaeva** — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Marine Biochemistry, PIBOC FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: issaeva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2395-0485>

**Vladimir I. Apanasevich** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Institute of Surgery, FSBEI HE PSMU of MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: oncolog222@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

### Список литературы / References

1. 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. илл. 276 с. [Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Incidence and Mortality) / Ed by AD Kaprin [et al.] Moscow: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)]. ISSN 1726-2891.
2. Personalized Medicine Coalition (PMC). [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>. Ссылка активна на 28.10.2025.
3. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020 May 2;21(9):3233. doi: 10.3390/ijms21093233.
4. McDermott JH, Newman W. Introduction to pharmacogenetics. *Drug Ther Bull*. 2023 Nov;61(11):168-172. doi: 10.1136/dtb.2023.000009.
5. Hertz DL, Bousman CA, McLeod HL, et al. Recommendations for pharmacogenetic testing in clinical practice guidelines in the US. *Am J Health Syst Pharm*. 2024 Aug 12;81(16):672-683. doi: 10.1093/ajhp/zxae110.
6. Xiang Z, Snouwaert JN, Kovarova M, et al. Mice lacking three Loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the GSTP, GSTM, and GSTT families. *Drug Metab Dispos*. 2014 Jun;42(6):1074-83. doi: 10.1124/dmd.113.056481.
7. Ye J, Mu YY, Wang J, He XF. Individual effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on cervical or ovarian cancer risk: An updated meta-analysis. *Front Genet*. 2023 Jan 12;13:1074570. doi: 10.3389/fgene.2022.1074570.
8. Гулян И.С., Быстрицкая Е.П., Чернышева Н.Ю. и др. Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1) у пациенток с раком молочной железы в Приморском крае. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2020;16(3):25-31. [Gulyan IS, Bystritskaya EP, Chernysheva NY et al. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases genes (GSTT1, GSTM1) in patients with breast cancer in Primorye region. *Opukhvoli zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system*. 2020;16(3):25-31. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-25-31.
9. Тихомирова АВ. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):34-40. [Tikhomirova AV. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):34-40. (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40.
10. Бурденный А.М., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., и др. Фармакогенетика лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;64(4):137-150. [Burdenny AM, Lukina SS, Zavarykina TM, et al. Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 64(4): 137-150. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.137-150.
11. Bosch TM, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutic treatment of cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(3):253-85. doi: 10.2165/00003088-200645030-00003. PMID: 16509759.
12. Ambrosone CB, Sweeney C, Coles BF, et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer Res*. 2001 Oct 1;61(19):7130-5. PMID: 11585745.
13. Soto-Quintana O, Zúñiga-González GM, Ramírez-Patiño R, et al. Association of the GSTM1 null polymorphism with breast cancer in a Mexican population. *Genet Mol Res*. 2015 Oct 26;14(4):13066-75. doi: 10.4238/2015.October.26.2.
14. Wang J, Wang T, Yin GY, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms influence chemotherapy response and treatment outcome in breast cancer. *Genet Mol Res*. 2015 Sep 22;14(3):11126-32. doi: 10.4238/2015.September.22.6.
15. Mishra A, Chandra R, Mehrotra PK, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism and response to neoadjuvant chemotherapy (CAF) in breast cancer patients. *Surg Today*. 2011 Apr;41(4):471-6. doi: 10.1007/s00595-009-4310-4.
16. Pacholak LM, Amarante MK, Guembarovski RL, et al. Polymorphisms in GSTT1 and GSTM1 genes as possible risk factors for susceptibility to breast cancer development and their influence in chemotherapy response: a systematic review. *Mol Biol Rep*. 2020 Jul;47(7):5495-5501. doi: 10.1007/s11033-020-05555-8.
17. Yuan Z, Li J, Hu R, et al. Predictive assessment in pharmacogenetics of XRCC1 gene on clinical outcomes of advanced lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Sci Rep*. 2015 Nov 20;5:16482. doi: 10.1038/srep16482.
18. Yuan P, Yuan L, Xu BL, et al. Predictive potential role of glutathione S-transferases polymorphisms in response to chemotherapy and breast cancer prognosis. *Genet Mol Res*. 2015 Dec 11;14(4):16675-81. doi: 10.4238/2015.December.11.15.
19. Yang G, Shu XO, Ruan ZX, et al. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2005 Jan 1; 103(1):52-8. doi: 10.1002/cncr.20729.
20. Lorentzen EH, Minami CA. Avoiding Locoregional Overtreatment in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2024 Jun;24(4):319-327. doi: 10.1016/j.clbc.2024.02.004.
21. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer. *Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1750-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3. Epub 2021 Apr 1. *Erratum in: Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1710. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00838-2.
22. Campos CZ, Losi Guembarovski R, de Oliveira CEC, et al. Glutathione S-transferases deletions may act as prognosis and therapeutic markers in breast cancer. *Clin Exp Med*. 2018 Feb;18(1):27-35. doi: 10.1007/s10238-017-0461-6.
23. Almeida M, Soares M, Ramalhinho AC, et al. Prognosis of hormone-dependent breast cancer seems to be influenced by KEAP1, NRF2 and GSTM1 genetic polymorphisms. *Mol Biol Rep*. 2019 Jun;46(3):3213-3224. doi: 10.1007/s11033-019-04778-8.



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

Хайтович Е. Д., Ших Е. В.

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

## Аннотация

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

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

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

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

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

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

## Для цитирования:

Хайтович Е. Д., Ших Е. В. Генетические предикторы концентрации морфина: значение полиморфизмов *ABCB1* в паллиативной онкологии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):21–26. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-21-26>. EDN: QHNMRC5.

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

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

Evgeny D. Khaytovich, Evgeniya V. Shikh

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

## Abstract

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

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

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

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

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

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

## For citations:

Khaytovich ED, Shikh EV. Genetic predictors of morphine concentration: *ABCB1* polymorphisms' importance in palliative oncology. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):21–26. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-21-26>. EDN: QHNMRC5.

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

### Введение / Introduction

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

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

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

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

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

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

### Материалы и методы / Materials and methods

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

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

у участников контрольной группы подтверждался записями в медицинской документации.

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

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

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

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

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

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

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

## Результаты / Results

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

Table 1

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

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

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

Таблица 2

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

Table 2

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

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

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

Таблица 3

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

Table 3

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

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

Примечания: <sup>1</sup> — достоверность разницы между CC и CT по критерию Манна–Уитни p ≤ 0,05; <sup>2</sup> — достоверность разницы между CC и TT по критерию Манна–Уитни p ≤ 0,05; <sup>3</sup> — достоверность разницы между CT и TT по критерию Манна–Уитни p ≤ 0,05; \* — не применимо из-за малого количества выборки; χ<sup>2</sup> = 7,848; p = 0,0973.  
Notes: <sup>1</sup> — the Mann–Whitney U test showed that the difference between SS and ST was significant at p ≤ 0.05; <sup>2</sup> — the Mann–Whitney U test showed that the difference between SS and TT was significant at p ≤ 0.05; <sup>3</sup> — the Mann–Whitney U test showed that the difference between ST and TT was significant at p ≤ 0.05; \* — not applicable due to the small sample size; χ<sup>2</sup> = 7.848; p = 0.0973.

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

### Обсуждение / Discussion

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

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

### Заключение / Conclusion

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

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

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

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

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

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

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Authors' participation

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

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

### ABOUT THE AUTHORS

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

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

### Список литературы / References

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

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



# Фармакогенетические аспекты назначения дабигатрана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных после ортопедических операций: клинические случаи

Сычев Д. А.<sup>1</sup>, Шелехова Т. В.<sup>2</sup>, Леванов А. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация

## Аннотация

**Введение.** Эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью, которая частично обусловлена фармакогенетическими факторами.

**Цель.** Оценить влияние полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*, *rs4148738*) и *CES1* (*rs2244613*) на фармакокинетику дабигатрана и клинические исходы у пациентов после ортопедических операций.

**Методы.** В исследование были включены 60 пациентов, получавших дабигатрана этексилат (220 мг/сут) после тотального эндопротезирования коленного сустава. Генотипирование проводили методом ПЦР в реальном времени, концентрацию дабигатрана в плазме определяли методом ВЭЖХ-МС/МС. Оценивали клинические исходы (ВТЭО, кровотечения).

**Результаты.** Генотип *ABCB1 3435TT* был ассоциирован с более высокой концентрацией дабигатрана и повышенным риском кровотечений, в то время как генотип *CES1 rs2244613 CC* коррелировал с более низкой концентрацией и повышенным тромботическим риском. Комбинация генотипов *ABCB1 (CC и TT)* и *CES1 (AA)* продемонстрировала оптимальную эффективность и безопасность. Гетерозиготное носительство всех трёх полиморфизмов имело непредсказуемый эффект. Описан случай тяжелого кровотечения, связанного с лекарственным взаимодействием.

**Вывод.** Полиморфизмы генов *ABCB1* и *CES1* значимо влияют на экспозицию дабигатрана и риск осложнений. Предиктивное генетическое тестирование может способствовать персонализации антикоагулянтной терапии для повышения её безопасности и эффективности у послеоперационных пациентов.

**Ключевые слова:** дабигатран; фармакогенетика; ген *ABCB1*; ген *CES1*; венозные тромбоэмболические осложнения; ортопедическая хирургия; персонализированная медицина; терапевтический лекарственный мониторинг

## Для цитирования:

Сычев Д. А., Шелехова Т. В., Леванов А. Н. Фармакогенетические аспекты назначения дабигатрана для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных после ортопедических операций: клинические случаи. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):27–33. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-27-33>. EDN: MKSMNC.

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

## Pharmacogenetic aspects of dabigatran administration for the prevention of venous thromboembolic complications in patients after orthopedic surgery: clinical cases

Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>, Tatyana V. Shelekhova<sup>2</sup>, Alexander N. Levanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

## Abstract

**Background.** The effectiveness and safety of dabigatran for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis show significant interindividual variability, partially attributed to pharmacogenetic factors.

**Objective.** To evaluate the influence of *ABCB1* (*rs1045642*, *rs4148738*) and *CES1* (*rs2244613*) gene polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and clinical outcomes in patients after orthopedic surgery.

**Methods.** The study included 60 patients who received dabigatran etexilate (220 mg/day) after total knee arthroplasty. Genotyping was performed by real-time PCR, and dabigatran plasma concentrations were measured by HPLC-MS/MS. Clinical outcomes (VTE, bleeding) were monitored.

**Results.** The *ABCB1 3435TT* genotype was associated with higher dabigatran concentrations and an increased bleeding risk, while the *CES1 rs2244613 CC* genotype correlated with lower concentrations and a higher thrombotic risk. A combination of *ABCB1 (CC and TT)* and *CES1 (AA)* genotypes demonstrated optimal efficacy and safety. Heterozygous carriage of all three polymorphisms had an unpredictable effect. A case of severe bleeding due to drug-drug interaction was described.

**Conclusion.** Genetic polymorphisms of *ABCB1* and *CES1* significantly influence dabigatran exposure and the risk of complications. Preemptive genotyping could personalize anticoagulant therapy to improve its safety and efficacy in post-operative patients.

**Keywords:** dabigatran; pharmacogenetics; *ABCB1* gene; *CES1* gene; venous thromboembolism; orthopedic surgery; personalized medicine; drug monitoring

### For citations:

Pharmacogenetic aspects of dabigatran administration for the prevention of venous thromboembolic complications in patients after orthopedic surgery: clinical cases. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(3):27–33. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-3-27-33>. EDN: MKSMNC.

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

### Введение / Introduction

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) остаются одной из основных угроз жизни и здоровью после артропластики крупных суставов нижних конечностей. Ранняя активизация и лекарственная терапия являются обязательными мерами профилактики ВТЭО у данной группы пациентов в послеоперационном периоде. В российских клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ВТЭО применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в течение 5 недель является приоритетным [1]. Основными пероральными антикоагулянтами (ПОАК), которые в настоящее время применяются для лечения ВТЭО, являются ривароксабан, эдоксабан и апиксабан (прямые ингибиторы фактора Ха) и дабигатран (прямой ингибитор тромбина). Из них апиксабан, дабигатран и ривароксабан в настоящее время одобрены в ЕС и США для лечения ВТЭО, а также для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии лёгочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, перенёвших ортопедическую операцию. Эдоксабан в настоящее время одобрен в Японии для профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде и в США для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в нехирургической популяции, также получил положительное заключение Европейского комитета по лекарственным средствам. По сравнению с антагонистами витамина К (ВКА), ПОАК обеспечивают быстрое начало действия, имеют фиксированное дозирование, отсутствие известных пищевых эффектов, меньшее количество лекарственных взаимодействий, отсутствие необходимости в рутинном мониторинге фиксированных доз и короткий период компенсации [2].

При этом тромбин является очевидной мишенью для воздействия антикоагулянтов из-за его роли в качестве конечного эффектора свёртывания крови [3].

При прекращении антикоагулянтной терапии с целью профилактики ВТЭО у пациентов после тотальной артропластики коленного сустава (ТАКС) примерно у 10 % наблюдается рецидив тромбоза в течение года после первого события [4].

ВТЭО являются жизнеугрожающей проблемой после ТАКС. Однако вопрос об оптимальной фармакологической профилактике остаётся спорным. Наилучшим эффективным и доказанным методом профилактики ВТЭО после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов остаётся применение ПОАК. Удобство их применения очевидно как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах.

Использование дабигатрана этексилата значительно сокращает длительность и расходы госпитализации, а удобство приёма препарата обеспечивает хорошую приверженность лечению. Тем не менее эффективность профилактики ВТЭО с использованием ПОАК не всегда составляет 100 % и имеет ряд специфических осложнений. Придаётся важное значение поиску новых фармакогенетических маркеров тромбогенного риска (ТР) и предикторов тромбоемболических осложнений у пациентов с ВТЭО.

К доказанным факторам ТР относятся пожилой возраст, женский пол, различные заболевания и патологические состояния, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, варикозная болезнь, ожирение, сахарный диабет, злокачественные опухоли и другие.

На сегодняшний день актуален персонализированный подход к выбору антикоагулянтного препарата, эффективной и безопасной дозы, так как неадекватные дозы препарата могут привести к развитию осложнений [5]. Одним из методов диагностики состояния коагуляционного гемостаза является тест тромбодинамики, который апробирован на выборках пациентов с различной патологией гемостаза, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Из всех показателей тромбодинамики скорость роста сгустка является наиболее информативным параметром при прогнозировании ВТЭО [7].

### Материалы исследования / Research materials

В исследование были включены 60 пациентов (58 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 37 до 81 года. Информация о пациентах заносилась в обезличенные индивидуальные карты пациентов. Согласно национальным клиническим рекомендациям, всем пациентам после перенесённого оперативного вмешательства тотального эндопротезирования коленного сустава проводилась профилактика ВТЭО дабигатраном этексилатом в дозе 220 мг в сутки в течение 1 месяца.

В качестве иллюстрации фармакогенетического подхода к профилактике ВТЭО с применением лабораторного метода контроля в виде тромбодинамики было отобрано 6 типичных клинических случаев.

Всем пациентам проводилось генотипирование на носительство полиморфного варианта *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR). Пиковая и остаточная плазменные концентрации дабигатрана определялись

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Определение концентрации дабигатрана этексилата всем пациентам проводилось на 5 сутки после оперативного вмешательства (ТАКС). Количественное определение дабигатрана в образцах плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с использованием внутреннего стандарта [8]. В работе использовали масс-спектрометр Agilent 6410 Triple Quadrupole LC/MS. Пробоподготовку образцов проводили осаждением белков плазмы крови. В качестве внутреннего стандарта использовали дейтерированный дабигатран. Для приготовления растворов стандартов дабигатрана и его дейтерированного аналога использовали исходные матричные растворы соединений в смеси: метанола и диметилсульфоксида (в соотношении 9:1). Концентрации дабигатрана и его дейтерированного стандарта в матричных растворах составляли 10 мкг/мл. Содержание дабигатрана в образцах плазмы крови рассчитывали по отношению площади хроматографического пика целевого соединения к площади внутреннего стандарта.

Согласно клиническим рекомендациям, для индивидуального прогнозирования ВТЭО у пациентов была выбрана шкала Каприни (Caprini) являющаяся наиболее валидированной в мире моделью [1, 9–10]. Для прогнозирования риска кровотечений использовалась шкала RIETE из предлагаемых в клинических рекомендациях, как наиболее удобная и соответствующая задачам исследования [1].

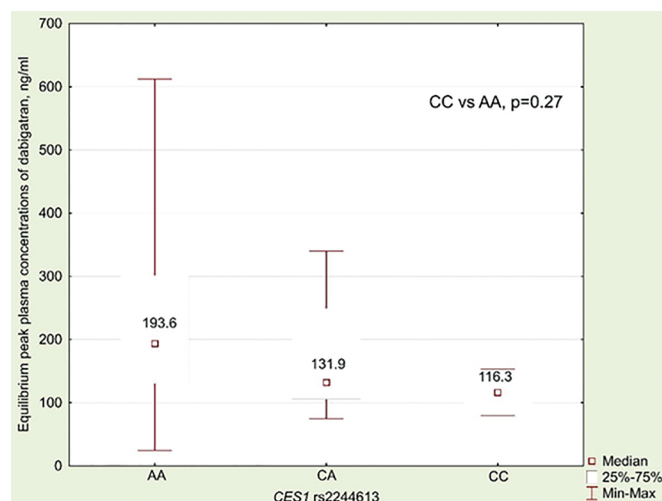
## Описание клинических случаев / Description of clinical cases

### Клинический случай № 1 / Clinical case 1

У женщины 58 лет с высоким риском ВТЭО — 11 баллов по шкале Каприни на 2-е сутки после проведённого ТАКС развился острый окклюзионный ТГВ правой голени, что потребовало проведения комплексного медикаментозного и оперативного лечения. Отмечался высокий риск ТЭЛА. По данным молекулярно-генетического исследования (МГИ) у пациентки был обнаружен генотип *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* и генотип *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* (рис. 1).

### Клинический случай № 2 / Clinical case 2

У пациентки 59 лет (гетерозиготный генотип по *ABCB1* и *CES1*) с высоким риском ВТЭО — 10 баллов по шкале Каприни, по данным теста тромбодинамики отмечена высокая скорость образования сгустка 47,8 мкм/мин. Через 4 недели после ТАКС развился острый тромбоз подколенной вены, что могло быть связано с низкой активностью после операции из-за интенсивного болевого синдрома в контрлатеральном



**Рис. 1.** Ассоциация носительства полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* с  $C_{max}$  ss дабигатрана  
**Fig. 1.** Association of the *rs4148738* polymorphism of the *ABCB1* gene with  $C_{max}$  and ss of dabigatran

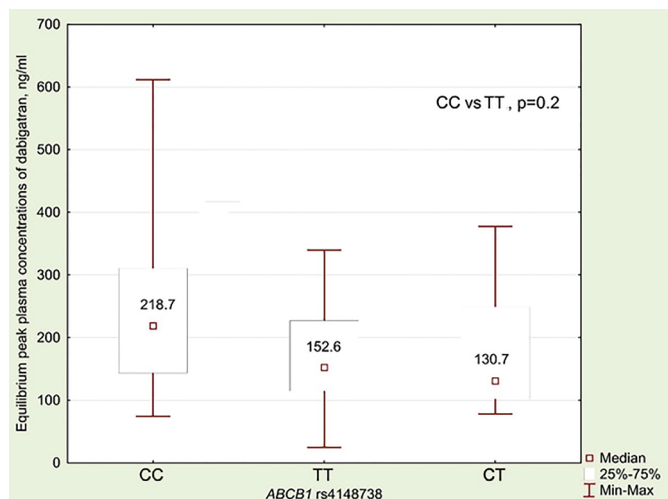
суставе. Пациентке проводилось консервативная тромболитическая терапия согласно клиническим рекомендациям в течение 2 месяцев. По данным контрольного ультразвукового исследования вен нижних конечностей, разрешение путём реканализации тромба — через 2 месяца. На фоне повышенной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) пиковая концентрация дабигатрана у пациентки оказалась ниже среднего уровня, полученного в нашем исследовании.

### Клинический случай № 3 / Clinical case 3

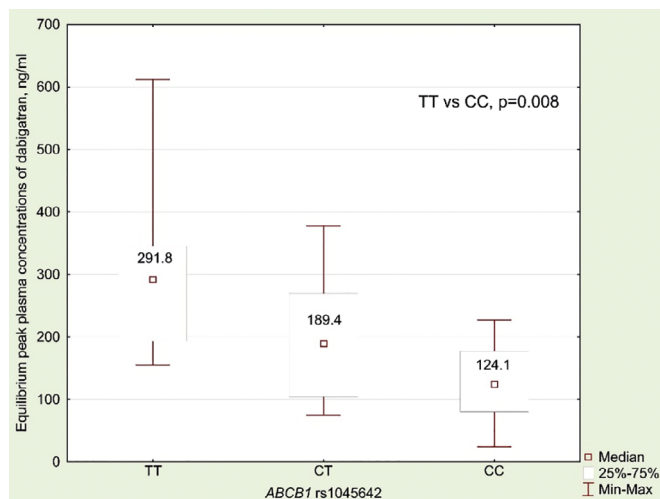
Пациентка 71 года (с генотипом *CC* полиморфизма *rs1045642* и *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*, и генотипом *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*), со сверхвысоким риском тромбозов по шкале Каприни — 13 баллов, и высочайшей скоростью образования сгустка по тесту тромбодинамики — 58,7 мкм/мин. Тем не менее у пациентки не было зарегистрировано тромбозов, малых или больших кровотечений, послеоперационный период прошёл без осложнений. Таким образом, несмотря на индивидуальный очень высокий риск тромбозов, отмечена высокая эффективность дабигатрана — скорость образования сгустка после приёма препарата снизилась до 31,4 мкм/мин (на 46,7 % от первоначальной), по данным коагулограммы, увеличилось разведённое протромбиновое время (ПТВ). Отмечена и высокая безопасность препарата — кровотечения не были зафиксированы (рис. 2).

### Клинический случай № 4 / Clinical case 4

Пациентка 45 лет со сверхвысоким риском тромбозов (12 баллов по шкале Каприни). По данным МГИ — гетерозигота по всем трём рассматриваемым



**Рис. 2.** Ассоциация носительства полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* с  $C_{max}$ , ss дабигатрана  
**Fig. 2.** Association of the *rs4148738* polymorphism of the *ABCB1* gene with  $C_{max}$  and ss dabigatran



**Рис. 3.** Ассоциация носительства полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* с  $C_{max}$ , ss дабигатрана  
**Fig. 3.** Association of *rs1045642* polymorphism of the *ABCB1* gene with  $C_{max}$  and ss of dabigatran

полиморфизмам: *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1*, и *rs2244613* гена *CES1*.

Тем не менее, у пациентки развилась малая гематома, что могло быть связано с технически сложным (более травматичным и длительным) оперативным вмешательством. На наш взгляд, сочетание гетерозиготного носительства по всем трём изученным полиморфизмам является самым непредсказуемым вариантом в плане развития тромбозов и/или кровотечений.

#### Клинический случай № 5 / Clinical case 5

Пациентка 64 лет с генотипом *TT* по полиморфизму *C3435T* гена *ABCB1* в сочетании с генотипом *CC* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*, генотипом *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* имела высокие базовую и пиковую концентрации дабигатрана, что ассоциировано с повышенным риском кровотечений (рис. 3).

#### Клинический случай № 6 / Clinical case 6

У пациентки 61 года была зафиксирована максимальная концентрация дабигатрана — 800 нг/мл. Пациентка получала сопроводительную терапию комбинированным антигипертензивным и гиполипидемическим препаратом (амлодипин + лизиноприл + розувастатин). В данном случае имело место взаимодействие лекарственных средств и дабигатрана. Также однократно пациентка получила инъекцию препарата фондапаринукс (фармакодинамическое взаимодействие). Через 2 суток после операции возникла макрогематурия.

В данном случае потребовалась отмена дабигатрана, введение транексамовой кислоты для купирования кровотечения. На вторые сутки был назначен дабигатран с редуцией дозы 50 % на весь период лечения, в течение наблюдения не было зафиксировано тромбозов и/или кровотечений. Данная пациентка была исключена из исследования и анализа.

#### Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимой зависимости концентрации дабигатрана от пола, возраста, индекса массы тела или функции почек.

В клиническом случае № 1 продемонстрировано, что носительство генотипа *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* ассоциировано с более низкой концентрацией дабигатрана, что повышало риск ВТЭО. По данным теста тромбодинамики отмечена высокая скорость роста сгустка до и после применения дабигатрана. В нашем исследовании в 2018 году выявлена связь между генотипом *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* и более низкой пиковой концентрацией дабигатрана, медиана составила 116,3 нг/мл [11]. Не было получено статистической достоверности ( $p = 0,27$ ) из-за малой выборки пациентов, но позднее, в метаанализе, проведённом в 2020 году продемонстрировано, что частота кровотечений на 26,8 % ниже в группе носителей аллели *C* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* (генотипы *AC* и *CC*), по сравнению с не носителями (генотип *AA*) (OR = 0,732, 95 % ДИ 0,629–0,851;  $p < 0,001$ ; гетерогенность:  $Q = 2,183$ ;  $p = 0,535$ ) среди пациентов, принимавших по показа-

ниям дабигатран. Носительство *rs2244613* достоверно ассоциировано со снижением частоты кровотечений на фоне приёма дабигатрана этексилата [12].

При анализе клинического случая №2 продемонстрировано, что гетерозиготное носительство по полиморфизмам *C3435T* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* в сочетании с нормальной или повышенной СКФ привели к снижению концентрации дабигатрана. По данным теста тромбодинамики, сохранялась высокая скорость образования сгустка до и после приёма дабигатрана. Таким образом, в данном случае необходимо рассматривать увеличение длительности антикоагулянтной терапии.

В клиническом случае №3 продемонстрирован наиболее благоприятный вариант генетического полиморфизма: генотип *CC* полиморфизма *rs1045642* и *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* и генотип *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, при которых, несмотря на первоначально высокий ТР, продемонстрирована высокая эффективность и безопасность дабигатрана. Данный вариант сочетания генетических полиморфизмов рассматривается нами как наиболее благоприятный вариант.

В клиническом случае № 4 представлена пациентка с гетерозиготным носительством по всем трём рассматриваемым полиморфизмам, в данном случае наиболее сложно предсказуемым вариантом по риску тромбозов и кровотечений в прогностическом плане.

В клиническом случае № 5, по нашему мнению, пациентка с генотипом *TT* по полиморфизму *C3435T* гена *ABCB1* в сочетании с генотипом *CC* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*, генотипом *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* имела самый высокий риск развития кровотечений. Отмечена необходимость рассматривать варианты терапии со снижением дозы антикоагулянтов. Для оптимального контроля безопасности необходимо определение концентрации препарата пациентам с данным генотипом.

При анализе клинического случая № 6 выявлено фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств: амлодипина, лизиноприла, розувастатина и дабигатрана. Статины, в том числе розувастатин, являются модуляторами гликопротеина-Р, который кодирует эффлюкс статинов, а их фармакокинетика зависит от полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* [13–15]. Амлодипин является субстратом гликопротеина-Р, и его концентрация также зависит от полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* [16].

Лизиноприл, в свою очередь, является субстратом гликопротеина-Р [17]. Таким образом, взаимодействие лекарственных средств привело к развитию серьёзной нежелательной реакции (НР) — почечного кровотечения.

## Выводы / Conclusions

1. При проведении профилактики ВТЭО пациентам после ортопедических вмешательств важное значение имеют фармакогенетические особенности пациента, влияющие на метаболизм антикоагулянтов.

2. На фармакокинетику дабигатрана влияют полиморфизмы генов, кодирующие гликопротеин-Р и карбоэтилэстеразу: *ABCB1* и *CES1*.

3. Генотип *TT* по полиморфизму *C3435T* гена *ABCB1* ассоциирован с более высокой концентрацией дабигатрана и высоким риском кровотечений.

4. Генотип *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* коррелирует с более низкой концентрацией и повышенным риском тромбозов.

5. Продemonстрировано наиболее благоприятное сочетание полиморфизмов генов: генотип *CC* полиморфизма *rs1045642* и *TT* полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1*; генотип *AA* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*. Наблюдалась высокая эффективность и безопасность дабигатрана, несмотря на неблагоприятные факторы риска тромбозов.

6. Гетерозиготное носительство по всем трём рассматриваемым полиморфизмам *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* — имеет наиболее непредсказуемый эффект риска кровотечения и/или тромбоза.

7. Продemonстрирован случай взаимодействия дабигатрана с иными лекарственными препаратами, приведшего к развитию тяжёлого кровотечения, потребовавшего отмены дабигатрана.

8. Тест тромбодинамики может рассматриваться как перспективный лабораторный тест для диагностики гиперкоагуляции и контроля эффективности терапии дабигатраном.

Таким образом, более широкое внедрение генетического тестирования среди пациентов после ортопедических операций, получающих дабигатран в качестве профилактики ВТЭО, позволит в будущем значительно улучшить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

## 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

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

## 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 work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project 16-15-00227 "Fundamental and exploratory research in priority research areas".

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сычев Дмитрий Алексеевич** — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, 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

**Шелехова Татьяна Владимировна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

**Леванов Александр Николаевич** — ассистент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: lewanowan@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4742-0881>

## ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry A. Sychev** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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

**Tatyana V. Shelekhova** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Hematology, and Clinical Pharmacology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

**Alexander N. Levanov** — assistant at the Department of Occupational Pathology, Hematology, and Clinical Pharmacology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation  
Corresponding autor  
e-mail: lewanowan@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4742-0881>

## Список литературы / References

1. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. *Рекомендации российских экспертов. Флебология*. 2023;17(3):152-296. [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. *Russian Experts Consensus. Flebologiya*. 2023;17(3):152-296. (In Russ.)]. doi: 10.17116/flebo202317031152.
2. Weitz JI. New oral anticoagulants: a view from the laboratory. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S133-6. doi: 10.1002/ajh.23139.
3. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is

susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. 1990 Aug;86(2):385-91. doi: 10.1172/JCI114723.

4. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):761-8. doi: 10.1001/archinte.160.6.761.

5. Lipets EN, Ataullakhanov FI. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J*. 2015 Jan 23;13(1):4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.

6. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):48-54. [Shlyk IF.

Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):48-54. (In Russ.]. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54.

7. Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Парамонов И.В. Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Онкогематология*. 2024;19(3):243-50. [Ignatyev SV, Lyanguzov AV, Paramonov IV. Thrombodynamics test efficacy in predicting thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2024;19(3):243-50. (In Russ.]. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54.

8. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. Biopharmaceutics Contains Nonbinding Recommendations. 2018. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>

9. Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Dis Mon*. 2019 Aug;65(8):249-298. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.12.005.

10. Hayssen H, Cires-Drouet R, Englum B, et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022 Nov;10(6):1401-1409.e7. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.05.003.

11. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, et al. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Jul 25;11:127-137. doi: 10.2147/PGPM.S169277.

12. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., и др. Влияние носительства минорной аллели rs2244613 гена CES1 на профиль без-

опасности дабигатрана этексилата: мета-анализ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):699-705. [Abdullaev SP, Mirzaev KB, Bochkov PO, et al. The CES1 Gene rs2244613 Minor Allele Impact on the Safety Profile of Dabigatran Etexilate: Meta-Analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):699-705. (In Russ.]. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-09.

13. Seelig A. P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *Front Oncol*. 2020 Oct 26;10:576559. doi: 10.3389/fonc.2020.576559.

14. Lalatović N, Ždralević M, Antunović T, Pantović S. Genetic polymorphisms in ABCB1 are correlated with the increased risk of atorvastatin-induced muscle side effects: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023 Oct 19;13(1):17895. doi: 10.1038/s41598-023-44792-2.

15. Zhou Q, Ruan ZR, Yuan H, et al. ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics. *Pharmazie*. 2013 Feb;68(2):129-34.

16. Сычѐв Д.А., Мирзаев К.Б., Атакулова С.Ш., и др. Влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4\*22 (rs35599367) на терапию блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином у больных артериальной гипертензией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018;(1):31-37. [Suhev DA, Mirzaev KB, Atakulova SS, et al. The influence of ABCB1 (rs4148738) and CYP3A4\*22 (rs35599367) gene polymorphisms on therapy with slow calcium channel blocker amlodipine in patients with essential arterial hypertension. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:31-37. (In Russ.]. doi: 10.24411/2588-0527-2018-10006.

17. Elewa SH, Osman MA, Essa EA, Sultan AA. Intestinal absorption pathways of lisinopril: Mechanistic investigations. *Biopharm Drug Dispos*. 2022 Dec;43(6):233-246. doi: 10.1002/bdd.2336.



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

Краснова Н. М.<sup>1,4</sup>, Николаев В. М.<sup>2</sup>, Асекритова А. С.<sup>1,3</sup>, Евдокимова Н. Е.<sup>4</sup>, Татарина О. В.<sup>2,3</sup>, Прокопьев Е. С.<sup>4</sup>, Венгеровский А. И.<sup>5</sup>, Денисенко Н. П.<sup>6</sup>, Сычев Д. А.<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Российская Федерация

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

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

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

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

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

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

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

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

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

## Для цитирования:

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

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

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

Krasnova NM<sup>1,4</sup>, Nikolaev VM<sup>2</sup>, Asekritova AS<sup>1,3</sup>, Evdokimova NE<sup>4</sup>, Tatarinova OV<sup>2,3</sup>, Prokopyev ES<sup>4</sup>, Vengerovsky AI<sup>5</sup>, Denisenko NP<sup>6</sup>, Sychev DA<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup> Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russian Federation

<sup>4</sup> E.N. Andreev Scientific and Practical Center "Phthiatriy", Yakutsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Abstract

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

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

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

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

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

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

## For citations:

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

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

## Введение / Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Методы / Methods

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

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

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

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

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

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

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

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

Table 1

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

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

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

### Результаты / Results

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изоферментов *CYP* между объединённой группой сибирских популяций и объединёнными евразийцами.

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

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

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

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

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

Таблица 2

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

Table 2

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

Ген/Полиморфизм (rsID) Gene/Polymorphism (rsID)	Данные Data	Якуты Yakuts (n = 171)	p	Русские Russians (n = 84)	p	Восточные азиаты* East Asians* (n = 504)	p	Европейцы* Europeans* (n = 503)	p
<i>CYP3A4*22</i> (rs35599367)	Аллели Alleles (C/T)	C:340, T:2	0,006	C:168, T:0	NaN	C:1008, T:0	NaN	C:957, T:49	0,052
	Генотипы Genotypes	CC:169		CC: 84		CC:504		CC:454	
		CT:2		CT:0		CT:0		CT:48	
		TT:0		TT:0		TT:0		TT:1	
<i>CYP3A5*3</i> (rs776746)	Аллели Alleles (A/G)	A:26, G:316	1,213	A:17, G:151	0,028	A:289, G:719	0,097	A:57, G:949	0,103
	Генотипы Genotypes	AA:2		AA:1		AA:40		AA:2	
		AG:22		AG:15		AG:209		AG: 53	
		GG:147		GG:68		GG:255		GG:448	

Примечания: \* данные по популяциям восточных азиатов и европейцев получены из общедоступной базы – 1000 Genomes Project; NaN – вычислить соответствие равновесию Харди–Вайнберга не представляется возможным ввиду отсутствия полиморфизма в выборке по данному локусу.  
 Notes: \* Data on East Asian and European populations were obtained from the publicly available database – 1000 Genomes Project; NaN – Hardy-Weinberg equilibrium calculation is not possible due to the absence of polymorphism in the sample at this locus.

Таблица 3

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

Table 3

Comparative analysis of *CYP3A4\*22* polymorphism allele and genotype distribution in the studied populations

Параметр Parameter	Аллели, % Alleles, %		Генотипы, % Genotypes, %		
	С	Т	СС	СТ	ТТ
Русские Russians (n = 84)	100,0	0,000	100,0	0,000	0,000
Европейцы Europeans (n = 503)	95,13	4,870	90,26	9,540	0,20
$\chi^2$	0,984		0,986	8,714	0,167
p	0,321		0,320	0,003	0,682
Якуты Yakuts (n = 171)	99,42	0,58	98,83	1,170	0,000
Восточные азиаты East Asians (n = 504)	100,0	0,000	100,0	0,000	0,000
$\chi^2$	5,899		5,903	5,903	5,903
p	0,015		0,015	0,015	0,015
* $\chi^2$	0,984		0,986	0,986	0,986
* p	0,321		0,320	0,320	0,320

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

Таблица 4

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

Table 4

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

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

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

Таблица 5

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

Table 5

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

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

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

### Обсуждение / Discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Заключение / Conclusion

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

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

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

### **Ограничения исследования / Study limitation**

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

### **Выводы / Conclusions**

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

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

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

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

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

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

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

### **ADDITIONAL INFORMATION**

#### **Conflict of interests**

Authors declare no conflict of interest.

#### **Authors' contributions**

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

### Информированное согласие на публикацию

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

### Informed consent to publication

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

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

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

### ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Список литературы / References

1. Salari N, Kanjoori AH, Hosseinian-Far A, et al. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023 May 25;12(1):57. doi: 10.1186/s40249-023-01107-x.
2. Nguyen TV, Cao TB, Akkerman OW, et al. Bedaquiline as part of combination therapy in adults with pulmonary multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Aug;9(8):1025-37. doi: 10.1080/17512433.2016.1200462.
3. Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолонов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(3):41-47. [Kudlay DA. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(3):41-47. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-4710.14341/probl20135943-10.
4. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024. [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ.)].
5. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 17;21(1):970. doi: 10.1186/s12879-021-06666-8.
6. Starshinova A, Dovgalyk I, Belyaeva E, et al. Efficacy of Tuberculosis Treatment in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis with the Use of Bedaquiline: The Experience of the Russian Federation. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov 14;11(11):1622. doi: 10.3390/antibiotics11111622.
7. Ur Rehman O, Fatima E, Ali A, et al. Efficacy and safety of bedaquiline containing regimens in patients of drug-resistant tuberculosis: An updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2023 Dec 1;34:100405. doi: 10.1016/j.jctube.2023.100405.
8. Mallick JS, Nair P, Abbew ET, et al. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 Mar 29;4(2):dlac029. doi: 10.1093/jacamr/dlac029.
9. Алгазина В.В., Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Частота встречаемости устойчивости M. tuberculosis к линезолиду и бедыквилину у пациентов за период 2011–2022 гг. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2024;12(3):20–25. [Algazina V.V., Smir-

nova T.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. The incidence of M. tuberculosis resistance to linezolid and bedaquiline in patients for the period 2011–2022. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2024;12(3):20–25. (In Russ.)]. doi: 10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25

10. Shaw ES, Stoker NG, Potter JL, et al. Bedaquiline: what might the future hold? *Lancet Microbe*. 2024 Dec;5(12):100909. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00149-6.

11. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al; Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):383–394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.

12. Тюлькова Т.Е., Ткачук А.П., Акмалова К.А., и др. Генетический полиморфизм, влияющий на метаболизм противотуберкулезных препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):37–45. Doi: 10.37489/2588-0527-2024-2-37-45. EDN: FMIQSQ [Tyulkova T.E., Tkachuk A.P., Akmalova K.A., et al. Genetic polymorphisms affect the metabolism of antituberculosis drugs. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2024;(2):37–45. (In Russ.)].

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

14. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;2:4–11. [Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, Smirnov VV. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):4–11. (In Russ.)].

15. Wrighton SA, Schuetz EG, Thummel KE, et al. The human CYP3A subfamily: practical considerations. *Drug Metab Rev*. 2000 Aug-Nov;32(3–4):339–61. doi: 10.1081/dmr-100102338.

16. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*. 2002 Dec;3(6):561–97. doi: 10.2174/1389200023337054.

17. Ивашенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., и др. Влияние полиморфизмов генов CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 на профиль безопасности феназепам при синдроме отмены алкоголя. *Вест-*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

