

# Фармакогенетика и Фармакогеномика



**№ 4, 2025**



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



Фармакогенетика  
Фармакогеномика



Издательство  
**ОКИ**

**№ 4, 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА**

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

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

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

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

**Смирнова Людмила Борисовна** — корректор

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

**Подписано в печать** 25.12.2025 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.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Повышение качества российских фармакогенетических исследований через внедрение международных стандартов: роль руководства STROPS  
*Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Надеяева И. И., Котенко К. В.* ..... 3

**ФАРМАКОТРАНСКРИПТОМИКА**

Перспективы фармакогенетики в понимании эффектов противосудорожных препаратов и поиске новых классов противосудорожных препаратов  
*Шнайдер Н. А., Бадер В. В., Насырова Р. Ф.* ..... 10

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Генная терапия в борьбе с возрастной макулярной дегенерацией: новые перспективы восстановления зрения  
*Моштова Л. К., Сошина М. М.* ..... 18

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя  
*Иванова Д. А., Юровская Е. И., Галкина К. Ю.* ..... 29

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА**

Эффективность пропранолола у пациентов с циррозом печени и разными генотипами по полиморфному маркеру CYP2D6\*4: серия случаев  
*Сычев Д. А., Парусов А. И., Лоранская И. Д.* ..... 36

Клинический случай геморрагического осложнения на фоне антикоагулянтной терапии: роль фармакогенетического тестирования  
*Сизова О. И., Моисеева Е. А., Черняева М. С.* ..... 44

**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

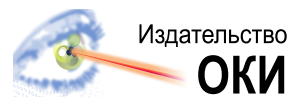
**WEB-порталы**

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

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



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



№ 4, 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

**Shnyder 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** 25.12.2025.

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 № ФС77-80350. 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.

#### Sites

www.Pharmacokinetics.ru

www.ClinVest.ru

www.Patient-Oriented.ru

www.Pharmacogenetics-

Pharmacogenomics.ru

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.myRWD.ru

#### Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Good Clinical Practice

Patient-Oriented Medicine and Pharmacy

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

Antibiotics and Chemotherapy

Real-World Data & Evidence

#### WEB-portals

www.HealthEconomics.ru

www.ФармакоГенетика.рф

Center for Pharmacoeconomics Research

Society of Pharmacogenetics, Pharmacokinetics

and Personalized Therapy

## CONTENTS

### PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Improving the quality of Russian pharmacogenetic research through the implementation of international standards: the role of the STROPS guideline  
*Sychev DA, Mirzaev KB, Nadelyaeva II, Kotenko KV* ..... 3

### PHARMACOTRANSCRIPTOMICS

Prospects of pharmacotranscriptomics in understanding the effects of antiepileptic drugs and searching for new classes of antiepileptic drugs  
*Shnyder NA, Bader VV, Nasyrova RF* ..... 10

### NEW TECHNOLOGIES

Gene therapy for age-related macular degeneration: new prospects for vision restoration  
*Moshetova LK, Soshina MM* ..... 18

### PHARMACOGENETICS STUDY

Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis  
*Ivanova DA, Yurovskaya EI, Galkina KYu* ..... 29

### CLINICAL PHARMACOGENETICS

Propranolol efficacy in patients with liver cirrhosis and different polymorphic marker CYP2D6\*4 genotypes  
*Sychev DA, Parusov AI, Loranskaya ID* ..... 36

A clinical case of hemorrhagic complication during anticoagulant therapy: the role of pharmacogenetic testing  
*Sizova OI, Moiseeva EA, Cherniaeva MS* ..... 44



# Повышение качества российских фармакогенетических исследований через внедрение международных стандартов: роль руководства STROPS

Сычев Д. А.<sup>1,2</sup>, Мирзаев К. Б.<sup>1,2</sup>, Наделяева И. И.<sup>1</sup>, Котенко К. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

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

## Аннотация

Статья посвящена вопросам повышения качества российских фармакогенетических исследований путём внедрения международного руководства по отчётности STROPS (STrengthening the Reporting Of Pharmacogenetic Studies). В контексте активного внедрения фармакогенетических технологий в клиническую практику в России, авторы подчёркивают необходимость обеспечения прозрачности, воспроизводимости и правовой корректности публикуемых фармакогенетических исследований, как доказательной базы фармакогенетики. Предложен адаптированный чек-лист на основе STROPS, учитывающий российские нормативно-правовые особенности, включая требования к этической экспертизе, методам генотипирования и ограничениям передачи генетических данных. Журнал «Фармакогенетика и Фармакогеномика» планирует внедрить данные стандарты в практику рецензирования с 2026 года. Внедрение STROPS рассматривается как ключевой шаг для укрепления научной строгости и международного признания российских исследований в области фармакогенетики.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; фармакогеномика; STROPS; качество исследований; стандарты отчётности; персонализированная медицина; генетические данные

## Для цитирования:

Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Наделяева И. И., Котенко К. В. Повышение качества российских фармакогенетических исследований через внедрение международных стандартов: роль руководства STROPS. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):3–9. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-3-9>. EDN: DBPOFO.

**Поступила:** 15.10.2025. **В доработанном виде:** 17.11.2025. **Принята к печати:** 20.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

## Improving the quality of Russian pharmacogenetic research through the implementation of international standards: the role of the STROPS guide

Dmitry A. Sychev<sup>1,2</sup>, Karin B. Mirzaev<sup>1,2</sup>, Irina I. Nadelyaeva<sup>1</sup>, Konstantin V. Kotenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy" of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

## Abstract

This article addresses the improvement of the quality of Russian pharmacogenetic studies through the adoption of the international reporting guideline STROPS (STrengthening the Reporting Of Pharmacogenetic Studies). In the context of the active implementation of pharmacogenetic technologies in clinical practice in Russia, the authors emphasize the need to ensure transparency, reproducibility and legal correctness of published pharmacogenetic studies as an evidence base for pharmacogenetics. We propose an adapted STROPS-based checklist tailored to Russian regulatory requirements, including ethical approval, genotyping methods, and restrictions on genetic data transfer. The Russian journal "Pharmacogenetics and Pharmacogenomics" plans to implement these standards in its review process starting in 2026. We believe the adoption of STROPS represents a crucial step toward enhancing scientific rigor and international recognition of Russian pharmacogenetic research.

**Keywords:** pharmacogenetics; pharmacogenomics; STROPS; research quality; reporting standards; personalized medicine; genetic data

## For citations:

Sychev DA, Mirzaev KB, Nadelyaeva II, Kotenko KV. Improving the quality of Russian pharmacogenetic research through the implementation of international standards: the role of the STROPS guideline. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):3–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-3-9>. EDN: DBPOFO.

**Received:** 15.10.2025. **Revision received:** 17.11.2025. **Accepted:** 20.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## **Введение / Introduction**

Фармакогенетика и фармакогеномика стали неотъемлемой частью персонализированной медицины, позволяя оптимизировать терапию на основе генетических особенностей пациента. Однако ценность таких фармакогенетических исследований напрямую зависит от качества их проведения и, что не менее важно, — от полноты и прозрачности их описания в публикациях. В международной практике для обеспечения высокого уровня подобных публикаций, как основы доказательной базы для внедрения фармакогенетики в клиническую практику, используются специализированные руководства, такие как STROPS (STrengthening the Reporting Of Pharmacogenetic Studies) [1].

В России интерес к фармакогенетике растёт, как и количество публикаций в этой области. Однако до сих пор многие исследования страдают от недостаточной детализации методов, неполного описания генетических данных, отсутствия информации о качестве генотипирования, а также отсутствия знаний об этических и правовых аспектах работы с генетической информацией участников исследований. В свете предстоящих изменений в законодательстве РФ, направленных на усиление контроля за обращением генетических данных (Федеральный закон № 86-ФЗ), проблема корректного и полного описания фармакогенетических исследований становится особенно актуальной [2]. Новые правовые нормы требуют чёткого регламентирования сбора, хранения, обработки и передачи фармакогенетической информации, что должно находить отражение и в научных публикациях.

Цель данной статьи — познакомить российских исследователей с руководством STROPS, объяснить его значение для повышения качества публикаций, а также предложить адаптированные критерии, которые могут быть использованы при принятии решения о публикации результатов фармакогенетических исследований, в том числе учётом российских правовых норм.

### **Что такое STROPS и зачем он нужен? / What is STROPS and why do we need it?**

STROPS — это расширение известных руководств STROBE (для наблюдательных исследований) и STREGA (для генетических ассоциативных исследований), специально разработанное для фармакогенетических исследований [3, 4]. Оно содержит 54 пункта, охватывающих все части исследования: от обоснования и дизайна до интерпретации результатов и этических аспектов [1].

Внедрение STROPS позволяет:

- повысить прозрачность и воспроизводимость фармакогенетических исследований;
- уменьшить риск «селективной» отчётности (когда публикуются только «положительные» результаты);

- обеспечить сравнимость данных между разными исследованиями;

- усилить доверие к результатам со стороны научного сообщества, регуляторов и клиницистов;

- облегчить интеграцию данных в международные базы (такие как ClinPGx, ранее называлась PharmGKB), метаанализы и систематические обзоры.

Для российских учёных следование STROPS — это не только шаг к улучшению качества публикаций, но и возможность повысить их «видимость» и цитируемость в международном пространстве.

Адаптированные критерии STROPS для российских исследователей с учётом законодательных изменений. На основе руководства STROPS и с учётом специфики российского законодательства (в частности, проекта изменений в Федеральный закон № 86-ФЗ) предлагаются ключевые пункты, на которые следует обращать особое внимание при подготовке публикаций (см. таблицу).

**Рекомендации для авторов, публикующихся в журнале «Фармакогенетика и Фармакогеномика».**

Начиная с 2026 года, журнал «Фармакогенетика и Фармакогеномика» вводит в качестве рекомендованного стандарта отчетности руководство STROPS в адаптированной для РФ версии. При подаче рукописей авторам будет предложено заполнить чек-лист соответствия ключевым пунктам STROPS, уделяя особое внимание разделам, связанным с:

1. Этическим одобрением и информированным согласием.

2. Методам генотипирования и контролю качества.

3. Правовым аспектам обращения с генетическими данными, особенно в части популяционных исследований и возможной передачи данных.

Редакция журнала будет оказывать консультативную поддержку авторам по вопросам применения данных стандартов.

## **Заключение / Conclusion**

Таким образом, внедрение стандартов публикаций фармакогенетических исследований STROPS в российскую исследовательскую практику — это не формальность, а необходимое условие для повышения научной строгости, правовой корректности и международного признания отечественных фармакогенетических исследований. Предстоящие изменения в законодательстве РФ создают новые рамки для работы с генетическими данными, делая прозрачность методологии и соблюдение этико-правовых норм не просто доброй волей исследователя, а обязательным требованием. Руководство STROPS, адаптированное с учётом российской специфики, может стать практическим инструментом, помогающим учёным не только улучшить качество публикаций, но и заблаговременно выстраивать исследования в соответствии с правовым полем.

Чек-лист для оценки соответствия публикации результатов фармакогенетического исследования на основе руководства STROPS

Table

**Checklist for assessing the appropriateness of publication of pharmacogenetic study results based on the STROPS guidelines**

Раздел публикации	Критерии соответствия	Комментарий	Соответствует: да / нет / не применимо
Аннотация / абстракт	Структурированное резюме	Выделены разделы: актуальность, цель исследования, материалы и методы, результаты, выводы / заключение	
	В разделе результаты указана «величина» эффекта фармакогенетики	Указаны: отношение шансов / отношение рисков, доверительные интервалы, вероятность	
	Ключевые слова	Включая ключевые слова: фармакогенетика и/или фармакогеномика	
Актуальность	Проведён анализ ранее опубликованных результатов фармакогенетических исследований (по заболеванию, по лекарственному препарату или группе лекарственных препаратов) с указанием ключевых слов для поиска	Проведён поиск по международным базам (например, PubMed и другие)	
		Проведён поиск отечественных исследований по российским базам (например, eLibrary.ru и другие)	
	Обоснован выбор генов и полиморфизмов кандидатов, которые изучаются в исследовании	Приведены ссылки на «функциональные» исследования, объясняющие возможную роль продукта гена в фармакокинетике или фармакодинамике препарата. Даны ссылки на исследования частот встречаемости изучаемых полиморфизмов, в т. ч. российской популяции (если имеются данные в различных этнических группах РФ)	
	Сформулирована цель исследования	В цели должна быть указана популяция, генетические варианты, лекарственные препараты и исходы	
Материалы и методы	Указан тип и дизайн исследования (когортное, «случай-контроль» и т. д.)	В т. ч. указано что исследование «ассоциативное» или проспективное («клиническая валидация» <sup>1</sup> алгоритма / модели персонализации фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования)	
	Описан дизайн исследования с указанием метода формирования групп пациентов <sup>2</sup>	Указан метод формирования групп пациентов	
		Указаны исходы (в т. ч. измеримые критерии эффективности и безопасности)	
	Осуществлён расчёт предполагаемого объёма выборки	Указан метод расчёта предполагаемого объёма выборки пациентов	
	Указана медицинская организация или клиническое подразделение, на базе которой осуществлялся набор пациентов	Если пациенты набирались на базе медицинской организации — партнёре исследовательского центра, то указать наличие действующего соглашения	
Описаны критерии включения / не включения пациентов в исследование	Верификация нозологии должно осуществляться в соответствии с актуальными российскими клиническими рекомендациями, опубликованными в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава [ <a href="https://cr.minzdrav.gov.ru">https://cr.minzdrav.gov.ru</a> ]		

<sup>1</sup> Ассоциативное фармакогенетическое исследование — это научное исследование, в котором изучаются связи между специфическими генетическими вариантами (генотипами) и индивидуальной реакцией организма (эффективностью и безопасностью) на лекарственные препараты.

<sup>2</sup> Рекомендуется использовать дизайны фармакогенетических исследований, описанных в статье Сычева Д.А. и соавт. (2018 г.) [5].

Раздел публикации	Критерии соответствия	Комментарий	Соответствует: да / нет / не применимо
	Приведены клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование	Рекомендуется представить в виде таблицы, включая сведения о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей лекарственной терапии	
	Указана информация о самоидентификации участников исследования в отношении расовой и этнической принадлежности	Необходимо привести метод верификации расовой и этнической принадлежности (например, двойная самоидентификация)	
Материалы и методы	Указана информация об отсутствии или наличии родственных связей между участниками исследования	Учитывается первая и вторая степень родства	
	Дана информация обо всех применяемых лекарственных препаратах и их режимах дозирования	Применение лекарственных препаратов соответствует инструкциям по медицинскому применению из государственного реестра лекарственных средств ГРЛС <sup>3</sup>	
		Применение лекарственных препаратов соответствует актуальным клиническим рекомендациям, опубликованным в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава [ <a href="https://cr.minzdrav.gov.ru">https://cr.minzdrav.gov.ru</a> ]	
		Указаны методы контроля приверженности пациентов применению лекарственных препаратов (если применялись)	
	Дан алгоритм персонализации фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования	Применимо для проспективных исследований («клиническая валидация» алгоритма / модели персонализации фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования)	
	Указаны изучаемые генетические варианты <sup>4</sup>	Генетические варианты указаны по номерам rs	
		Указано, какие аллельные варианты «минорные», а какие «дикие»	
	Генетические исследования	Описаны методы забора биоматериала, условия хранения и выделения ДНК	
		Описан метод ПЦР или секвенирование, оборудование, реактивы	
		Указан метод контроля качества генетических исследований	
Указана лаборатория, в которой проводилось исследование			
Статистическая обработка	Следует отражать использование поправок на множественные сравнения и описание биоинформатической обработки (при применении секвенирования)		

<sup>3</sup> В случае применения препарата вне инструкции («off-label») должны быть соответствующие комментарии или отнесение данного факта к критериям не включения.

<sup>4</sup> Рекомендуется использовать стандартную номенклатуру, в т. ч. «звёздчатую» систему, используя PharmVar.

Окончание табл.

Раздел публикации	Критерии соответствия	Комментарий	Соответствует: да / нет / не применимо
Этическая экспертиза и правовые аспекты	Указать информацию о подписании участниками исследования или законными представителями информированного согласия	При проведении исследований у несовершеннолетних пациентов старше 15 лет необходимо подписывать информированное согласие у пациента и его законного представителя	
	Указать дату проведения, номер протокола ЛЭК, выдавшего одобрение	В протоколе должно быть отражено одобрение ЛЭК на сбор и использование генетических данных	
	В случае использования биоматериалов из коллекции биобанка, указать наличие широкого согласия на использование <sup>5</sup>		
	Указать что генетические данные и биоматериал не передаются за пределы РФ	За исключением случаев, предусмотренных законодательством, что должно быть указано	
	Исследование зарегистрировано на Единой фармакогеномной платформе <sup>6</sup>	Необходимо указать регистрационный номер исследования	
Результаты	Распределение выявленных генотипов проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (Hardy-Weinberg equilibrium)	В случае отклонения необходимо объяснить отклонения	
	Представлены ограничения исследования	Указать возможные источники смещения, в т.ч. недостаточную мощность	
Финансирование	Представлены источники финансирования всего исследования или частей исследования	Необходимо указать источник финансирования и роль спонсора в формировании дизайна, сборе данных, анализе и публикации (при наличии такой роли)	
	Указать наличие / отсутствие конфликта интересов		
Обсуждение	Представлено обсуждение в сравнении с аналогичными зарубежными и отечественными исследованиями, перспективы дальнейших исследования и практическая значимость результатов		

Журнал «Фармакогенетика и Фармакогеномика» готов стать платформой для внедрения этих стандартов и способствовать формированию в России культуры

высококачественной, воспроизводимой и этически ответственной фармакогенетической науки.

<sup>5</sup> Широкое согласие — согласие участника / пациента на неоднократное использование персональных данных и биоматериалов в разных исследованиях при соблюдении условий конфиденциальности.

<sup>6</sup> В настоящее время разрабатывается функционал Реестра отечественных фармакогенетических исследований на Единой фармакогеномной платформе, разрабатываемого в ЦГИМУ «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» РНЦХ им. Б.В. Петровского Минобрнауки России.

**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**

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

**ADDITIONAL INFORMATION**

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interest.

**Authors' participation**

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

**Funding**

This work was not supported by sponsorship.

---

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

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

**Мирзаев Карин Бадавиевич** — д. м. н., доцент, заместитель руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация  
e-mail: karin05doc@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-9307-4994  
РИНЦ SPIN-код: 8308-7599

**Наделяева Ирина Ивановна** — начальник отдела исследований и разработок Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация  
e-mail: nadelyaeva@med.ru  
ORCID ID: 0000-0002-5778-8260  
РИНЦ SPIN-код: 7259-8262

**ABOUT THE AUTHORS**

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

**Karin B. Mirzaev** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Head of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy" of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; Professor 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: karin05doc@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-9307-4994  
RSCI SPIN code: 8308-7599

**Irina I. Nadelyaeva** — Head of Research and Development Research Department of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy" of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation  
e-mail: nadelyaeva@med.ru  
ORCID ID: 0000-0002-5778-8260  
RSCI SPIN code: 7259-8262

**Котенко Константин Валентинович** — д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация  
e-mail: nracs@med.ru  
ORCID ID: 0000-0002-6147-5574  
РИНЦ SPIN-код: 5993-3323

**Konstantin V. Kotenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation  
e-mail: nracs@med.ru  
ORCID ID: 0000-0002-6147-5574  
RSCI SPIN code: 5993-3323

### Список литературы / References

1. Chaplin M, Kirkham JJ, Dwan K, et al. Strengthening the Reporting Of Pharmacogenetic Studies: Development of the STROPS guideline. *PLoS Med.* 2020 Sep 21;17(9):e1003344. doi: 10.1371/journal.pmed.1003344.

2. Законопроект № 1069497-8 О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности». (в части обеспечения сохранности и защиты генетических данных человека, а также создания механизмов контроля за обращением таких генетических данных). URL: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/1069497-8> [Bill No. 1069497-8 On Amendments to the Federal Law «On State Regulation in the Field of Genetic Engineering Activities» (regarding ensuring the safety and protection of human genetic data, as well as the creation of mechanisms to control the circulation of such genetic data). (In Russ.)].

3. Jorgensen AL, Williamson PR. Methodological quality of pharmacogenetic studies: issues of concern. *Stat Med.* 2008 Dec 30;27(30):6547-69. doi: 10.1002/sim.3420.

4. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008 Apr;61(4):344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.

5. Сычев Д.А., Ивашенко Д.В., Мирзаев К.Б. Методология проведения клинических исследований в области персонализированной медицины: фокус на фармакогенетику. *Вестник Росздравнадзора.* 2018;2:40-47. [Sychev D.A., Ivaschenko D.V., Mirzaev K.B. Methodology of conducting clinical trials in the field of personalized medicine: focus on pharmacogenetics. *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2018;2:40-47 (In Russ.)].



# Перспективы фармакотранскриптомики в понимании эффектов противоэпилептических препаратов и поиске новых классов противоэпилептических препаратов

**Шнайдер Н. А.<sup>1,2</sup>, Бадер В. В.<sup>1,3</sup>, Насырова Р. Ф.<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация

<sup>3</sup> СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Российская Федерация

## Аннотация

Фармакотранскриптомика — это один из важных «пазлов» мультиомического подхода к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС), наряду с фармакометаболомикой и фармакогеномикой. Фармакотранскриптомика помогает понять, как изменяется экспрессия генов (транскриптом) пациента в ответ на воздействие ЛС (дозу, длительность приёма, и т. д.), особенно при их длительном приёме. Этим объясняется интерес исследователей к фармакотранскриптомике противоэпилептических препаратов (ПЭП), поскольку до 60-70 % людей, страдающих эпилепсией, получают ПЭП пожизненно. С одной стороны, этот «пазл» фармакомultiомики может помочь понять механизмы действия ПЭП, предсказать реакцию на них и определить потенциальные лекарственные мишени или биомаркеры (например, микроРНК). С другой стороны, несомненны перспективы фармакотранскриптомики в поиске потенциально новых классов ПЭП.

**Ключевые слова:** персонализированная неврология; мультиомика; транскриптомика; фармакотранскриптомика; противоэпилептические препараты; эффективность; безопасность; биомаркеры; микроРНК

## Для цитирования:

Шнайдер Н. А., Бадер В. В., Насырова Р. Ф. Перспективы фармакотранскриптомики в понимании эффектов противоэпилептических препаратов и поиске новых классов противоэпилептических препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):10–17. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-10-17>. EDN: FYBPPD.

**Поступила:** 08.08.2025. **В доработанном виде:** 18.09.2025. **Принята к печати:** 10.10.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

## Prospects of pharmacotranscriptomics in understanding the effects of antiepileptic drugs and searching for new classes of antiepileptic drugs

Natalia A. Shnyder<sup>1,2</sup>, Violetta V. Bader<sup>1,3</sup>, Regina F. Nasyrova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>3</sup> City Psychiatric Hospital No. 6 (hospital with dispensary), Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Tula State University, Tula, Russian Federation

## Abstract

Pharmacotranscriptomics is one of the important components of the multiomics approach to evaluating the efficacy and safety of drugs, along with pharmacometabolomics and pharmacogenomics. Pharmacotranscriptomics helps to understand how a patient's gene expression (transcriptome) changes in response to drug exposure (dose, duration of administration, etc.), especially during long-term use. This explains the researchers' interest in the pharmacotranscriptomics of antiepileptic drugs (AEDs), since lifelong AED therapy is required for up to 60-70% of people with epilepsy. This component of pharmacomultiomics can help in understanding the mechanisms of action of antiepileptic drugs, predicting treatment response, and identifying potential drug targets or biomarkers (for example, microRNAs). On the other hand, the prospects of pharmacotranscriptomics in the search for potentially new classes of AEDs are undeniable.

**Keywords:** personalized neurology; multiomics; transcriptomics; pharmacotranscriptomics; antiepileptic drugs; efficacy; safety; biomarkers; microRNAs

**For citations:**

Shnayder NA, Bader VV, Nasyrova RF. Prospects of pharmacotranscriptomics in understanding the effects of antiepileptic drugs and searching for new classes of antiepileptic drugs. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):10–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-10-17>. EDN: FYBPPD.

**Received:** 08.08.2025. **Revision received:** 18.09.2025. **Accepted:** 10.10.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Эпилепсия является генетически и клинически неоднородным распространённым социально значимым заболеванием, поражающим все возрастные группы населения. Эпилепсией страдают около 1–2 % населения в мире [1]. Оно характеризуется повторяющимися неспровоцированными приступами, вызванными дисбалансом между возбуждением и торможением в нейронных цепях. Это заболевание требует длительного приёма противоэпилептических препаратов (ПЭП), в ряде случаев пожизненного [1]. Длительный приём ПЭП, высокие дозы ПЭП, политерапия ПЭП ассоциированы с высоким риском развития нежелательных реакций (НР), включая тератогенность [2], нейротоксичность [3], кардиотоксичность [4], метаболический синдром [5, 6] и др., а также с развитием терапевтической резистентности с неэффективным контролем эпилептических приступов у значительной части пациентов. Фармакометабомика (терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ПЭП, газожидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ГЖХ-МС) активных метаболитов ПЭП) и фармакогеномика (фармакогенетическое тестирования нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и транспорта ПЭП) активно развиваются и относятся к приоритетным направлениям персонализированной неврологии [7]. Несмотря на растущий интерес исследователей к взаимосвязи между эпигенетическими биомаркерами и эффективностью или безопасностью фармакотерапии эпилепсии, влияющими на риск развития ПЭП-индуцированных НР, подходы, основанные на фармакотранскриптомике [8], пока находятся в зачаточном состоянии и в реальной клинической практике эпилептолога не применяются. Успех мультиомического подхода (фармакометабомики, фармакогеномики и фармакотранскриптомики) к фармакотерапии эпилепсии во многом будет зависеть от критериев, используемых для отбора методов исследования ПЭП и их активных метаболитов в биологических жидкостях (плазма, сыворотка, слюна, моча, волосы), фармакогенетических панелей для идентификации полиморфизмов (вариантов) генов-кандидатов, кодирующих пути метаболизма и транспорта ПЭП, а также эпигенетических биомаркеров (в первую очередь, микроРНК, влияющих на изменение экспрессии генов (транскриптом) пациента в ответ на воздействие ПЭП (дозу, длительность приёма, и т. д.), особенно при их длительном приёме. Выявление перспективных эпи-

генетических биомаркеров повысит шансы на успех в исследованиях ассоциаций на основе микроРНК, а также в перспективе позволит разработать новый класс лекарственных средств (ЛС) для пациентов с терапевтически резистентной эпилепсией.

### Фармакотранскриптомика и эпигенетические биомаркеры противоэпилептических препаратов / Pharmacotranscriptomics and epigenetic biomarkers of antiepileptic drugs

Фармакотранскриптомика — это новая область исследований, которая только начала развиваться и обещает помочь в поиске мишеней, определении эпигенетических биомаркеров и оценке эффективности ПЭП [9], выходящей за рамки фармакогеномики и фармакометабомики [10]. К основным направлениям исследований в области фармакотранскриптомики ПЭП можно отнести следующие:

1) определение механизмов действия ПЭП:

— секвенирование РНК (RNA-seq2) для анализа всего транскриптома (всех молекул РНК) в клетках или тканях, подвергшихся воздействию ПЭП, что позволяет определить, какие гены активируются ПЭП, а какие — нет);

— исследование генов-концентраторов (hub-genes) и путей их прохождения для идентификации генов, которые играют центральную роль в ПЭП-индуцированных изменениях экспрессии генов, и путей, в которых они участвуют;

2) открытие новых ПЭП:

— перепрофилирование ЛС, когда в результате анализа транскриптомных данных идентифицируются ЛС, изменяющие транскриптомную характеристику эпилепсии, включая достижение свободы от эпилептических приступов; перепрофилирование ЛС на основе фармакотранскриптомики помогает найти новые классы ЛС с потенциальным противоэпилептическим эффектом;

3) персонализированная неврология/эпилептология:

— прогнозирование реакции на ПЭП (эффективности и безопасности), когда анализ результатов исследования транскриптома пациентов с эпилепсией может помочь в разработке прогностических моделей, позволяющих определить, какие ПЭП с наибольшей вероятностью будут эффективны для конкретного человека, а какие могут привести к развитию клинически значимых НР (тератогенезу, нейротоксичности, кардиотоксичности, метаболическому синдрому);

4) транскриптомные исследования могут выявить молекулярные пути, участвующие в патогенезе, прогрессировании эпилепсии и развитии терапевтической резистентности к ПЭП, что потенциально может привести к выявлению новых лекарственных мишеней [11].

Механизм действия ПЭП связан с их воздействием на различные молекулярные мишени, которые избирательно снижают возбудимость нейронов и обеспечивают адекватный контроль над эпилептическими приступами. ПЭП первой и новых генераций имеют различные механизмы действия, которые условно можно разделить на две группы в зависимости от регулирующих функций в отношении потенциал-зависимых ионных каналов и синаптической возбудимости [12]. Однако исследования последних лет убедительно демонстрируют, что ПЭП и их активные метаболиты могут оказывать регулирующее воздействие на экспрессию генов как эпигенетические модификаторы [13].

Эпигенетические модификации и регуляторы представляют собой потенциальные молекулярные элементы, которые контролируют соответствующие физиологические и патологические процессы, тем самым влияя на естественное течение эпилепсии и ответ на ПЭП у конкретного человека. Эти эпигенетические модуляторы можно использовать в качестве биомаркеров эффективности и безопасности ПЭП, потому что они обладают рядом преимуществ и предоставляют информацию о функциях генов, тем самым объясняя различия между эндофенотипами отдельных пациентов, страдающих эпилепсией. Технологии фармакотранскриптомики, используемые для анализа эпигенетических биомаркеров, разрабатываются и совершенствуются, становясь более простыми и доступными в использовании [9, 11, 13].

В 2017 г. *García-Giménez et al.* [8] предложили модифицированное определение эпигенетического биомаркера как любой эпигенетической метки или изменённого эпигенетического механизма, который: 1) стабилен и воспроизводим при обработке образцов и может быть измерен в биологических жидкостях или первичных типах тканевых препаратов (свежих, замороженных и фиксированных формалином, и залитых парафином); 2) предсказывает риск развития заболевания в будущем (риск); 3) определяет заболевание (диагностика); 4) выявляет информацию о естественном течении болезни; 5) прогнозирует исход болезни (прогноз); 6) реагирует на терапию (предикция); 6) отслеживает реакцию на терапию или лекарства (мониторинг терапии); 7) позволяет одновременно проводить диагностику и целенаправленную терапию (терагноз).

Преимущества фармакотранскриптомики над фармакометаболюмикой и фармакогеномикой в эпилептологии объясняется тем, что эпигенетические биомаркеры: 1) могут предоставить важную информацию о функции генов в отдельных типах клеток,

заполняя клинические пробелы и показывая, в какой степени контролируются конкретные генетические программы; 2) могут включать информацию об окружающей среде, об образе жизни пациента, страдающего эпилепсией, тем самым объясняя, например, как питание и метаболические факторы влияют на здоровье пациента и течение заболевания; 3) могут предоставлять информацию о естественной истории эпилепсии, являясь настоящими биоархивами; 4) широкий спектр эпигенетических биомаркеров (в частности, микроРНК и посттрансляционные модификации гистонов) чрезвычайно стабильны в жидкостях (например, плазме, сыворотке, моче, слюне, и др.) и большинство из них также чрезвычайно стабильны в основных типах тканевых препаратов (например, свежих и замороженных тканях, пятнах засохшей крови (карты Гатри), залитых парафином образцах тканей и др.); 5) микроРНК являются очень стабильными молекулами даже в образцах низкого качества; 6) могут предоставлять ценную информацию о диагностике заболеваний, прогнозировании и мониторинге лечения; 7) могут обеспечивать одновременную диагностику и таргетную терапию, тем самым способствуя терагнозу [8].

К значимым эпигенетическим биомаркерам относятся метилирование ДНК, модификации гистоновых белков и функции некодирующих РНК.

**Бесклеточная циркулирующая ДНК (бцДНК)** предложена как эпигенетический биомаркер при различных патологических состояниях [8, 9] и потенциально может быть использована в эпилептологии. Количество бцДНК у здоровых людей, как правило, очень низкое (менее 5 нг/мл в плазме) и может увеличиваться в 8–10 раз у людей с некоторыми формами эпилепсии. Ограничения клинического использования бцДНК заключаются в том, что существует проблема с их выделением из биологических жидкостей и количественной оценкой из-за небольшого количества и фрагментированной природы бцДНК в доступных биообразцах. Кроме того, этап экстракции и очистки имеет решающее значение для разработки воспроизводимых, стандартизированных методов выделения бцДНК, включая контроль качества для измерения эффективности экстракции, смещения размера фрагментов и выхода [14].

**Гистоновые белки.** Использование гистоновых белков в качестве эпигенетических биомаркеров заболеваний основано на анализе посттрансляционных модификаций гистонов и их вариаций в контексте заболевания и исследования гистонов во внеклеточной среде (в крови). В последнем случае анализ посттрансляционных модификаций гистоновых белков является ценным инструментом для диагностики и/или прогнозирования развития заболевания [8, 9]. Большинство наборов предназначены для быстрого выделения основных гистоновых белков с помощью простых манипуляций, обеспечивающих приемлемый

выход, хотя и не исключая одновременное выделение других ядерных белков. Основным применением является функциональный анализ, выполняемый с помощью вестерн-блоттинга. Однако, использование гистоновых белков в исследованиях эпигенетической регуляции далеко от применения в качестве эпигенетических биомаркеров клинического значения, например при оценке эффективности и безопасности ПЭП. Ограничением также являются проблемы, лежащие в основе методов выделения гистоновых белков с загрязнением другими ядерными белками и компонентами. Большинство наборов и методов очистки требуют высокой плотности клеток, которые могут быть получены путём гомогенизации тканей или выделения клеток крови. Пока мало доступных методов очистки гистоновых белков от биологических жидкостей [11, 13].

Известно, что модификации гистоновых белков влияют на транскрипцию и другие функции ДНК как матрицы [13]. Этот процесс регулируется специфическими ферментативными механизмами, в которых метаболиты выступают в качестве кофакторов или активаторов/ингибиторов. Одним из наиболее распространённых способов модификации гистоновых белков является ацетилирование, нейтрализующее положительно заряженные остатки лизина, которых много в гистоновых белках, тем самым «открывая» хроматин и делая ДНК более доступной для других белковых факторов [15]. Статус ацетилирования гистонов регулируется балансом между активностью гистоновых ацетилтрансфераз и гистоновых деацетилаз (HDAC). Ингибирование HDAC вызывает накопление ацетилированных форм гистоновых белков, таким образом регулируя экспрессию генов, клеточную пролиферацию и клеточную гибель. Некоторые ПЭП могут действовать как ингибиторы HDAC и играть решающую роль во множестве механизмов экспрессии генов. Например, вальпроевая кислота (ВК) является первым известным ПЭП, неселективно ингибирующим HDAC [16, 17]. Позднее показано, что карбамазепин (КМЗ), топирамат (ТПМ), лакосамид (ЛКМ) также являются ингибиторами HDAC [18, 19]. Леветирацетам (ЛЕВ) не может напрямую влиять на активность HDAC, но 2-пирролидинон-*n*-масляная кислота (основной метаболит ЛЕВ) способствует деацетилированию гистоновых белков в клетках HeLa [34].

**Циркулирующие микроРНК.** МикроРНК также можно обнаружить в биологических жидкостях и, поскольку, некоторые из них демонстрируют изменённый уровень у пациентов с различными клиническими формами эпилепсией [20], в последние годы увеличилось число исследований, демонстрирующих перспективу их использования в качестве эпигенетических биомаркеров терапевтической резистентности к ПЭП и развития НР (например, ПЭП-индуцированного метаболического синдрома [6]). В зависимости от используемого протокола лабораторной диагностики

можно выделить: свободные циркулирующие микроРНК; микроРНК, связанные с белками; микроРНК, ассоциированные с микровезикулами; все микроРНК, присутствующие в образце крови. Однако, ограничением использования циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров является более низкая эффективность и выход их из плазмы крови и сыворотки, по сравнению с выделением микроРНК из клеток и тканей [21].

Аномальная экспрессия микроРНК может привести к аномальной экспрессии белков, и эти непреднамеренные реакции могут быть вызваны ПЭП. Например, пренатальное воздействие ВК приводит к гиперэкспрессии miR-132 в головном мозге мышинного эмбриона, а затем снижает уровень её молекулярных мишеней — метил-СpG-связывающего белка 2 (MECP2) и белка, активирующего Rho-ГТФазу (p250GAP), что может привести к аутистическому поведению и патологическим изменениям в коре головного мозга мыши [22]. Фенобарбитал (ФБ) может вызывать изменения в уровнях экспрессии гена, кодирующего дельта-подобный гомолог 1, и гена, кодирующего фермент дейодиназы 3 типа (Dkl1-Dio3), которые способны экспрессировать кластеры микроРНК, в результате чего развивается гипертрофия и перекодирование гепатоцитов, повышая риск развития ФБ-индуцированного рака печени у грызунов [23]. КМЗ-индуцированная дерматотоксичность (в частности, синдром Стивенса-Джонсона) связана с нарушением регуляции микроРНК в экспериментальном анализе иммунных клеток [24].

## Обсуждение / Discussion

Исследования последних лет показали, что ПЭП могут изменять метилирование ДНК; влиять на модификацию гистоновых белков, воздействуя на такие ферменты, как ДНК-метилтрансферазы, гистондеацетилазы и метилсвязывающие белки; изменять уровень экспрессии микроРНК [25]. В связи с этим, бцДНК, модифицированные гистоновые белки и циркулирующие микроРНК могут рассматриваться как перспективные эпигенетические биомаркеры эффективности и безопасности ПЭП, которые влияют на экспрессию генов-мишеней действия ПЭП. Это объясняет прогностическую, профилактическую, диагностическую и терапевтическую роль фармакотранскриптомики на основе вышеуказанных биомаркеров при эпилепсии, терапевтической резистентности к ПЭП и ПЭП-индуцированных НР [26, 27], наряду с фармакогеномикой [7, 28, 29] и фармакометаболомикой [10, 17].

Так, показано, что ВК-индуцированная гепатотоксичность с развитием неалкогольной жировой болезни печени ассоциирована с метилированием ДНК и изменением регуляции генов *PPAR $\gamma$* , *PPAR $\alpha$* , *AHR* и *CD36* [30], а ВК-индуцированное нарушение обмена фолиевой кислоты — с метилированием ДНК

и изменением регуляции гена *MTHFR* [2, 31]. На животных моделях (грызунах) показано, что ВК-индуцированная гиперэкспрессия *miR-132* и *miR-134-5p* ассоциирована с развитием расстройств аутистического спектра [22, 32]. ФБ-индуцированное нарушение ацетилирования и метилирования гистондеацетилазы H3 влияет на метаболизм этого ЛС [33], а гиперэкспрессия *miR-200b* и *miR-221* ассоциирована с ФБ-индуцированным канцерогенезом [34]. КМЗ-индуцированное нарушение ацетилирование гистоновых белков изменяет регуляцию гена *CYP3A4*, в результате чего замедляется метаболизм этого ЛС [35], а КМЗ-индуцированная гиперэкспрессия *miR-155*, *miR-18a* и *miR-21* ассоциирована с дерматотоксичностью [24]. ПЭП-индуцированная нейротоксичность, особенно в отношении головного мозга плода у беременных женщин, страдающих эпилепсией, объясняется множеством механизмов патогенеза, включая нарушение метаболизма фолатов и изменение экспрессии плацентарных белков-переносчиков [2, 36]. В перспективе, фармакотранскриптомика может помочь разработать новые стратегии прогнозирования, профилактики и коррекции этих НР [37, 38].

Фармакотранскриптомика помогает изменить наше понимание механизмов действия ПЭП. Так, ВК увеличивает метилирование локуса -39С в промоторе гена *SCN3A* и может повышать уровень жировой массы и белка, ассоциированного с ожирением (FTO), который в свою очередь ингибирует экспрессию генов *MBD2* и *Nav1.3*, что даёт новое объяснение механизму противосудорожного эффекта этого ЛС [39]. Противосудорожный эффект этосуксимида ассоциирован с гиперэкспрессией мРНК гена *DNMT* в коре головного мозга в эксперименте на примере животной модели эпилепсии (крысы) [40].

Кроме того, результаты исследований в области фармакотранскриптомики приводят к лекарственному репрофилированию ПЭП. Например, молекулярные эффекты ВК включают метилирование ДНК, ацетилирование гистоновых белков и гистондеацетилазы H3 и H4 типов [41, 42], изменение экспрессии микроРНК (*hsa-miR-124*, *hsa-miR-125a*, *hsa-miR-125b*, *hsa-miR-133b*, *hsa-miR-145-5p*, *hsa-miR-205*) [43, 44, 45]. В результате ВК-индуцированного метилирования ДНК изменяется регуляция различных генов и их путей (например, *BRD1*, *CD133*, *NANOG*, *NGN1*, *OCT4*, *SCN3A*, *SOX2*, и др.), что обеспечивает репрофилирование ВК из противосудорожного и нормотимического в противоопухолевое и иммуномодулирующее ЛС [46].

Молекулярные эффекты КМЗ и ЛЕВ включают метилирование ДНК, ацетилирование гистоновых белков и гистондеацетилазы H3 типа [13, 33, 37, 47]. Показано, что в результате КМЗ-индуцированного метилирования ДНК изменяется регуляция гена *BRD1* [13]. Приём ВК и КМЗ может вызвать активацию транскрипции гена *BRD1*, ассоциированного с предрасположенностью к шизофрении, за счёт дем-

тирования промотора этого гена, что делает *BRD1* новой мишенью для этих ЛС их использования при лечении расстройств шизофренического спектра [48].

Молекулярные эффекты лакосамида включают ацетилирование гистоновых белков и изменение экспрессии микроРНК [49]. Лакосамид и бриварацетам снижают экспрессию *hsa-miR-107* и повышают экспрессию *hsa-miR-195-5p*, что объясняет их противоопухолевый эффект [50]. Окскарбазепин-индуцированное метилирование ДНК приводит к изменению регуляции гена *GABRB2*, за счёт чего достигается психотропный эффект [51]. Ламотриджин влияет на ацетилирование гистоновых белков [33], а этосуксимид — на метилирование ДНК, изменяя регуляцию генов *DNMT1* и *DNMT3* [38]. В эксперименте с использованием животных моделей показано, что каннабидиол влияет на метилирование ДНК, изменяя регуляцию гена *CB1* и митохондриального ферритина, что обеспечивает его психотропный и нейропротекторный эффекты [52, 53].

В последние годы фармацевтическая отрасль сталкивается со снижением эффективности исследований и новых разработок в области эпилептологии, что приводит к тому, что на рынок выходит всё меньше ПЭП, несмотря на увеличение инвестиций. Это обусловлено тем, что некоторые ПЭП-кандидаты не проходят поздние стадии разработки из-за проблем с безопасностью и/или ранее не выявленных НР. Проект OSTAR продемонстрировал, что фармакотранскриптомика путём профилирования экспрессии генов позволяет выявлять НР соединений и является ценным инструментом для принятия решений на ранних стадиях разработки новых ПЭП [54]. Секвенирование одноклеточной РНК (scRNA-Seq) в сочетании с параллельными системами на основе CRISPR, также известными как Perturb-seq, CRISP-Seq и CROP-seq, может помочь в разработке новых ПЭП [55]. Этот подход позволяет проводить скрининг генов, участвующих в терапевтической резистентности к ПЭП или специфической клеточной мишени, сочетая разрешение метода massively parallel scRNA-Seq с масштабом редактирования генома при объединённом скрининге CRISPR, что даёт функциональную информацию о влиянии конкретного генетического нарушения на измеряемый фенотип эпилепсии у конкретного пациента [56, 57].

Исследование *Lin WH et al.* [58] продемонстрировало, что скрининг с использованием РНК-интерференции может помочь идентифицировать новые мишени для ПЭП нового поколения на основе повышенной экспрессии гомеостатического регулятора *pumilio* (*Pum*). Известно, что активность *Pum* регулируется деполяризацией нейронов головного мозга. При этом, усиленное синаптическое возбуждение повышает экспрессию *Pum* и усиливает трансляционную репрессию транскриптов потенциал-зависимых натриевых каналов (*Nav*), что достаточно для ингибирования ионного тока  $Na^+$  в нейронах (*INa*) и снижения частоты

генерации потенциала действия и эпилептических приступов в итоге.

*Wang L et al.* [59] показали, что miR-139-5p повышает чувствительность к ПЭП при терапевтически резистентной эпилепсии за счёт ингибирования белка 1, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1). Кроме того, уровень экспрессии miR-139-5p влияет на развитие коры головного мозга, при этом гиперэкспрессия miR-139-5p может ослаблять повреждения коры головного мозга за счёт регулирующего влияния на миграцию корковых структур посредством воздействия на *Lis1* [60]. Агонисты miR-139-5p (ago-miR-139-5p) ослабляют повреждения у пациентов с эпилепсией путём ингибирования трансформирующего фактора роста человека [59]. Таким образом, новый класс ПЭП, повышающий экспрессию miR-139-5p, может предотвратить дальнейшее развитие эпилепсии и снизить риск развития терапевтической устойчивости к ПЭП.

## Заключение / Conclusion

Знание о вариантах транскриптома и их влиянии в контексте молекулярных изменений, вызывающих эпигенетическую модификацию течения эпилепсии и индивидуального ответа на ПЭП у пациентов, страдающих эпилепсией, с использованием неинтегрированных технологий может помочь снизить риск развития терапевтической резистентности к ПЭП и серьёзных НР. Многогранность эпилепсии как генетически и клинически гетерогенного заболевания и её субклеточная гетерогенность играют решающую роль в эффективности и безопасности ПЭП, терапевтической устойчивости к ним и их токсичности. Фармакотранскриптомика является мощным инструментом для понимания молекулярных механизмов действия ПЭП, открытия новых классов ПЭП на основе микроРНК и развития персонализированной медицины, обеспечивающей достижение оптимального баланса между эффективностью и безопасностью фармакотерапии эпилепсии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

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

### Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

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

### Funding

This work was not supported by sponsorship.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шнайдер Наталья Алексеевна** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

РИНЦ SPIN-код: 6517-0279

## ABOUT THE AUTHORS

**Natalia A. Shnayder** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg; Leading Researcher of the Centre for Collective Use "Molecular and Cellular Technologies" of Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

*Corresponding author*

e-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

RSCI SPIN code: 6517-0279

**Бадер Виолетта Владимировна** — младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; врач-невролог городского эпилептологического центра, СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
e-mail: grechkina.vv@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0001-8279-4198  
РИНЦ SPIN-код: 7191-5739

**Насырова Регина Фаритовна** — д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург; профессор кафедры психиатрии, общей и клинической психологии ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Российская Федерация  
e-mail: regina\_nmrcpn@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-1874-9434  
РИНЦ SPIN-код: 3799-0099

**Violetta V. Bader** — Junior Researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; neurologist, City Epileptology Centre, City Psychiatric Hospital No. 6, St. Petersburg, Russian Federation  
e-mail: grechkina.vv@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0001-8279-4198  
RSCI SPIN code: 7191-5739

**Regina F. Nasyrova** — Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg; Professor, Department of Psychiatry, General and Clinical Psychology, Tula State University, Tula, Russian Federation  
e-mail: regina\_nmrcpn@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-1874-9434  
RSCI SPIN code: 3799-0099

## Список литературы / References

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : Руководство для врачей. 2-е издание. БИНОМ. 2019; 896 с. ISBN 978-5-6042641-0-2. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: A guide for doctors. 2nd edition. BINOM. 2019; 896 p. ISBN 978-5-6042641-0-2 (In Russ.).]

2. Бочанова Е.Н., Дмитренко Д.В., Егорова А.Т. [и др.]. Эпилепсия и беременность. 2-е издание, переработанное и дополненное. *ГЕОТАР-Медиа*. 2022;296 с. [Bochanova E.N., Dmitrenko D.V., Egorova A.T. et al. Epilepsy and pregnancy. 2nd edition, revised and supplemented. *GEOTAR-Media*. 2022; 296 p. (In Russ.).]

3. Rubio C, Gatica F, Uribe E, et al. Molecular and Genetic Mechanisms of Neurotoxicity During Anti-seizure Medications Use. *Rev de Investig Clinica*. 2023;75(1):1–12. doi:10.24875/RIC.22000260

4. Zhuravlev NM, Shnayder NA, Vaiman EE, et al. Interindividual Variability of Anticonvulsant-Induced QT Prolongation Risk. *Pers Psychiatry Neurol*. 2022;2(1):22–45. doi:10.52667/2712-9179-2022-2-1-23-45

5. Shnayder NA, Pekarets NA, Pekarets NI, et al. MicroRNAs as Epigenetic Biomarkers of Pathogenetic Mechanisms of the Metabolic Syndrome Induced by Antiseizure Medications: Systematic Review. *J Clin Med*. 2025;14(7):2432. doi:10.3390/jcm14072432

6. Шнайдер Н.А., Пекарец Н.А., Пекарец Н.И., и др. Роль микроРНК как регуляторов системной воспалительной реакции при метаболическом синдроме, вызванном противосудорожными препаратами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025;17(2):208–226. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.239> [Shnayder NA, Pekarets NA, Pekarets NI, et al. The role of microRNAs as regulators of systemic inflammatory response in anticonvulsant-induced metabolic syndrome. *Epilepsy paroxysmal cond*. 2025;17(2):208–26. doi:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.239 (In Russ.)]

7. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):17–25. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25 [Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, et al. Biological Markers of the Antiepileptic Drugs Efficacy and Safety: *Pharmacogenetics and Pharmacokinetics*. *Siberian Med Rev*. 2017;(1):17–25. (In Russ.)]

8. García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, et al. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7-8):529–50. doi:10.1080/10408363.2017.1410520

9. Xicota L, De toma I, Maffioletti E, et al. Recommendations for pharmacotranscriptomic profiling of drug response in CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;54:41–53. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.10.005

10. Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетически-информированная фармакометабомика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):450–462. doi: 10.30895/2312-7821-2023-386 [Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Pharmacogenetics-Informed Pharmacometabolomics as an Innovative Approach to Assessing the Safety and Risk of Pharmacotherapy with Valproic Acid. *Saf Risk Pharmacother*. 2023;11(4):450–62.]

11. Якимов А.М., Тимечко Е.Е., Парамонова А.И., и др. Гипотезы развития и стратегии преодоления лекарственной устойчивости при эпилепсии. Часть I: Гипотезы развития. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024;16(4):375–384. Doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.210 [Yakimov AM, Timechko EE, Paramonova AI, et al. Hypotheses of development and strategies for overcoming drug resistance in epilepsy. Part I: Hypotheses of development. *Epilepsy paroxysmal cond*. 2025;16(4):375–84. (In Russ.)].

12. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):157–63. doi:10.1097/WCO.0b013e32833735b5

13. Kong F, Ma C, Zhong M. Epigenetic Effects Mediated by Antiepileptic Drugs and their Potential Application. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(2):153–66. doi:10.2174/1570159X17666191010094849

14. Devonshire AS, Whale AS, Gutteridge A, et al. Towards standardisation of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(26):6499–6512. doi:10.1007/s00216-014-7835-3

15. Fan J, Krautkramer KA, Feldman JL, Denu JM. Metabolic Regulation of Histone Post-Translational Modifications. *ACS Chem Biol*. 2015;10(1):95–108. doi:10.1021/cb500846u

16. Gottlicher M. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *Embo J*. 2001;20(24):6969–78. doi:10.1093/emboj/20.24.6969

17. Shnayder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, et al. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites*. 2023;13(1):134. doi:10.3390/metabo13010134

18. Salminen JK, Tammela TL, Auvinen A, Murtola TJ. Antiepileptic drugs with histone deacetylase inhibition activity and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 2016;27(5):637–45. doi:10.1007/s10552-016-0737-2

19. Stettner M, Krämer G, Strauss A, et al. Long-term antiepileptic treatment with histone deacetylase inhibitors may reduce the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(1):55-64. doi:10.1097/cej.0b013e32834a7e6f
20. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Epstein CM. Epilepsy. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths. 1990. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379/>
21. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010;50(4):298-301. doi:10.1016/j.ymeth.2010.01.032
22. Hara Y, Ago Y, Takano E, et al. Prenatal exposure to valproic acid increases miR-132 levels in the mouse embryonic brain. *Mol Autism*. 2017;8(1):33. doi:10.1186/s13229-017-0149-5
23. Pouché L, Vitobello A, Römer M, et al. Xenobiotic CAR Activators Induce Dlk1-Dio3 Locus Noncoding RNA Expression in Mouse Liver. *Toxicol Sci*. 2017;158(2):367-78. doi:10.1093/toxsci/kfx104
24. Monroy-Arreola A, Durán-Figueroa NV, Méndez-Flores S, et al. Up-Regulation of T-Cell Activation MicroRNAs in Drug-Specific CD4+ T-Cells from Hypersensitive Patients. *Chem Res Toxicol*. 2018;31(6):454-61. doi:10.1021/acs.chemrestox.7b00330
25. Timechko EE, Lysova KD, Yakimov AM, et al. Circulating microRNAs as Biomarkers of Various Forms of Epilepsy. *Med Sci*. 2025;13(1):7. doi:10.3390/medsci13010007
26. Yakovleva KD, Dmitrenko DV, Panina IS, et al. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):951. doi:10.3390/ijms23020951
27. Panina YS, Timechko EE, Usoltseva AA, et al. Biomarkers of Drug Resistance in Temporal Lobe Epilepsy in Adults. *Metabolites*. 2023;13(1):83. doi:10.3390/metabo13010083
28. Сычев Д.А. Генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):127-131. Doi: 10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131 [Sychev DA. Genetic features of a patient may influence the efficacy and safety profile of a medicinal product. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):127-131. (In Russ.)]
29. Bochanova EA, Gusev SD. The Frequency and Structure of Adverse Drug Reactions in the Pharmacotherapy of Epilepsy. *Pers Psychiatry Neurol*. 2024;4(1):18-25. doi:10.52667/10.52667/2712-9179-2024-4-1-18-25
30. Van breda SG, Claessen SM, Van herwijnen M, et al. Integrative omics data analyses of repeated dose toxicity of valproic acid in vitro reveal new mechanisms of steatosis induction. *Toxicology*. 2018;393:160-70. doi:10.1016/j.tox.2017.11.013
31. Ni G, Qin J, Chen Z, et al. Associations between genetic variation in one-carbon metabolism and leukocyte DNA methylation in valproate-treated patients with epilepsy. *Clin Nutr*. 2018;37(1):308-12. doi:10.1016/j.clnu.2017.01.004
32. Hirsch MM, Deckmann I, Fontes-Dutra M, et al. Behavioral alterations in autism model induced by valproic acid and translational analysis of circulating microRNA. *Food Chem Toxicol*. 2018;115:336-43. doi:10.1016/j.fct.2018.02.061
33. Sakakibara Y, Katoh M, Kondo Y, Nadai M. Effects of Phenobarbital on Expression of UDP-Glucuronosyltransferase 1a6 and 1a7 in Rat Brain. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(3):370-7. doi:10.1124/dmd.115.067439
34. Mioussé IR, Murphy LA, Lin H, et al. Dose-response analysis of epigenetic, metabolic, and apical endpoints after short-term exposure to experimental hepatotoxicants. *Food Chem Toxicol*. 2017;109:690-702. doi:10.1016/j.fct.2017.05.013
35. Ookubo M, Kanai H, Aoki H, Yamada N. Antidepressants and mood stabilizers effects on histone deacetylase expression in C57BL/6 mice: Brain region specific changes. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1204-14. doi:10.1016/j.jpsy.2013.05.028
36. Al-Ansari A, Robertson NP. Anti-epileptics and pregnancy: an update. *J Neurol*. 2018;265(11):2749-51. doi:10.1007/s00415-018-9058-6
37. Pavlovic S, Kotur N, Stankovic B, et al. Pharmacogenomic and Pharmacotranscriptomic Profiling of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Paving the Way to Personalized Treatment. *Genes*. 2019;10(3):191. doi:10.3390/genes10030191
38. Dini A, Barker H, Piki E, et al. A multiplex single-cell RNA-Seq pharmacotranscriptomics pipeline for drug discovery. *Nat Chem Biol*. 2025;21(3):432-42. doi:10.1038/s41589-024-01761-8
39. Tan N, Tang H, Lin G, et al. Epigenetic Downregulation of Scn3a Expression by Valproate: a Possible Role in Its Anticonvulsant Activity. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2831-42. doi:10.1007/s12035-016-9871-9
40. Dezzi G, Ozturk E, Stanic D, Powell KL, Blumenfeld H, O'Brien TJ, Jones NC. Ethosuximide reduces epileptogenesis and behavioral comorbidity in the GAERS model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(4):635-43. doi:10.1111/epi.12118
41. Vukićević V, Qin N, Balyura M, et al. Valproic acid enhances neuronal differentiation of sympathoadrenal progenitor cells. *Mol Psychiatry*. 2015;20(8):941-50. doi:10.1038/mp.2015.3
42. Zhang C, Zhang E, Yang L, et al. Histone deacetylase inhibitor treated cell sheet from mouse tendon stem/progenitor cells promotes tendon repair. *Biomaterials*. 2018;172:66-82. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.03.043
43. Oikawa H, Goh WW, Lim VK, et al. Valproic acid mediates miR-124 to down-regulate a novel protein target, GNAI1. *Neurochem Int*. 2015;91:62-71. doi:10.1016/j.neuint.2015.10.010
44. Lin T, Ren Q, Zuo W, et al. Valproic acid exhibits anti-tumor activity selectively against EGFR/ErbB2/ErbB3-coexpressing pancreatic cancer via induction of ErbB family members-targeting microRNAs. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):150. doi:10.1186/s13046-019-1160-9
45. Bellissimo T, Ganci F, Gallo E, et al. Thymic Epithelial Tumors phenotype relies on miR-145-5p epigenetic regulation. *Mol Cancer*. 2017;16(1):88. doi:10.1186/s12943-017-0655-2
46. Houtepen LC, Van bergen AH, Vinkers CH, Boks MP. DNA Methylation Signatures of Mood Stabilizers and Antipsychotics in Bipolar Disorder. *Epigenomics*. 2016;8(2):197-208. doi:10.2217/epi.15.98
47. Scicchitano BM, Sorrentino S, Proietti G, Lama G, Dobrowolny G, Catizone A, Binda E, Larocca LM, Sica G, et al. Levetiracetam enhances the temozolomide effect on glioblastoma stem cell proliferation and apoptosis. *Cancer Cell Int*. 2018;18(1):136. doi:10.1186/s12935-018-0626-8
48. Dyrvig M, Qvist P, Lichota J, et al. DNA Methylation Analysis of BRD1 Promoter Regions and the Schizophrenia rs138880 Risk Allele. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170121. doi:10.1371/journal.pone.0170121
49. Bang SR, Ambavade SD, Jagdale PG, et al. Lacosamide reduces HDAC levels in the brain and improves memory: Potential for treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;134:65-9. doi:10.1016/j.pbb.2015.04.011
50. Rizzo A, Donzelli S, Girgenti V, et al. In vitro antineoplastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):76. doi:10.1186/s13046-017-0546-9
51. Zong L, Zhou L, Hou Y, et al. Genetic and epigenetic regulation on the transcription of GABRB2: Genotype-dependent hydroxymethylation and methylation alterations in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2017;88:9-17. doi:10.1016/j.jpsy.2016.12.019
52. Stark T, Ruda-Kucerova J, Iannotti FA, et al. Peripubertal cannabidiol treatment rescues behavioral and neurochemical abnormalities in the MAM model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2019;146:212-21. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.11.035
53. Da silva VK, De freitas BS, Dornelles VC, et al. Novel insights into mitochondrial molecular targets of iron-induced neurodegeneration: Reversal by cannabidiol. *Brain Res Bull*. 2018;139:1-8. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.01.014
54. Verbit B, Klambauer G, Vervoort L, et al. Using transcriptomics to guide lead optimization in drug discovery projects: Lessons learned from the QSTAR project. *Drug Discov Today*. 2015;20(5):505-13. doi:10.1016/j.drudis.2014.12.014
55. Garcia-Rosa S, De freitas brenha B, Da rocha VF, et al. Personalized Medicine Using Cutting Edge Technologies for Genetic Epilepsies. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(6):813-31. doi:10.2174/1570159X18666200915151909
56. Jaitin DA, Weiner A, Yofe I, et al. Dissecting Immune Circuits by Linking CRISPR-Pooled Screens with Single-Cell RNA-Seq. *Cell*. 2016;167(7):1883-1896.e15. doi:10.1016/j.cell.2016.11.039
57. Kurata M, Yamamoto K, Moriarty BS, et al. CRISPR/Cas9 library screening for drug target discovery. *J Hum Genet*. 2018;63(2):179-86. doi:10.1038/s10038-017-0376-9
58. Lin W, He M, Fan YN, Baines RA. An RNAi-mediated screen identifies novel targets for next-generation antiepileptic drugs based on increased expression of the homeostatic regulator pumilio. *J Neurogenetics*. 2018;32(2):106-17. doi:10.1080/01677063.2018.1465570
59. Wang L, Song L, Chen X, et al. microRNA-139-5p confers sensitivity to antiepileptic drugs in refractory epilepsy by inhibition of MRP1. *Cns Neurosci Ther*. 2020;26(4):465-74. doi:10.1111/cns.13268
60. Huang Y, Jiang J, Zheng G, et al. miR-139-5p modulates cortical neuronal migration by targeting Lis1 in a rat model of focal cortical dysplasia. *Int J Mol Med*. 2014;33(6):1407-14. doi:10.3892/ijmm.2014.1703



# Генная терапия в борьбе с возрастной макулярной дегенерацией: новые перспективы восстановления зрения

**Мошетьова Л. К.<sup>1</sup>, Сошина М. М.<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> АО «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Генная терапия представляет собой перспективное направление в лечении возрастной макулярной дегенерации (ВМД), направленное на преодоление ограничений традиционной анти-VEGF и антикомплементной терапии. В обзоре рассматриваются современные стратегии генной терапии, основанные на использовании аденоассоциированных вирусных векторов для доставки генов, кодирующих белки, ингибирующие ангиогенез и воспаление. Обсуждаются ключевые кандидаты в генные препараты для лечения влажной и сухой форм ВМД, такие как иксобероген соропарвовек, ABBV-RGX-314, 4D-150, JNJ-1887 и другие, а также их клинические испытания. Подчеркиваются преимущества генной терапии, включая снижение частоты инъекций и долговременный эффект, а также анализируются проблемы, связанные с безопасностью, иммунным ответом, методами доставки и доступностью лечения. Статья даёт всесторонний обзор текущих достижений и будущих перспектив генной терапии ВМД.

**Ключевые слова:** генная терапия; возрастная макулярная дегенерация; аденоассоциированный вирусный вектор; VEGF; фактор роста эндотелия сосудов; неоваскулярная форма ВМД; географическая атрофия; клинические испытания; интравитреальная инъекция; субретинальная доставка; иммунный ответ

## Для цитирования:

Мошетьова Л. К., Сошина М. М. Генная терапия в борьбе с возрастной макулярной дегенерацией: новые перспективы восстановления зрения. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):18–28. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-18-28>. EDN: JUMKTZ.

**Поступила:** 19.10.2025. **В доработанном виде:** 22.11.2025. **Принята к печати:** 10.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

## Gene therapy for age-related macular degeneration: new prospects for vision restoration

Larisa K. Moshetova<sup>1</sup>, Maria M. Soshina<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> JSC "R-Pharm", Moscow, Russian Federation

## Abstract

Gene therapy is a promising approach for the treatment of age-related macular degeneration (AMD), aimed at overcoming the limitations of conventional anti-VEGF and anti-complement therapies. This review examines modern gene therapy strategies based on the use of adeno-associated viral vectors to deliver genes encoding proteins that inhibit angiogenesis and inflammation. Key gene therapy candidates for wet and dry AMD are discussed, including ixoberogene soroparvovect, ABBV-RGX-314, 4D-150, JNJ-1887, and others, along with their clinical trials. The advantages of gene therapy, such as reduced injection frequency and long-term efficacy, are highlighted, while challenges related to safety, immune response, delivery methods, and treatment accessibility are analyzed. The article provides a comprehensive overview of current advances and future prospects in gene therapy for AMD.

**Keywords:** gene therapy; age-related macular degeneration; adeno-associated viral vector; vascular endothelial growth factor; neovascular AMD; geographic atrophy; clinical trials; intravitreal injection; subretinal delivery; immune response

## For citations:

Moshetova LK, Soshina MM. Gene therapy for age-related macular degeneration: new prospects for vision restoration. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):18–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-18-28>. EDN: JUMKTZ.

**Received:** 19.10.2025. **Revision received:** 22.11.2025. **Accepted:** 10.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, являющееся основной причиной потери центрального зрения среди людей старшей возрастной группы, патогенез которого главным образом основан на дегенеративном поражении пигментного эпителия и мембраны Бруха [1]. Как правило, выделяют два типа ВМД: примерно у 90 % пациентов с ВМД «сухая» форма, при которой дегенеративный процесс главным образом поражает пигментный эпителий сетчатки, мембрану Бруха и хориокапилляров, вследствие этого зрительные клетки теряют функцию. В 10 % случаев «влажная» (неоваскулярная) форма (нВМД), при которой рост новообразованных сосудов под и/или внутри сетчатки приводит к развитию макулярного отёка и разрушению фоторецепторов [2, 3]. Терминальная стадия характеризуется выраженным снижением остроты зрения, вызванным развитием географической атрофии или, в случае неоваскулярной формы, комбинированной атрофией и субретинальным фиброзом [3].

ВМД занимает 4-е место среди ведущих причин слепоты и слабовидения в мире [4]. Прогнозируется рост пациентов с ВМД на 30 % к 2040 году [5]. Общая заболеваемость ВМД в РФ 294,4 случая на 100 000 взрослого населения [6].

Медикаментозная терапия, способствующая стабилизации или улучшению зрительных функций, возможна лишь при неоваскулярной форме ВМД. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет центральную роль в процессе макулярной неоваскуляризации (МНВ) при нВМД. Рост новообразованных сосудов под сетчаткой и их высокая проницаемость способствуют возникновению макулярного отёка и повреждению фоторецепторов. Все лекарственные препараты, применяемые для терапии нВМД, направлены на блокирование действия VEGF, поэтому эту группу препаратов называют антиангиогенной или анти-VEGF терапией [3].

В настоящее время в России применяются 4 анти-VEGF препарата этой группы: ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб и фарицимаб. Их вводят путём интравитреальной инъекции, с интервалами 4–16 недель, в зависимости от препарата. Их нужно вводить периодически, в течение всей жизни пациента. Частые посещения клиник и инъекции представляют собой значительную нагрузку на пациентов, их родственников и врачей. Кроме того, чем чаще используют препарат, тем выше риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Для повышения безопасности и эффективности имеющихся лекарственных средств был проведён ряд доклинических и клинических исследований, направленных в первую очередь на снижение связанной с этим нагрузки на пациентов. Учитывая, что большинство анти-VEGF препаратов

вводятся в виде частых интравитреальных инъекций, исследователи изучают стратегии длительного действия для снижения частоты введения и улучшения приверженности пациентов [7, 8]. Генная терапия — это одно из наиболее перспективных направлений долгосрочного решения проблемы ВМД [9, 10].

Изучение возможностей лечения болезней сетчатки занимает передовые позиции в области генной терапии в медицине. В декабре 2017 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило воретиген непарвовек к применению у взрослых и детей с потерей зрения, обусловленной наследственной дистрофией сетчатки, вызванной подтверждёнными биаллельными мутациями в гене RPE65. В России препарат применяют с апреля 2022 года. Воретиген непарвовек представляет собой вектор для переноса гена, в котором в качестве средства доставки комплементарной ДНК (кДНК) человеческого белка пигментного эпителия сетчатки (hRPE65) в клетки сетчатки использован капсид аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 2 (AAB2). Инъекция воретигена непарвовек в субретинальное пространство приводит к трансдукции кДНК, кодирующей нормальный белок RPE65 человека (генная терапия по пути увеличения количества нормальных генов), в клетки пигментного эпителия сетчатки, обеспечивая возможность восстановления зрительного цикла [10, 11].

Сфера генной терапии сетчатки продолжает быстро развиваться и привлекает большое внимание благодаря своему потенциалу в лечении ненаследственных заболеваний сетчатки. Стоит учитывать, что подходы к генной терапии на основе AAB вектора для ВМД и наследственных заболеваний сетчатки требуют принципиально разных стратегий из-за различных механизмов заболеваний и популяций пациентов. Причины возникновения ВМД многообразны, включают в себя сложные взаимодействия между генетической предрасположенностью, сопутствующими патологиями и факторами окружающей среды [12, 13, 14]. В таком случае генная терапия должна сосредоточиться на изменении пути развития заболевания (подавление VEGF, ингибирование комплемента), а не на коррекции гена. Терапия наследственных патологий сетчатки направлена на чётко определённые генетические цели, а ВМД требует многогранного подхода к разработке терапии для решения сложных патофизиологических задач и возрастных биологических проблем [14].

Когда терапевтический ген вводится и интегрируется в клетки пациента, он может непрерывно производить желаемый белок, например, анти-VEGF с терапевтическим эффектом. Такой подход обещает снизить потребность в частых интравитреальных инъекциях за счёт обеспечения стойкого и длительного терапевтического эффекта. Продвижение генной терапии для ВМД зависит от двух критических факторов: выявления наиболее эффективного терапевтического белка

и обеспечения его устойчивой экспрессии в течение длительного периода. За последние два десятилетия было разработано множество вирусных и невирусных методов доставки генетического материала в клетки. Наиболее широко изученные вирусные векторы включают аденовирус, аденоассоциированный вирус (ААВ) и лентивирус. Выбор вектора имеет решающее значение и зависит от конкретного применения, учитывая такие факторы, как специфичность тканей (тропизм), ёмкость полезной нагрузки (размер клонирования) и проблемы безопасности, включая риски воспаления и онкогенеза (генотоксичность и др.) [14, 15]. Векторы ААВ особенно интересны для генной терапии из-за их минимального иммунного ответа, что делает их пригодными для широкого спектра заболеваний человека. ААВ-векторы могут инфицировать не делящиеся клетки, а его генетический материал преимущественно остаётся эпизодическим, избегая интеграции в ДНК хозяина [14]. Основным преимуществом ААВ-векторов является наличие различных подтипов, каждый из которых имеет тропность к заражению специфических тканей. Например, известно, что вектор ААВ2 нацелен на мышцы, печень, ЦНС и сетчатку, тогда как ААВ8 более специфичен для печени, сетчатки, ЦНС, поджелудочной железы и сердца [16].

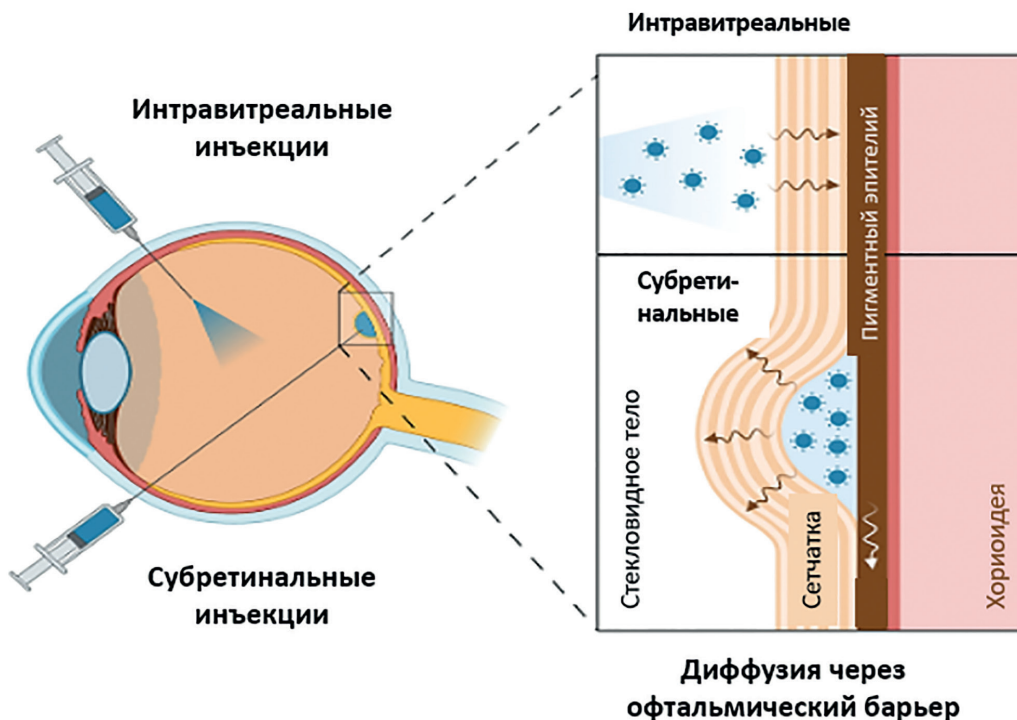
Потенциальные разрабатываемые лекарственные препараты прежде всего различаются методом введения. На сегодняшний день субретинальная инъекция является стандартным методом введения глазной генной терапии, но она требует специальной предо-

перационной подготовки и высокой квалификации офтальмохирурга, который проводит эту манипуляцию в операционной [10, 11, 17]. Изучаются альтернативные пути, такие как супрахориоидальная и интравитреальная доставка, чтобы избежать осложнений, связанных с процедурами витрэктомии *pars plana* [18].

### **Генная терапия для влажной формы возрастной макулярной дегенерации / Gene therapy for wet age-related macular degeneration**

Генная терапия обладает способностью непрерывно генерировать желаемый белок, такой как эндогенный анти-VEGF, и, таким образом, предлагает перспективу облегчения бремени лечения частых интравитреальных инъекций за счёт длительного терапевтического эффекта. Исходя из уже имеющихся данных становится ясно, что часть пациентов, даже при условии генной терапии, должна получать поддерживающие дозы анти-VEGF препаратов.

Surabgene lomparvovec (Sura-vec, ABBV-RGX-314) — это генная терапия, разрабатываемая компаниями REGENXBIO (США) и AbbVie (США), в которой используется вектор аденоассоциированного вируса 8, доставляющий трансген, кодирующий ранибизумаб-подобный фрагмент моноклонального антитела против VEGF, в сетчатку. В настоящее время терапия исследуется в виде однократной субретинальной или супрахориоидальной инъекции для получения устойчивой клеточной экспрессии белка анти-VEGF.



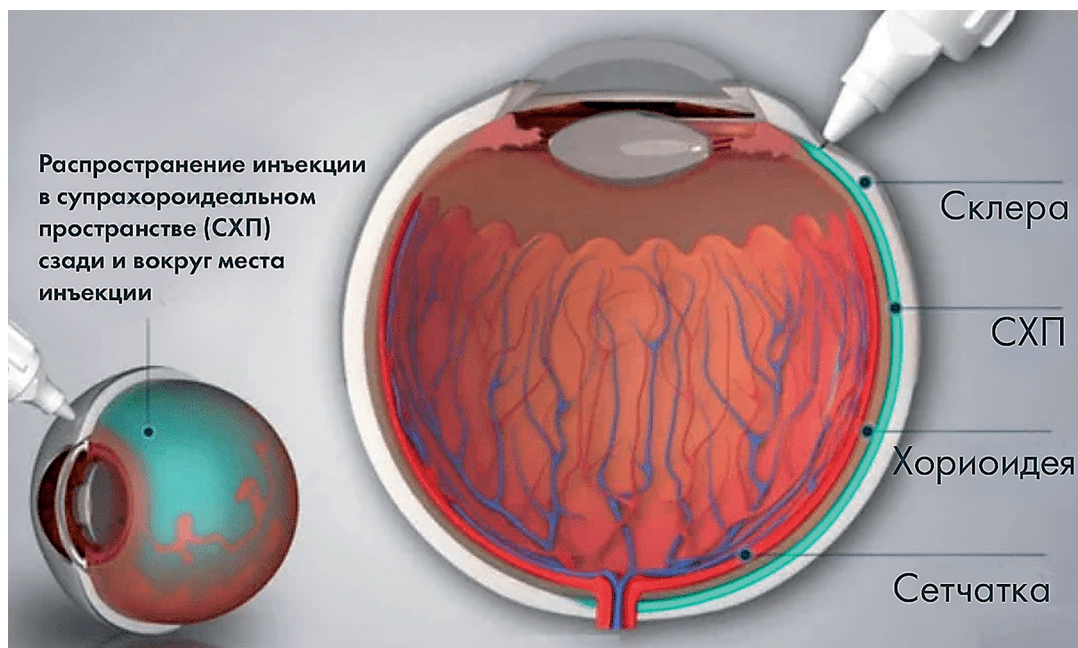
**Рис. 1.** Разница между интравитреальными и субретинальными инъекциями [19]  
**Fig. 1.** Difference between intravitreal and subretinal injections [19]

Недавно были опубликованы результаты открытого многокогортного исследования фазы I/IIa, в котором сообщалось о положительных результатах безопасности и эффективности при однократном введении субретинального препарата ABBV-RGX-314 при нВМД. Эффект от лечения наблюдался в течение 2 лет. В исследовании было 5 когорт, в зависимости от дозировки ( $3 \times 10^9$  vg/глаз,  $1 \times 10^{10}$  vg/глаз,  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз,  $1,6 \times 10^{11}$  vg/глаз,  $2,5 \times 10^{11}$ ). Не было отмечено иммунных реакций или воспаления, кроме ожидаемых после обычной витрэктомии, но было одно осложнение, которое возможно связано именно с воздействием препарата. Дозы  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз или выше привели к устойчивым концентрациям белка RGX-314 внутри глаза и стабилизацию или улучшение остроты зрения и центральной толщины сетчатки с небольшим количеством или без дополнительных инъекций против VEGF-A у большинства участников [20]. Сейчас проходят рандомизированные, частично маскированные, контролируемые исследования ATMOSPHERE (фаза IIb/III) и ASCENT (фаза III), в которых будут оценены средние значения изменения МКОЗ от исходного уровня до 54 недель. Сравнение проведут между двумя субретинальными дозировками ABBV-RGX-314 и ранибизумабом и афлиберцептом, вводимыми раз в месяц, интравитреально [21, 22]. Основные данные, оценивающие безопасность и эффективность при субретинальной форме доставки Sura-vec ожидаются в 2026 году [23].

В процессе работы исследование фазы II AAVIATE, которое представляет собой многоцентровое, открытое, рандомизированное, активно контролируемое

исследование с повышением дозы, изучающее эффективность, безопасность и переносимость супрахориоидального препарата ABBV-RGX-314 с использованием микроинъектора Clearside Suprachoroidal Space в сравнении с ежемесячным интравитреальным ранибизумабом. В исследовании RGX-314 вводят в трёх дозах:  $2,5 \times 10^{11}$  (когорты 1),  $5 \times 10^{11}$  (когорты 2 и 3) и  $1 \times 10^{12}$  (когорты 4–6) геномных копий на глаз. Промежуточные данные, опубликованные REGENXBIO, показали, что более половины пациентов в группах 4–6 достигли 80 % снижения годовой частоты инъекций (т. е. среднего количества инъекций анти-VEGF в год) и 50 % безинъекционной частоты в течение 6 месяцев после однократной супрахориоидальной инъекции ABBV-RGX-314. Лёгкое внутриглазное воспаление возникало с одинаковой частотой при обеих дозировках. Ранние результаты подтверждают многообещающий потенциал Sura-vec в качестве единоразовой инъекции, которая может обеспечить долгосрочную эффективность и безопасность при нВМД [20, 23, 24].

**Ихо-vec (иксобероген соропарвовек, ixoberogene soroparvovect, ранее ADVM-022)**, разрабатываемый компанией Adverum Biotechnologies Inc., США, представляет собой интравитреальную генную терапию с использованием AAB2,7m8, доставляющий трансген, кодирующий последовательность аналогичную афлиберцепту [25]. OPTIC, многоцентровое исследование фазы I, направленное на оценку безопасности и переносимости Ихо-vec у пациентов с нВМД. Участники были распределены по четырём когортам, различающимся дозировкой иксоберогена соропарвовека



**Рис. 2.** Введение микроиглы в супрахориоидальное пространство [18]  
**Fig. 2.** Insertion of a microneedle into the suprachoroidal space [18]

( $2 \times 10^{11}$  или  $6 \times 10^{11}$ , vg/глаз) и либо пероральным преднизолоном, либо местным дифлупреднатом в качестве профилактических стероидов. Большинство нежелательных явлений, возникающих при глазном лечении, были лёгкими (84 %) или умеренными (16 %) и зависимыми от дозы, при этом чаще всего сообщалось о клетках в передней камере и стекловидном теле [25]. В исследовании OPTIC у пациентов, получавших обе тестируемые дозы, уровень афлиберцепта сохранялся в течение 4,5 лет и демонстрировал впечатляющую эффективность: частота инъекций анти-VEGF-препаратов снизилась на 86 % в группе  $2 \times 10^{11}$  vg/глаз. Зрение сохранялось, а анатомические показатели улучшались в течение всего трёхлетнего исследования. Почти 50 % пациентов в группе  $2 \times 10^{11}$  vg/глаз не нуждались в дополнительных поддерживающих инъекциях анти-VEGF препаратов [26, 27].

В продолжающемся исследовании фазы II LUNA изучается безопасность и эффективность Ixo-vec в дозе  $2 \times 10^{11}$  vg/глаз и более низкой дозе  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз в сочетании с усиленной профилактикой кортикостероидами. Были обнародованы многообещающие предварительные результаты исследования LUNA, при этом обе дозы сохраняют визуальные и анатомические результаты. Через 52 недели при дозах  $2 \times 10^{11}$  и  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз было достигнуто снижение годовой частоты поддерживающих инъекций анти-VEGF препаратами на 92 и 88 %, без инъекций 54 и 69 %, соответственно. Были отмечены лишь незначительные воспалительные реакции, которые были купированы при применении местных кортикостероидов. Других значимых офтальмологических нежелательных лекарственных реакций не было. Во второй половине года компания Advegem инициировала исследование III фазы, ARTEMIS, где планируется сравнение Ixo-vec в дозировке  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз с афлиберцептом [27].

**4D-150 (4D Molecular Therapeutics, 4DMT, США)** — представляет собой интравитреальный капсид R100, полученный от нечеловеческих приматов. Он несёт сразу два трансгена: один кодирует афлиберцепт, проявляющий свою активность в отношении VEGF-A, VEGF-B и плацентарного фактора роста (placental growth factor; PlGF), второй кодирует микроРНК VEGF-C, которая путём интерференции нарушает процесс его синтеза [28]. PRISM представляет собой проспективное, многоцентровое исследование фазы I/II рандомизированное, контролируемое, маскированное, изучающее безопасность и переносимость 4D-150 при нВМД. Препарат применялся совместно с кортикостероидами, для профилактики внутриглазного воспаления [28]. Результаты фазы I, продолжительностью 36 месяцев, показали, что все три когорты доз в составе  $3 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^{10}$  и  $6 \times 10^9$  vg/глаз 4D-150 были безопасными и хорошо переносимыми. В когорте  $3 \times 10^{10}$  vg/глаз наблюдалось общее снижение средней годовой частоты инъекций анти-VEGF на 96,7, а 80 % не

нуждались в поддерживающих дозах афлиберцепта [28]. Промежуточные результаты фазы II (PRISM) соответствовали всем ключевым конечным точкам в течение 24 недель, и когорта  $3 \times 10^{10}$  vg/глаз продемонстрировала сопоставимые и стабильные цифры остроты зрения и более выраженную эффективность, и стабильность в плане толщины центральной зоны сетчатки по сравнению с группой афлиберцепта. В процессе работы исследование 4FRONT-1, которое представляет собой многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы. Длительность исследования 52 недели. Будет проведено сравнение эффективности, безопасности и количества инъекций по сравнению с афлиберцептом. Второе исследование III фазы, 4FRONT-2, имеет идентичный дизайн с 4FRONT-1, но будет оценивать основные фармакологические показатели 4D-150 как у «наивных», так и у продолжающих лечение пациентов. Ожидается, что 4FRONT-2 начнётся в третьем квартале 2025 года. Данные по первичным конечным точкам обоих испытаний ожидаются в первой половине 2027 года [29].

**EXG102-031 (Exegenesis Bio, Lower Gwynedd Township, США)** является субретинальной инъекцией генной терапии на основе рекомбинантного AAV вектора экспрессирующей ангиопоэтиновый (Ang) домен и гибридный белок рецептора VEGF (ABD-VEGFR), которые связывают и нейтрализуют все известные подтипы VEGF и Ang-2 [30]. В настоящее время EXG102-031 проходит открытое исследование фазы I/IIa с повышением дозы, предназначенное для оценки его безопасности и эффективности при нВМД [30].

**FT-003 (Frontera Therapeutics, США)** это генная терапия, представляющая собой субретинальную инъекцию на основе рекомбинантного AAV вектора. При воздействии на клетки сетчатки продуцируется рекомбинантный слитый белок, гомологичный афлиберцепту. FT-003 исследуется в открытом одноцентровом исследовании I фазы с целью оценки его безопасности, переносимости и предварительной эффективности у пациентов с нВМД [31]. В 2024 году FT-003 был одобрен для участия во II фазе исследований как нВМД в Китае [32].

**KN631 (Chengdu Origen Biotechnology, США)** — это генная терапия в виде субретинальной инъекции, рекомбинантный AAV вектор (серотип 8), разработанный для производства белка слияния рецепторов VEGF человека, состоящего из домена 2 VEGFR1, домена 3 и домена 4 VEGFR2, а также Fc-домена иммуноглобулина человека IgG1 со сродством связывания с VEGF-A, VEGF-B и PlGF. В доклинических исследованиях на приматах субретинальная доставка KN631 в низкой концентрации  $3 \times 10^8$  vg/глаз продемонстрировала значительное удержание терапевтических концентраций белка в сетчатке, останавливая развитие и прогрессирование неоваскуляризации [33]. Более того, устойчивая экспрессия терапевтического гена

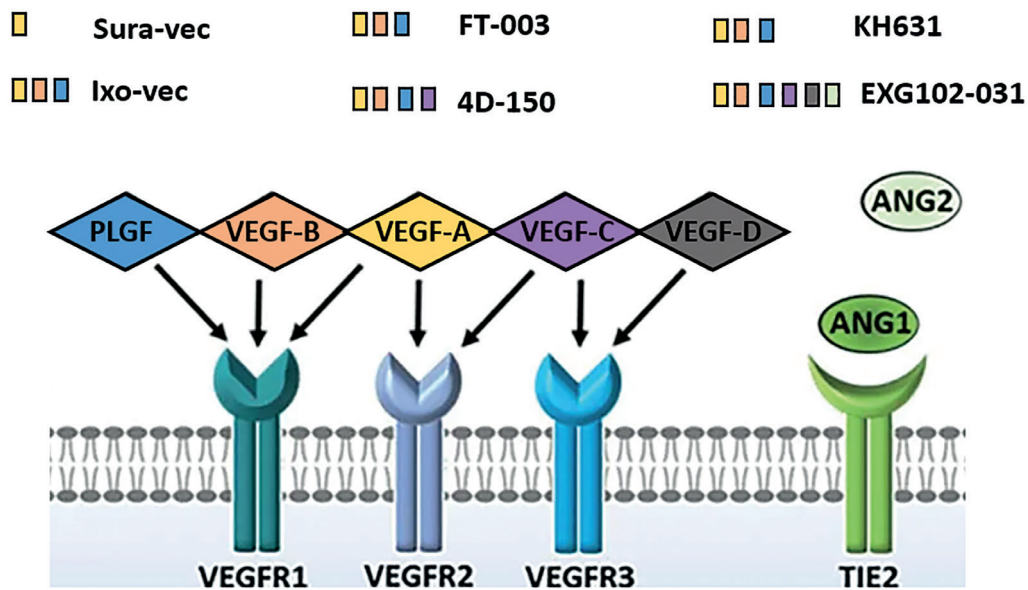


Рис. 3. Основные мишени препаратов для генной терапии [42]  
Fig. 3. Main targets of gene therapy drugs [42]

наблюдалась в течение более 96 недель. Клиническое исследование I фазы, VAN-2201, представляет собой непрерывное, многоцентровое, открытое клиническое исследование с повышением дозы для оценки безопасности и переносимости KH631 в пяти когортах доз у пациентов с нВМД. В конце 2024 года были опубликованы предварительные результаты исследований в 3 когортах. При годовом наблюдении за пациентами при терапии KH631 были отмечены хорошие профили эффективности и безопасности [34].

**OLX10212 (OliX Pharmaceuticals, Республика Корея)** представляет собой химически модифицированную асимметричную интерферентную РНК (siRNA), которая может напрямую проникать в клетки без носителя для доставки, чтобы ингибировать воспалительные пути. Препарат вводят посредством одной интравитреальной инъекции. О конкретных мишенях пока информации нет. В текущем многоцентровом исследовании фазы I с однократной дозой и повышением дозы оценивается безопасность и переносимость OLX10212 при уровнях доз от 100 мкг/глаз/50 мкл до 950 мкг/глаз/50 мкл. Главная цель исследования — оценка эффективности и фармакокинетики однократных и многократных инъекций у пациентов с нВМД [35]. Компания OliX Pharmaceuticals недавно объявила о положительных данных по безопасности и предварительных результатах эффективности этого исследования, включая отсутствие признаков воспаления, изменений внутриглазного гомеостаза или системных эффектов у всех пациентов. В исследовании также были определены уровни доз, подходящие для оценки эффективности тестирования в будущих клинических испытаниях [36].

**JNJ-1887 (JNJ-81201887, HMR-59, Бельгия)** является лекарственным генным препаратом, который представляет собой рекомбинантный AAB2. Его вводят интравитреально. JNJ-1887 увеличивает экспрессию растворимой формы CD59 (sCD59), которая ингибирует образование мембранного атакующего комплекса (membrane attack complex, MAC), процесса, участвующего в патогенезе ВМД, демонстрируя корреляцию с тяжестью заболевания и повреждением пигментного эпителия сетчатки. JNJ-1887 находится в стадии разработки для лечения нВМД и географической атрофии (ГА), вторичной по отношению к сухой ВМД. Два исследования I фазы, 1001 и 1002, продемонстрировали безопасность JNJ-1887 у пациентов с ГА и нВМД, соответственно [37]. Испытание 1002 представляло собой открытое многоцентровое исследование в течение 24 месяцев, в котором приняли участие 25 пациентов с нВМД, ранее не получавшими лечения. Пациенты получали начальную инъекцию анти-VEGF с последующей однократной интравитреальной инъекцией JNJ-1887 в дозах  $3,56 \times 10^{11}$  или  $1,071 \times 10^{12}$  vg/глаз, с определённой по протоколу схемой пероральной профилактики кортикостероидами. Было зарегистрировано четыре случая воспаления глаз, все они были лёгкой или умеренной степени тяжести и прошли после короткого курса пероральных стероидов и топических стероидов [38]. Предварительные результаты показали, что 18,2 % пациентов, получавших более низкую дозу, не нуждались в повторном лечении в течение первых 6 месяцев [39]. Эти ранние результаты свидетельствуют о том, что JNJ-1887 может предложить терапевтическое преимущество по сравнению с другими методами лечения пациентов,

испытывающих одновременно нВМД и ГА в одном глазу, что задокументировано в различных клинических исследованиях [40].

На сегодняшний день наиболее изученными являются три препарата для генной терапии, Sura-vec, Ixo-vec и 4D-150. По результатам пройденных исследований можно утверждать, что эти препараты имеют высокий терапевтический потенциал и приемлемый профиль безопасности. EXG102-031 — это препарат с самым широким спектром действия, но пока мало данных о его основных фармакологических свойствах. Для оценки эффективности и безопасности новой группы препаратов необходимы долгосрочные исследования. Генная терапия вирусным вектором является многообещающим подходом, подчёркивающий значительный прогресс в изменении стратегий лечения нВМД.

#### **Генная терапия при сухой форме возрастной макулярной дегенерации / Gene therapy for dry age-related macular degeneration**

Географическая атрофия (ГА) представляет собой прогрессирующее проявление сухой ВМД, характеризующееся дегенерацией фоторецепторов, пигментного эпителия сетчатки и хориокапилляров. Бремя болезни, связанной с географической атрофией, является значительным, что сильно влияет на качество жизни как пациентов, так и их близких [41, 42]. Прогноз для пациентов с ГА, ассоциированного с прогрессирующей сухой ВМД, сильно изменился в связи с недавним одобрением двух ингибиторов интравитреального комплемента: пегцетакоптана (Syfovre, Apellis Pharmaceuticals, США) и авацинкаптад пэгола (Izveray, Astellas Pharma, Япония) [43, 44]. Эти препараты действуют путём ингибирования каскада комплемента, который участвует в начале гибели клеток пигментного эпителия сетчатки, приводящей к ГА. Однако один из основных минусов их применения — необходимость в ежемесячных интравитреальных инъекциях в первый год терапии, далее раз в 2 месяца в течение неопределённого срока. Генная терапия вызывает большой интерес благодаря своему потенциалу в качестве препарата с более длительными интервалами между инъекциями для лечения ГА.

Ранее в статье было указано о JNJ-1887 в формате влажной ВМД. Это генный препарат для интравитреального введения, представляет собой рекомбинантный AAV2 вектор для эндогенного увеличения экспрессии sCD59. В дополнение к нВМД, JNJ-1887 находится в стадии разработки для лечения ГА на фоне сухой ВМД. Испытание 1001 представляло собой открытое одноцентровое исследование, продолжавшееся 24 месяца, в котором приняли участие 17 пациентов с ГА в трёх группах доз: низкая ( $3,56 \times 10^{10}$  vg/глаз;  $n = 3$ ), промежуточная ( $1,07 \times 10^{11}$  vg/глаз;  $n = 3$ ) и высокая ( $3,56 \times 10^{11}$  vg/глаз;  $n = 11$ ) [37, 38]. Лёгкая

степень внутриглазного воспаления наблюдалась у пяти пациентов. Эти случаи контролировались путём наблюдения до разрешения или местного лечения кортикостероидами. Исследование показало, что у большинства пациентов в группе высоких доз скорость прогрессирования ГА была ниже, чем у контрольной группы. Не было отмечено ни одного случая перехода во влажную форму ВМД [45].

В настоящее время компания Janssen Pharmaceutica набирает пациентов с ГА на фоне сухой ВМД в исследование фазы IIb PARASOL [46]. Компания планирует набрать 300 участников и распределить их в когорты, одна из которых — плацебо. Один из основных критериев, по которым будет оцениваться эффект — это площадь развития ГА в течение 18 месяцев. Препарат JNJ-1887 получил статус Fast Track от FDA и обозначение Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) от EMA [48].

OCU410 (AAV-hRORA, Ocugen, США) использует систему доставки AAV вектора для транспортировки гена RORA (Related Orphan Receptor A, RAR, связанный орфанный рецептор A) в сетчатку. Белок RORA играет решающую роль в метаболизме липидов, уменьшая отложения липофусцина и окислительный стресс. Он имеет противовоспалительные свойства и подавляет систему комплемента, о чём свидетельствуют исследования *in vitro* и на животных моделях [48, 49]. Исследование ArMaDa фазы I/II направлено на оценку безопасности одностороннего субретинального введения OCU410 у лиц с ГА и будет проводиться в две фазы. Фаза I включает в себя многоцентровое открытое исследование с диапазоном доз, включающее три уровня дозы: низкая доза ( $2,5 \times 10^{10}$  vg/мл), средняя доза ( $5 \times 10^{10}$  vg/мл) и высокая доза ( $1,5 \times 10^{11}$  vg/мл). Фаза II представляет собой рандомизированное исследование, в котором пациенты будут случайным образом распределены либо в одну из двух групп лечения OCU410, либо в контрольную группу, не получавшую лечения. Недавно компания Ocugen объявила, что исследование ArMaDa фазы I/II с участием 60 человек показало, OCU410 обладает благоприятным профилем безопасности, не вызывает серьёзных побочных эффектов и позволяет на 44 % сократить рост очагов поражения по сравнению с глазами, не получавшими лечения, а также значительно улучшить зрительные функции. Компания планирует провести ключевое исследование третьей фазы в 2026 году, а к 2028 году подать документы в регулирующие органы [50].

4D-175 (ранее sCFH, 4D Molecular Therapeutics, США) является кандидатом на терапию для ГА с использованием запатентованного ретинотропного вектора R100 для переноса трансгена, кодирующего короткую форму фактора комплемента человека H (sCFH). sCFH является сокращённой и оптимизированной формой фактора комплемента H (CFH), главного ингибитора и регулятора воспалительной

системы комплемента. Мутации гена *CFH* были идентифицированы как значимые генетические факторы риска развития ВМД, включая ГА. Примерно 75 % пациентов с ГА являются носителями вариантов *CFH* высокого риска, которые снижают ингибиторную функцию комплемента и приводят к повышенной активности пути комплемента. Кроме того, 4DMT объявила, что подача заявки на исследование нового препарата (IND) ожидается во втором квартале 2024 года, а начало фазы I ожидается во втором полугодии 2024 года [51]. О промежуточных результатах этого исследования пока нет информации.

Генная терапия географической атрофии является многообещающим направлением современной медицины. Наиболее перспективные препараты находятся на ранних стадиях исследований и однозначно сделать вывод об их терапевтических перспективах, пока не представляется возможным. Необходимо помнить, что при выраженной ГА даже применение генной терапии не позволит значительно повлиять на функциональный результат, поскольку в этой стадии заболевания сетчатка имеет безвозвратные повреждения фоторецепторов.

**Проблемы применения генной терапии при терапии возрастной макулярной дегенерации /  
Problems of using gene therapy in the treatment of age-related macular degeneration**

Генная терапия имеет значительные перспективы для лечения ВМД, но необходимо обозначить определённые риски. Новые данные о безопасности и эффективности генной терапии ВМД обнадеживают, но отсутствие долгосрочных результатов вызывает беспокойство по поводу потенциальных нежелательных лекарственных реакций и долгосрочной эффективности воздействия этих методов лечения. Кроме того, процесс точной доставки терапевтического гена в определённые клетки сетчатки остаётся сложным. Несмотря на значительный прогресс в совершенствовании методов внутриглазной доставки, универсально успешный и последовательный метод нацеливания на клетки сетчатки у всех пациентов ещё не установлен [14, 52].

Существенная проблема возникает из-за реакции иммунной системы на вирусные векторы, используемые в генной терапии, которые могут быть определены как чужеродные, и вызывать воспалительную реакцию. Степень этого воспаления может варьироваться от лёгкой до тяжёлой, на которую влияют такие факторы, как дозировка, способ доставки, тип вирусного вектора, промотор и конкретный доставленный ген. Например, аденовирусные векторы, как правило, провоцируют более сильный воспалительный ответ по сравнению с аденоассоциированными вирусными векторами. Присутствие нейтрализующих антител в крови пациента может препятствовать способности вирусного

вектора эффективно доставлять терапевтический ген, при этом распространённость этих антител варьируется в зависимости от различных серотипов ААВ вектора [53, 54]. Для сравнения, пожилые пациенты с возрастной макулярной дегенерацией часто имеют повышенное базовое воспаление глаз и ранее существовавшие анти-ААВ антитела, которые могут ухудшить иммунный ответ и уменьшить терапевтический эффект [55–57]. Дозозависимое воспаление глаза — побочный эффект, наблюдаемый в клинических исследованиях генной терапии глаза, — представляет опасность при любом способе введения, включая субретинальное, супрахориоидальное и интравитреальное введение [58, 59].

Для купирования внутриглазной воспалительной реакции при генной терапии глаза требуется применение местных или системных стероидов. Проблемы, связанные с развитием иммунного ответа на вирусный вектор, вызывают особые опасения при введении препарата у пациентов с двусторонним поражением глаз [60].

Известно, что субретинальные инъекции могут привести к меньшему риску внутриглазного воспаления по сравнению с интравитреальными инъекциями. Однако возникшее воспаление после интравитреальной генной терапии обычно хорошо реагирует на лечение, потенциал этих осложнений всё ещё изучается. Субретинальная инъекция, подвергается меньшему риску воспаления переднего сегмента глаза, но несёт риск локализованной атрофии сетчатки и пигментных изменений, особенно с более высокими дозами вектора.

Клинический опыт в исследовании Sura-vec с ААВ8 вектором выявил благоприятный профиль безопасности, без клинически значимых иммунных реакций, помимо тех, которые связаны с самой процедурой витрэктомии [55–57]. Был зарегистрирован один случай выраженной потери зрения, вызванный изменением в пигментном эпителии сетчатки, при высокой дозе вектора. Бессимптомные периферические дефекты в пигментном эпителии наблюдались у нескольких пациентов, получавших от умеренной до высокой дозы. Хотя этот метод обеспечивает очень точную доставку в субретинальное пространство, он представляет техническую трудность для пожилых пациентов с ВМД при наличии тонкой или атрофической сетчатки и, следовательно, более высокий риск повреждения или других осложнений.

При интравитреальной инъекции чаще возникают воспаления переднего сегмента глаза, такие как передний увеит и витреит. Это наблюдалось в клинических испытаниях Ixo-vec, где данные фазы I/II показали до 40 % возникновения переднего увеита при высоких дозах. Большинство воспалительных реакций были от лёгкой до умеренной степени тяжести и хорошо реагировали на местные кортикостероиды, не было случаев воспаления, угрожающего зрению [55–57].

Сложный характер процедур введения генной терапии и их высокая стоимость поднимают вопросы о практичности широкого применения, что потенциально приводит к этическим проблемам по поводу доступности лечения [61]. Эти проблемы подчёркивают важность продолжения исследований для совершенствования методов доставки, снижение частоты иммунных реакций и снижения затрат на то, чтобы сделать эти методы лечения более доступными.

Таким образом, генная терапия предлагает обнадеживающий путь для терапии ВМД, но связанные с этим проблемы и риски подчёркивают необходимость текущих исследований и разработок. Обеспечение безопасности, эффективности и доступности этих методов лечения будет иметь решающее значение для их успеха в качестве долгосрочного решения для ВМД.

### **Заключение / Conclusion**

Область генной терапии заболеваний сетчатки, быстро развивается, предлагая многообещающие альтернативы текущим стандартам лечения. Тем не менее важно признать проблемы и ограничения, которые сопровождают разработку и внедрение генной терапии.

При генной терапии глаза могут возникать серьёзные проблемы, такие как внутриглазное воспаление и иммунный ответ. Кроме того, важен и путь введения таких препаратов. Субретинальное введение требует

высокой квалификации хирурга, и в редких случаях при высоких дозировках препарата, может приводить к атрофии сетчатки. Интравитреальные инъекции проще в проведении, однако имеют повышенный риск возникновения внутриглазного воспаления. Определение оптимальных дозировок, обеспечивающих баланс между клинической эффективностью и минимизацией воспалительной реакции, позволит существенно снизить риски для пациентов, проходящих генную терапию глаза, и, следовательно, оптимизировать продолжительность, интенсивность и способ введения стероидов.

Такие факторы, как безопасность, путь использования, оптимальные режимы дозирования, долгосрочная эффективность и доступность этих инновационных методов лечения, требуют дальнейшего изучения и рассмотрения. Будущие исследования будут сосредоточены на уточнении конструкции векторов, выборе соответствующих промоторов и оптимизации методов доставки при тщательном управлении рисками, связанными с длительной экспрессией белков, которые ингибируют ангиогенез или систему комплемента.

Несмотря на сохраняющиеся проблемы, достижения в области генной терапии, представленные в этой статье, позволяют заглянуть в будущее, в котором терапия заболеваний сетчатки трансформируется и даёт надежду на улучшение результатов и качества жизни пациентов во всём мире.

---

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Участие авторов**

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Мошетьова Л. К. — разработка модели, финальное утверждение рукописи; Сошина М. М. — разработка модели, сбор данных, анализ, написание текста.

#### **Финансирование**

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

### **ADDITIONAL INFORMATION**

#### **Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Authors' participation**

All authors participated in the development of the concept and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. Moshetova LK — model development, final approval of the manuscript; Soshina MM — model development, data collection, analysis, writing the text.

#### **Funding**

This work was not supported by sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мошетова Лариса Константиновна** — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: 0000-0001-5081-414X  
РИНЦ SPIN-код: 5697-6825

**Сошина Мария Михайловна** — к. м. н., медицинский советник Медицинского департамента АО «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: greenmaha@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-7886-7702  
РИНЦ SPIN-код: 3177-3060

ABOUT THE AUTHORS

**Larisa K. Moshetova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ophthalmology, President of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia, Moscow  
ORCID ID: 0000-0001-5081-414X  
RSCI SPIN code: 5697-6825

**Maria M. Soshina** — Cand. Sci. (Med.), Medical advisor, Medical Department R-Pharm Group, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
e-mail: greenmaha@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-7886-7702  
RSCI SPIN code: 3177-3060

Список литературы / References

1. Макулярная дегенерация возрастная: клинические рекомендации РФ, 2024. [Age-related macular degeneration: clinical guidelines of the Russian Federation, 2024. (In Russ.).]
2. Bauml CR. Wet age-related macular degeneration: treatment advances to reduce the injection burden. *Am J Manag Care*. 2020 May;26(5 Suppl):S103-S111. doi: 10.37765/ajmc.2020.43435.
3. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Алхарки Л. Современные тенденции анти-VEGF -терапии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(3-2):46-50. [Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Alkharki L. Modern trends in anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(3-2):46-50. (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202313903246.
4. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00050-4.
5. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
6. Зайцевой О.В., Нероева Н.В. Заболевания сетчатки в цифрах федеральной статистики Российской Федерации» на конференции / Достижения и перспективы офтальмологии: Национальный конгресс с международным участием; март 4-5, 2025; Москва. [Zaitseva O.V., Neroeva N.V. "Retinal diseases in the figures of federal statistics of the Russian Federation" at the conference / Achievements and Prospects of Ophthalmology: National Congress with International Participation; March 4-5, 2025; Moscow (In Russ.).] Доступно по: [https://ovis.ru/media/filer\\_public/f4/95/f495e1f4-3cfa-4b8f-8de4-6f1df54a0b03/retinal\\_diseases\\_in\\_russia\\_2025\\_newsorganum\\_visus.pdf](https://ovis.ru/media/filer_public/f4/95/f495e1f4-3cfa-4b8f-8de4-6f1df54a0b03/retinal_diseases_in_russia_2025_newsorganum_visus.pdf). Ссылка активна на 26.07.2025.
7. Sharma A, Parachuri N, Kumar N, et al. The Port Delivery System with ranibizumab-journey of mitigating vitreous hemorrhage. *Eye (Lond)*. 2022 Mar;36(3):488-489. doi: 10.1038/s41433-021-01830-5.
8. Sarkar A, Dyawanapelly S. Nanodiagnostics and Nanotherapeutics for age-related macular degeneration. *J Control Release*. 2021 Jan 10;329:1262-1282. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.054.
9. Sarkar A, Jayesh Sodha S, Junnuthula V, et al. Novel and investigational therapies for wet and dry age-related macular degeneration. *Drug Discov Today*. 2022 Aug;27(8):2322-2332. doi: 10.1016/j.drudis.2022.04.013.
10. Rowe LW, Ciulla TA. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes (Basel)*. 2024 Jun 1;15(6):720. doi: 10.3390/genes15060720.
11. Лукстурна (Luxturna). Доступно по: [https://medi.ru/instrukciya/luksturna\\_27146/](https://medi.ru/instrukciya/luksturna_27146/) Ссылка активна на 26.07.2025.

12. Wang JH, Zhan W, Gallagher TL, Gao G. Recombinant adeno-associated virus as a delivery platform for ocular gene therapy: A comprehensive review. *Mol Ther*. 2024 Dec 4;32(12):4185-4207. doi: 10.1016/j.ythte.2024.10.017.
13. Kolesnik VV, Nurtdinov RF, Oloruntimehin ES, et al. Optimization strategies and advances in the research and development of AAV-based gene therapy to deliver large transgenes. *Clin Transl Med*. 2024 Mar;14(3):e1607. doi: 10.1002/ctm2.1607.
14. Hushmandi K, Lam HY, Wong WM, et al. Gene therapy for age-related macular degeneration: a promising frontier in vision preservation. *Cell Commun Signal*. 2025 May 20;23(1):233. doi: 10.1186/s12964-025-02246-4.
15. Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, Michaelides M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol*. 2021 Feb;105(2):151-157. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316195.
16. Lisowski L, Tay SS, Alexander IE. Adeno-associated virus serotypes for gene therapeutics. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct;24:59-67. doi: 10.1016/j.coph.2015.07.006.
17. Peng Y, Tang L, Zhou Y. Subretinal Injection: A Review on the Novel Route of Therapeutic Delivery for Vitreoretinal Diseases. *Ophthalmic Res*. 2017;58(4):217-226. doi: 10.1159/000479157.
18. Wan CR, Muya L, Kansara V, Ciulla TA. Suprachoroidal Delivery of Small Molecules, Nanoparticles, Gene and Cell Therapies for Ocular Diseases. *Pharmaceutics*. 2021 Feb 22;13(2):288. doi: 10.3390/pharmaceutics13020288.
19. Carvalho C, Lemos L, Antas P, Seabra MC. Gene therapy for inherited retinal diseases: exploiting new tools in genome editing and nanotechnology. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2023 Sep 19;3:1270561. doi: 10.3389/fopht.2023.1270561.
20. Campochiaro PA, Avery R, Brown DM, et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314: a phase 1/2a dose-escalation study. *Lancet*. 2024 Apr 20;403(10436):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00310-6.
21. Study Details | Pivotal 1 Study of RGX-314 Gene Therapy in Participants with nAMD | ClinicalTrials.gov. [cited 2025 Aug 15]. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704921>.
22. Study Details | Pivotal 2 Study of RGX-314 Gene Therapy in Participants with nAMD | ClinicalTrials.gov. [cited 2025 Aug 15]. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05407636>.
23. AbbVie and REGENXBIO Announce Updates on the ABBV-RGX-314 Clinical Program. January 13, 2025. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://news.abbvie.com/2025-01-13-AbbVie-and-REGENXBIO-Announce-Updates-on-the-ABBV-RGX-314-Clinical-Program>.
24. REGENXBIO Announces Positive Interim Data from Phase II AAVIATE® Trial of ABBV-RGX-314 for the Treatment of Wet AMD Using Suprachoroidal Delivery | Regenxbio Inc. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://regenxbio.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-announces-positive-interim-data-phase-ii-aaviater/>
25. Regillo C.D. Ixo-vec (ixoberogene soroparvec) Intravitreal Gene Therapy for Neovascular AMD: 3-Year Results from the Phase 1 OPTIC Extension Trial and Preliminary Data from the Phase 2 LUNA Trial [PowerPoint slides]. AAO Retina Subspecialty. San Francisco, CA, United

- States. 2024. [cited 2025 Aug 15]. <https://adverum.com/wp-content/uploads/2023/11/ADVM-AAO2023-OPTIC-LUNA.pdf>.
26. Khanani AM, Boyer DS, Wyckoff CC, et al. Safety and efficacy of ixoberogene soroparvovec in neovascular age-related macular degeneration in the United States (OPTIC): a prospective, two-year, multicentre phase 1 study. *EClinicalMedicine*. 2023 Dec 22;67:102394. doi: 10.1016/j.eclim.2023.102394.
27. Adverum Biotechnologies Announces Positive 52-Week LUNA and 4-Year OPTIC Results, and Provides Key Pivotal Program Design Elements [cited 2026 Jun 24]. Режим доступа: <https://adverum.com/press-archive/adverum-biotechnologies-announces-positive-52-week-luna-and-4-year-optic-results-and-provides-key-pivotal-program-design-elements/>.
28. Khanani AM, Hershberger VS, Kay CN, et al. Interim results for the Phase 1/2 PRISM Trial evaluating 4D-150, a dual-transgene intravitreal genetic medicine in individuals with neovascular (wet) age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):5055.
29. 4DMT Announces First Patients Enrolled in 4FRONT-1 Phase 3 Clinical Trial Evaluating 4D-150 in Wet AMD. 2025 [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://4dmt.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/4dmt-announces-first-patients-enrolled-4front-1-phase-3-clinical>.
30. A Study of EXG102-031 in Participants With wAMD [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2024-01-09. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06183814>.
31. Gene Therapy for Wet AMD [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2023-04-26. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611424>.
32. FDA Frontera Receives FDA clearance for FT-003 Phase 2 IND in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Last Update Posted 2024-11-12. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://fronteratherapeutics.com/news/2023.html>.
33. Ke X, Jiang H, Li Q, et al. Preclinical evaluation of KH631, a novel rAAV8 gene therapy product for neovascular age-related macular degeneration. *Mol Ther*. 2023 Nov 1;31(11):3308-3321. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.09.019.
34. Stephen Huddleston, Shawn Patrick Shearn, Anna Maria Oughton, et al; VAN-2201: Phase 1 study of KH631 gene therapy for the treatment of wet AMD (NCT05657301). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66(8):6385.
35. Evaluation of OLX10212 in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2024-02-21. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643118?term=olix&rank=2>.
36. Olix [Internet]. Olix News [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: [https://olixpharma.com/eng/pr/news.php?ptype=view&idx=424&page=1&code=news\\_eng](https://olixpharma.com/eng/pr/news.php?ptype=view&idx=424&page=1&code=news_eng).
37. Lad EM, Chao DL, Pepio A, et al. Pooled Safety Analysis of a Single Intravitreal Injection of JNJ-1887 (Gene Therapy, AAVCAGsCD59) in Patients with Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):732. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2786197>
38. JNJ-81201887 Medical Information. [cited 2025 Jul 30]. Режим доступа: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/jnj-81201887/medical-content/phase-1-clinical-trials#biblioRef02>.
39. Dugel PU. Data on a Gene Therapy for Dry and Wet AMD. *Retinal Physician*. 2020;17:16-17.
40. Kaszubski P, Ben Ami T, Saade C, Smith RT. Geographic Atrophy and Choroidal Neovascularization in the Same Eye: A Review. *Ophthalmic Res*. 2016;55(4):185-93. doi: 10.1159/000443209.
41. Das N, Talcott KE. Tyrosine Kinase Inhibitors for Wet AMD and Diabetic Retinopathy. *Retinal Physician*. 2024;21:14-17.
42. Patel PJ, Ziemssen F, Ng E, et al. Burden of Illness in Geographic Atrophy: A Study of Vision-Related Quality of Life and Health Care Resource Use. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jan 8;14:15-28. doi: 10.2147/OPTH.S226425.
43. Heier JS, Lad EM, Holz FG, et al; OAKS and DERBY study investigators. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1434-1448. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01520-9.
44. Khanani AM, Patel SS, Staurenghi G, et al; GATHER2 trial investigators. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1449-1458. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01583-0.
45. Heier JS, Cohen MN, Chao DL, et al. Phase 1 Study of JNJ-81201887 Gene Therapy in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2024 Dec;131(12):1377-1388. doi: 10.1016/j.optha.2024.06.013.
46. A Phase 2b, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Dose-Ranging, Sham-Controlled Clinical Trial to Evaluate Intravitreal JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59) Compared to Sham Procedure for the Treatment of Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2025-07-20. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05811351>.
47. Janssen to Highlight Innovation in Retinal Pipeline at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting [Internet]. Johnson & Johnson [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-to-highlight-innovation-in-retinal-pipeline-at-the-association-for-research-in-vision-and-ophthalmology-arvo-2023-annual-meeting>.
48. Singh DK, Kattala SS, Upadhyay AK. OCU410, a Potential Therapeutic for Dry-AMD, Suppresses Inflammatory Cytokine Gene Expression in Retinal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):80-A0053.
49. Singh DK, Nsaibia M, Kattala S, et al. Modifier Gene Approach Using OCU410 for Dry-AMD Therapy: One Gene-Multiple Targets. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):755.
50. Ocugen Completes Phase 2 Enrollment in OCU410 Clinical Trial for Geographic Atrophy Treatment [Internet]. Nasdaq. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://www.nasdaq.com/articles/ocugen-completes-phase-2-enrollment-ocu410-clinical-trial-geographic-atrophy-treatment>.
51. 4DMT Announces FDA Clearance of IND Application for 4D-175 Genetic Medicine for the Treatment of Geographic Atrophy [4D Molecular Therapeutics] [Internet]. 4 DMT Investors and Media Release Details. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://4dmt.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/4dmt-announces-fda-clearance-ind-application-4d-175-genetic/>.
52. Trincão-Marques J, Ayton LN, Hickey DG, et al. Gene and cell therapy for age-related macular degeneration: A review. *Surv Ophthalmol*. 2024 Sep-Oct;69(5):665-676. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.05.002.
53. Mehta N, Robbins DA, Yiu G. Ocular Inflammation and Treatment Emergent Adverse Events in Retinal Gene Therapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2021 Jul 1;61(3):151-177. doi: 10.1097/IIO.0000000000000366.
54. Zaiss AK, Liu Q, Bowen GP, et al. Differential activation of innate immune responses by adenovirus and adeno-associated virus vectors. *J Virol*. 2002 May;76(9):4580-90. doi: 10.1128/jvi.76.9.4580-4590.2002.
55. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2022 Feb;36(2):303-311. doi: 10.1038/s41433-021-01842-1.
56. Campochiaro PA, Avery R, Brown DM, et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314: a phase 1/2a dose-escalation study. *Lancet*. 2024 Apr 20;403(10436):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00310-6.
57. Nussenblatt RB, Lee RW, Chew E, et al. Immune responses in age-related macular degeneration and a possible long-term therapeutic strategy for prevention. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul;158(1):5-11.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.014.
58. Bucher K, Rodríguez-Bocanegra E, Daultebekov D, Fischer MD. Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors — Implications for treatment success and safety. *Prog Retin Eye Res*. 2021 Jul;83:100915. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100915.
59. Campochiaro PA, Wyckoff CC, Brown DM, et al; Tanzanite Study Group. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Retinal Vein Occlusion: Results of the Tanzanite Study. *Ophthalmol Retina*. 2018 Apr;2(4):320-328. doi: 10.1016/j.oret.2017.07.013.
60. Poulsen K, Hanna K, Nieves J, et al. Nonclinical study of ixo-vec gene therapy for nAMD supports efficacy for a human dose of 6E10 vg/eye and staggered dosing of fellow eyes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2025 Feb 10;33(1):101430. doi: 10.1016/j.omtm.2025.101430.
61. Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Глава 32. Этические вопросы генной терапии. В кн. Руководство по этике научных исследований / под общей ред. А.Л. Хохлова. Москва : Изд-во ОКИ, 2026. 764 с. ISBN 978-5-4465-4553-7. Режим доступа: <https://izdat-ok.ru/rukovodstvo-po-etike-nauchnykh-issledovaniy-2026>.



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

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

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

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

## Аннотация

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

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

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

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

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

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

## Для цитирования:

Иванова Д. А., Юровская Е. И., Галкина К. Ю. Фармакогенетические маркеры в лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):29–35. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-29-35>. EDN: RYLDYB.

**Поступила:** 22.10.2025. **В доработанном виде:** 25.11.2025. **Принята к печати:** 12.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

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

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

<sup>1</sup> Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russian Federation

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

## Abstract

**Relevance.** The treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is often complicated by adverse drug reactions (ADRs) necessitating drug discontinuation. Its effectiveness falls short of target indicators and depends on a number of factors, including the patient's genetic profile. Pharmacogenetic markers for MDR-TB remain unstudied; their identification is expected to improve treatment outcomes through a personalized approach.

**Objective.** To determine pharmacogenetic markers associated with the efficacy and safety of treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis.

**Materials and methods.** A prospective cohort study included 40 patients with MDR-TB without HIV infection, receiving therapy with regimens containing bedaquiline, linezolid, and a fluoroquinolone in 2023-2024. A single 3-5 ml venous blood sample was collected from all patients irrespective of treatment duration. The presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in cytochrome genes (CYP3A4, CYP3A5), P-glycoprotein (ABCB1), ATP-binding cassette transporter (ABCG2), and organic anion transporter (SLCO1B1) was determined using real-time PCR. These genes were selected based on literature and PharmGKB database analysis. Their association with treatment efficacy and safety parameters was assessed using univariate analysis, calculating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI).

**Results.** The following target polymorphisms were identified: SLCO1B1 (rs4149056, in 25.8%), ABCB1 (rs1045642 — in 75.0 %, rs2032582 — 72.2 %, rs1128503 — 77.8 %), ABCG2 (rs2231142 — in 24.3 %), CYP3A4 (rs2740574 — in 8.1 %), CYP3A5 (rs776746 — in 10.8 %). Treatment efficacy based on the criterion of sputum culture conversion was 89.3% (95% CI 72.0-97.1 %); the incidence of ADRs was 70 % (95 % CI 54.5-82.0 %), with neurotoxic reactions predominating (in 11 of 40 patients, 27.5 %). The CYP3A5 rs776746 AA genotype and the ABCG2 rs2231142 AA genotype were associated with the lowest rates of sputum culture conversion: 33 % and 0 % of individuals with each variant, respectively, compared to 100% in others,  $p < 0.01$ , OR 0.021 (95 % CI 0.001-0.77) and 0.083 (95 % CI 0.01-0.98). The risk of neurotoxic reactions was higher in the presence of the wild-type GG genotype of the ABCB1 rs2032582 gene (55.6 % vs. 16.0 % in patients with allelic polymorphisms,  $p = 0.034$ , OR 6.3, 95 % CI 1.2-33.3); the risk of gastrointestinal reactions was higher with the TT genotype of the ABCB1 rs1128503 gene (50.0 % vs. 10.0%,  $p = 0.045$ , OR = 9.0, 95 % CI 1.22-66.2).

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

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

#### For citations:

Ivanova DA, Yurovskaya EI, Galkina KYu. Pharmacogenetic markers in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-29-35>. EDN: RYLDYB.

**Received:** 22.10.2025. **Revision received:** 25.11.2025. **Accepted:** 12.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

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

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

Состав современных режимов лечения туберкулёза резко отличается в зависимости от наличия МЛУ возбудителя. И если для лекарственно-чувствительного туберкулёза известен целый ряд потенциальных фармакогенетических маркеров [8–11], в клинической практике используется оценка типа ацетилирования (генотипа N-ацетилтрансферазы 2, ключевого участника метаболизма изониазида), то в отношении

пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя биомаркеры не изучены, персонализированная стратегия не разработана.

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

В «ядро» современных режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулёза входят так называемые препараты группы А — бекваксин, линезолид, лево- или моксифлоксацин; коррекция дозы в первую очередь оправдана для линезолида и фторхинолонов. В метаболизме и выведении этих препаратов участвует целый ряд ферментов и транспортеров. Ключевыми из них являются изоформы цитохрома CYP3A4 и CYP3A5, которые участвуют в метаболизме линезолида и бекваксина, и три основных белка транспортера [12–14]: Р-гликопротеин, АТФ-связывающий каскадный транспортер G2 и транспортер органических анионов OATP B1 (ген SLCO1B1). Для каждого из этих белков известны кодирующие гены, мутации в которых могут быть связаны с изменением фармакологического ответа. Возможности использования этих сведений в практике врача-фтизиатра для прогнозирования и управления ответом на лечение остаются неизвестными.

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

## Материалы и методы / Materials and methods

В проспективное когортное исследование включены 40 пациентов больных с МЛУ-, пре-ШЛУ-, ШЛУ-туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, зарегистри-

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

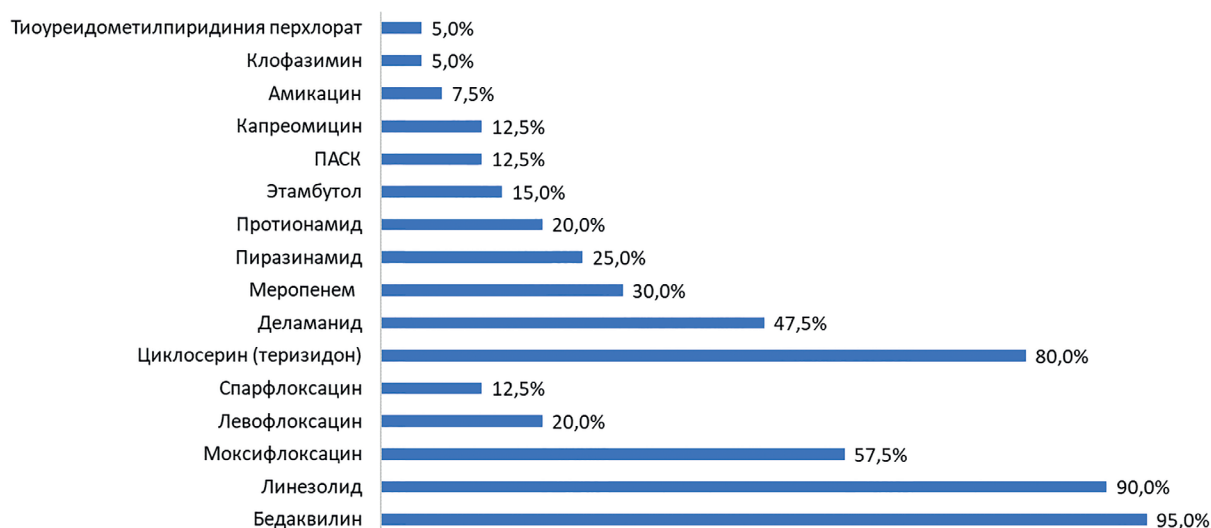
Режим химиотерапии формировали согласно актуальной версии клинических рекомендаций («Туберкулёз у взрослых» [15]) с учётом индивидуального спектра лекарственной чувствительности возбудителя, анамнестических данных о переносимости терапии, спектра и тяжести сопутствующей патологии; все пациенты в составе схемы лечения получали бедакви-

лин, линезолид и фторхинолоны (моксифлоксацин, или левофлоксацин, или спарфлоксацин), а также другие препараты, рекомендуемые в составе режима (циклосерин или теризидон, деламанид, протионамид, ПАСК, амикацин или капреомицин, карбапенемы). Спектр назначаемых ПТП представлен на рис. 1.

На основе анализа литературы и данных онлайн-базы знаний PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>) определены однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms; SNP) в генах CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, SLCO1B1, ABCG2, связанные с фармакокинетикой основных ПТП для лечения МЛУ-туберкулёза (таблица), и доступные для тестирования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

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

Эффективность лечения оценивали по срокам прекращения бактериовыделения, наличию положительной клинико-рентгенологической динамики



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

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

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

Table 1

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

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

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

### Результаты / Results

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

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

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



Рис. 2. Спектр нежелательных побочных реакций (указано доля пациентов в % с развившимися реакциями)  
Fig. 2. Spectrum of adverse reactions (the percentage of patients with reactions is shown)

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

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

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

Выявлена взаимосвязь показателей эффективности лечения с двумя фармакогенетическими маркера-

ми: наличием гомозиготных полиморфизмов в генах цитохрома CYP3A5 (*rs776746*) и АТФ-связывающего кассетного транспортера G2 (*rs2231142*).

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

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

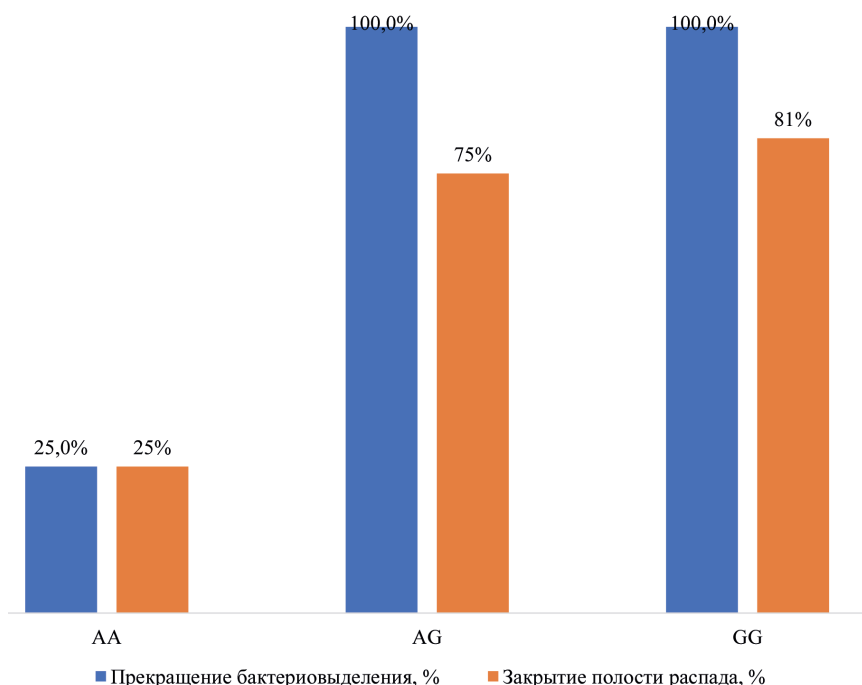
Ни один из исследуемых полиморфизмов не продемонстрировал статистически значимой взаимосвязи с общей частотой НР. При анализе возможных маркеров для отдельных типов реакций определена более высокая частота нейротоксических реакций у пациентов с генотипом GG («дикий») гена ABCB1 *rs2032582* (55,6 против 16,0 % у больных с генотипами AG и AA,

$p = 0,034$ , ОШ = 6,3 (95 %ДИ 1,2–33,3). Фактором риска для гастроинтестинальных реакций служило наличие генотипа TT (гомозиготной мутации) в гене ABCB1 *rs1128503*: 50,0 против 10,0 % у больных с генотипами CT и CC,  $p = 0,045$ , ОШ = 9,0 (95 %ДИ 1,22–66,2 %).

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

### Обсуждение / Discussion

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



**Рис. 3.** Показатели эффективности лечения у больных с разными вариантами генотипа ABCG2 *rs2231142*

**Fig. 3.** Treatment efficacy rates in patients with different variants of the ABCG2 *rs2231142* genotype

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

Кроме того, выявлены аллельные полиморфизмы, связанные с риском значимых побочных реакций (для генов Р-гликопротеина и транспортера органических анионов В1). Таким образом, определён возможный состав фармакогенетической панели, применимой для прогнозирования ответа на лечение и выработки

оптимальной лечебной стратегии у наиболее сложной категории пациентов.

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

### Заключение / Conclusion

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

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

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи.

#### Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Authors' participation

All authors participated in the development of the concept and in the writing of the manuscript.

#### Funding

This work was not supported by sponsorship.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иванова Диана Александровна** — д. м. н., учёный секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт Городского клиничко-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: d-ivanova@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5686-536X

РИНЦ SPIN-код: 9745-3205

### ABOUT THE AUTHORS

**Diana A. Ivanova** — Dr. Sci. (Med.), Academic Secretary, TB Specialist, and General Practitioner at the City Clinical and Diagnostic Center of the Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Moscow City Department of Health; Professor, Department of Phthisiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation.

*Corresponding author*

e-mail: d-ivanova@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5686-536X

RSCI SPIN code: 9745-3205

**Юрoвская Екатерина Игоревна** — врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического отделения филиала по СЗАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация  
e-mail: dr.the\_end\_tb@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-4681-550X  
РИНЦ SPIN-код: 7183-6880

**Галкина Ксения Юрьевна** — к. б. н., ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация  
e-mail: ksyu.galkina.79@list.ru  
ORCID ID: 0009-0004-4037-9067  
РИНЦ SPIN-код: 8448-5460

**Ekaterina I. Yurovskaya** — Phthisiologist, Dispensary Phthisiology Department, North-West Administrative Okrug Branch of the Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow City Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation  
e-mail: dr.the\_end\_tb@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-4681-550X  
RSCI SPIN code: 7183-6880

**Ksenia Yu. Galkina** — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology, Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation  
e-mail: ksyu.galkina.79@list.ru  
ORCID ID: 0009-0004-4037-9067  
RSCI SPIN code: 8448-5460

## Список литературы / References

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2024. — Geneva: World Health Organization, 2024. P. 1-68. URL: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/)
2. Guglielmetti L, Panda S, Abubakirov A, et al. Equitable, personalised medicine for tuberculosis: treating patients, not diseases. *Lancet Respir Med*. 2025 May;13(5):382-385. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00080-3.
3. Thu VTA, Dat LD, Jayanti RP, et al. Advancing personalized medicine for tuberculosis through the application of immune profiling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1108155. doi: 10.3389/fcimb.2023.1108155.
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 248 с. [Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatiev I.V. Clinical pharmacogenetics: a tutorial / edited by V.G. Kukese, N.P. Bochkov. M.: GEOTAR-Media. 2007. 248 p. (In Russ)].
5. Можокина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(4):6-12. Doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12. [Mozhokina G.N., Kazakov A.V., Elistratova N.A., Popov S.A. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(4):6-12. (In Russ.)].
6. Verma R, da Silva KE, Rockwood N, et al. A Nanopore Sequencing-based Pharmacogenomic Panel to Personalize Tuberculosis Drug Dosing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jun 15;209(12):1486-1496. doi: 10.1164/rccm.202309-1583OC.
7. Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М., Степанова Н.А., и др. Перспективы фармакогенетического тестирования для разработки алгоритмов персонализированного лечения туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(9-10):29-32. [Kantemirova BI, Galimzyanov KM, Stepanova NA, et al. Prospects of Pharmacogenetic Testing for Design of Algorithms for Personalized Treatment of Tuberculosis of Respiratory Organs in the Astrakhan Region. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(9-10):29-32. (In Russ.)].
8. Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al; Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 May;69(5):1091-101. doi: 10.1007/s00228-012-1429-9.
9. Краснова НМ, Евдокимова НЕ, Егорова АА, и др. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7-8):31-36. Doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36 [Krasnova NM, Evdokimova NE, Egorova AA, et al. Influence of the Acetylation Type on the Incidence of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):31-36. (In Russ.)].
10. Yang S, Hwang SJ, Park JY, et al. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLC01B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Aug 1;9(8):e027940. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027940.
11. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е., и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(3):43-48. [Ivanova D.A., Galkina X.Yu., Borisov S.E., et al. Risk of the hepatotoxicity evaluation by the pharmacogenetic methods in new tuberculosis patients. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2018;(3):43-48. (In Russ.)].
12. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / под ред. Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова // М.: МНПЦБТ. 2021. 504 с. [Bogorodskaya E.M., Kudlai D.A., Litvinov V.I. Problems of drug resistance of mycobacteria / Ed. E.M. Bogorodskaya, D.A. Kudlai, V.I. Litvinov // M.: MNPCBT. 2021. 504 p. (In Russ)].
13. Haas DW, Abdelwahab MT, van Beek SW, et al. Pharmacogenetics of Between-Individual Variability in Plasma Clearance of Bedaquiline and Clofazimine in South Africa. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(1):147-156. doi: 10.1093/infdis/jiac024.
14. Annisa N, Afifah NN, Santoso P, et al. Pharmacogenetics and Pharmacokinetics of Moxifloxacin in MDR-TB Patients in Indonesia: Analysis for ABCB1 and SLC01B1. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Feb 16;14(2):204. doi: 10.3390/antibiotics14020204.
15. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2024. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. [Clinical guidelines. Tuberculosis in adults. 2024. Ministry of Health of the Russian Federation: official website (In Russ).] — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3). Дата обращения: 25.06.2025.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Дата обращения: 25.06.2025.
17. Захаров А.В., Еремеев В.В., Чумоватов Н.В., и др. Клинико-генетические ассоциации полиморфных аллелей гена CYP3A4 у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Вестник ЦНИИТ*. 2024;8(4):17-30 [Zakharov AV, Eremeev VV, Chumovатов NV, et al. Clinical and genetic associations of polymorphic alleles of the CYP3A4 gene in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *CTRI Bulletin*. 2024;8(4):17-30 (In Russ).] doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-17-30.
18. Юнусбаева М.М., Бородин Л.Я., Билалов Ф.С., и др. Исследование влияния полиморфизма генов CYP3A5, CYP2B6 и NAT2 на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):26-27. Doi: 10.37489/2588-0527-2020-2-26-27 [Yunusbaeva MM, Borodina LYa, Bilalov FS, et al. Study of the influence of CYP3A5, CYP2B6 and NAT2 gene polymorphism on the effectiveness of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(2):26-27 (In Russ.)].
19. Wang N, Chen X, Hao Z, et al. Association of ABCG2 polymorphisms with susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in the Chinese population. *Xenobiotica*. 2022 May;52(5):527-533. doi: 10.1080/00498254.2022.2093685.



# Эффективность пропранолола у пациентов с циррозом печени и разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2D6\*4*: серия случаев

**Сычев Д. А., Парусов А. И., Лоранская И. Д.**

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

## Аннотация

В статье представлены два клинических наблюдения пациентов с циррозом печени и синдромом портальной гипертензии, получавших терапию неселективным β-адреноблокатором пропранололом. Цель сообщения — продемонстрировать влияние полиморфного маркера *CYP2D6\*4* (*1846G>A*) на гемодинамическую эффективность препарата. У пациента Б. (гетерозиготный генотип *G/A1846*) на фоне приёма пропранолола в дозе 30 мг/сут отмечено незначительное увеличение средней линейной скорости кровотока в воротной вене (СЛСКВ) — на 8,1 %, что расценено как недостаточный ответ. У пациента Г. (гомозиготный генотип *G/G1846*) в аналогичном режиме дозирования зарегистрировано выраженное увеличение СЛСКВ на 106,2 %. Таким образом, носительство нефункционального аллеля *CYP2D6\*4* ассоциировано с более низкой эффективностью пропранолола. Обсуждается целесообразность фармакогенетического тестирования перед назначением β-адреноблокаторов для персонализации терапии и профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия; цирроз печени; пропранолол; *CYP2D6*; полиморфизм; клинический случай; фармакогенетика

## Для цитирования:

Сычев Д. А., Парусов А. И., Лоранская И. Д. Эффективность пропранолола у пациентов с циррозом печени и разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2D6\*4*: серия случаев. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):36–43. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-36-43>. EDN: BBQDUA.

**Поступила:** 10.10.2025. **В доработанном виде:** 12.11.2025. **Принята к печати:** 20.11.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

## Propranolol efficacy in patients with liver cirrhosis and different polymorphic marker *CYP2D6\*4* genotypes: case series

Dmitriy A. Sychev, Andrei I. Parusov, Irina D. Loranskaya

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

## Abstract

The article presents two clinical cases of patients with liver cirrhosis and portal hypertension syndrome treated with the non-selective beta-blocker propranolol. The aim of this report is to demonstrate the impact of the *CYP2D6\*4* (*1846G>A*) polymorphic marker on the hemodynamic efficacy of the drug. In patient B. (heterozygous *G/A1846* genotype), propranolol at a dose of 30 mg/day resulted in a slight increase in the mean linear velocity of portal vein blood flow (MLPV) — by 8.1%, which was considered an insufficient response. In patient G. (homozygous *G/G1846* genotype), the same dosage regimen led to a pronounced increase in MLPV by 106.2%. Thus, carriage of the non-functional *CYP2D6\*4* allele is associated with lower propranolol efficacy. The feasibility of pharmacogenetic testing prior to prescribing beta-blockers to personalize therapy and prevent esophageal variceal bleeding is discussed.

**Keywords:** portal hypertension; liver cirrhosis; propranolol; *CYP2D6*; polymorphism; clinical case; pharmacogenetics

## For citations:

Sychev DA, Parusov AI, Loranskaya ID. Propranolol efficacy in patients with liver cirrhosis and different polymorphic marker *CYP2D6\*4* genotypes. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):36–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-36-43>. EDN: BBQDUA.

**Received:** 10.10.2025. **Revision received:** 12.11.2025. **Accepted:** 20.11.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

В последние годы отмечается стремительный рост числа больных циррозом печени. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения с 2020 года по сегодняшний день это заболевание входит в десятку основных причин мировой смертности, что характеризует данную патологию как грозную медико-социальную и экономическую проблему [1]. В Российской Федерации также с каждым годом регистрируется всё больше больных с диагнозом цирроз печени, установленным впервые в жизни, и к 2023 году это количество стойко достигло 80,1 на 100 тыс. населения страны, что превысило отметку аналогичного показателя 2020 года в 6 раз! [2].

Ключевым звеном патогенеза цирроза печени является синдром портальной гипертензии. Проявления этого симптомокомплекса разнообразны, самое urgentное и жизнеугрожающее из которых — варикозное расширение вен пищевода и желудка, осложнённое кровотечением. В связи с этим в настоящее время проблема профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен является весьма актуальной. С этой целью в современные схемы терапии больных циррозом печени включены неселективные β-адреноблокаторы (β-АБ), одним из которых является пропранолол. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению больных циррозом печени рекомендовано назначать пропранолол в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25 % или до 55 ударов в минуту при исходно низком пульсе. Таким образом, доза препарата может варьировать от 10 до 320 мг в сутки и подбирается индивидуально [3].

Зарубежные гайдлайны до сих пор также не предлагают чёткого алгоритма назначения пропранолола. В последних, на сегодняшний день, клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) сказано, что применение неселективных β-адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени должно основываться на оценке соотношения риска/пользы для больного и его показателях центральной гемодинамики [4]. Кроме того, в ряде случаев β-адреноблокаторы не оказывают положительного гемодинамического эффекта.

Цитохром 2D6 (CYP2D6) является изоферментом цитохрома P450. Установлено, что CYP2D6 отвечает за метаболизм большого спектра лекарственных средств. К этим препаратам относятся и неселективные β-адреноблокаторы, в том числе — пропранолол [5]. Метаболизм последнего осуществляется за счёт реакции 4 гидроксирования [6]. Одна из особенностей CYP2D6 — значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности — генетический полиморфизм, т. е. существование различных аллелей гена CYP2D6. Наиболее часто встречающиеся аллели CYP2D6 пред-

ставлены следующими функциональными группами: с нормальной функцией (например, CYP2D6\*1, \*2 и \*35), со сниженной функцией (например, CYP2D6\*9, \*10, \*17, \*29 и \*41) и нефункциональные аллельные варианты (CYP2D6\*3, \*4, \*6, \*7, \*8, \*11, \*12, \*14, \*15, \*19, \*20) [7].

В 2020 году нами проведено проспективное рандомизированное исследование, целью которого стала оптимизация эффективности фармакотерапии β-адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетических технологий [8]. В настоящей статье представлены два клинических примера пациентов, принявших участие в данном научном исследовании.

## Цель / Objective

Продемонстрировать на клиническом примере различия эффективности пропранолола, определённой по динамике средней линейной скорости кровотока в воротной вене (СЛСКВ), у пациентов с циррозом печени и разными генотипами по полиморфному маркеру CYP2D6\*4.

## Материалы и методы / Materials and methods

В проспективном рандомизированном исследовании, проведённом на клинической базе кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава Российской Федерации, приняло участие 60 пациентов с диагнозом цирроз печени.

*Критерии включения* в исследование: подтверждённый диагноз цирроза печени различной этиологии, класса А, В и С по Чайлд-Пью, возраст менее 75 лет и наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. *Критериями невключения* послужили наличие противопоказаний к применению пропранолола, регламентированных в инструкции по медицинскому применению препарата, утверждённой Министерством здравоохранения РФ; одновременный приём ингибиторов изофермента CYP2D6, лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется посредством CYP2D6; перенесённое пациентом кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода во время настоящей госпитализации и сопутствующее онкологическое заболевание.

Для верификации диагноза цирроза печени использованы клинические (сбор жалоб и анамнеза, общий визуальный осмотр, измерение объёма живота, перкуссия и пальпация живота с определением размеров печени и селезёнки по Курлову) и лабораторные методы исследования (общие анализы крови и мочи, коагулограмма, биохимический анализ крови с определением уровня концентрации обще-

го и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, общего белка, альбумина, глюкозы, креатинина и мочевины). С целью оценки наличия или отсутствия осложнений, а также определения степени их выраженности проведены инструментальные методы исследования: ультрасонография органов брюшной полости с использованием доплерографии воротной вены. Произведено измерение размеров печени и селезёнки с описанием их эхо-структуры, диаметра и средней линейной скорости кровотока воротной вены, а также количества асцитической жидкости. За референтное значение средней линейной скорости кровотока воротной вены принималось  $22,9 \pm 4,2$  см/с [9]. Для выявления или исключения варикозного расширения вен пищевода, печёночной гастропатии и признаков кровотечения выполнена эзофагогастродуоденоскопия.

В целях определения динамики синдрома портальной гипертензии на фоне проводимой терапии пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в сутки через 14 дней повторно использованы следующие ультрасонографические параметры: диаметр портальной вены и линейная скорость кровотока в портальной вене (аппарат ультразвуковой диагностики Toshiba Aplio 500). За критерий ответа на терапию пропранололом мы принимали любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным. С целью оценки влияния полиморфизма гена *CYP2D6\*4 (1846G>A)* на гемодинамический эффект пропранолола в рамках научного поиска в качестве критерия ответа принималось увеличение СЛСКВ на  $\geq 10\%$  и  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным.

Венозную кровь пациентов собирали в первый день исследования в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6\*4 (1846G>A)*, определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия и «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, Applied Biosystems, США) методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Данное исследование проведено на базе научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава Российской Федерации.

Оценивая влияние полиморфизма гена *CYP2D6\*4 (1846G>A)* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени, построена унивари-

ативная логистическая регрессионная модель. Вычисления осуществлялись на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 Домашняя с использованием лицензионного программного продукта STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США).

### **Клиническое наблюдение / Clinical case**

**Клинический пример №1.** Пациент Б., 63 лет. Госпитализирован по поводу декомпенсации цирроза печени.

При поступлении предъявлял жалобы на увеличение в объёме живота, снижение аппетита, одышку смешанного характера, возникающую в покое.

*Anamnesis morbi:* за один год до настоящей госпитализации установлен диагноз цирроз печени алкогольного генеза. В анамнезе — лигирование вен пищевода по поводу их варикозного расширения 3 степени. Курсами принимает адеметионин и спиронолактон. Ухудшение самочувствия отмечает в течение недели, проявившееся в виде нарастания отёков нижних конечностей, увеличения в размерах живота и нарастающей одышки смешанного характера в покое, усиливающейся в положении лёжа.

По данным объективного осмотра пациента обращает на себя внимание бледность кожных покровов, иктеричность склер глаз, пальмарная эритема, симметричная пастозность обеих голеней и стоп, синусовая тахикардия до 96 ударов в минуту, тахипноэ с частотой дыхательных движений 20 в минуту. Язык сухой, негусто обложен налётом белого цвета по всей поверхности. Живот активно участвует в акте дыхания, увеличен в размерах (101 см) за счёт асцита, не напряжён. При пальпации безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову и селезёнки определить достоверно не представляется возможным ввиду асцита.

Лабораторно выявлены нарушение белково-синтетической функции печени в виде гипоальбуминемии, гипербилирубинемия в рамках печёночно-клеточной недостаточности. Маркеры вирусных гепатитов В и С в крови не обнаружены (табл. 1).

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлено увеличение размеров печени: правая доля 165 мм, левая доля 88 мм. Характеристики печени: контуры чёткие, ровные, эхогенность значительно повышена, эхоструктура однородна, объёмных образований нет. Холедох не расширен. Интрапечёночные протоки не расширены. Диаметр воротной вены 15 мм. Средняя линейная скорость кровотока воротной вены 7,4 см/с. Индекс резистентности 0,17. Размер селезёнки 105×58 мм. Площадь селезёнки 45 см<sup>2</sup>. Объём селезёнки 215 см<sup>3</sup>. Свободная жидкость в брюшной полости определяется во всех отделах в большом количестве.

Таким образом, у больного ультрасонографически определяются признаки гепатомегалии, портальной

Таблица 1

Данные лабораторных исследований пациента

Table 1

Patient's laboratory test data

Общий анализ крови							
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	Гемоглобин, г/л	Средний объём эритроцита (MCV), ед.	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Скорость оседания эритроцитов, мм/час		
4,09	128	89	9,4	219	50		
Общий анализ мочи							
Цвет	Относительная плотность	pH	Белок, г/л	Билирубин	Уробилиноген	Лейкоциты	Эритроциты
Жёлтый	1026	5,0	0,1	++	1,0	+	+
Биохимический анализ крови							
Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Альфа-амилаза, Ед/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л	
81	23	19	50	33,3	90	234	
Коагулограмма							
МНО	Тромбиновое время, секунды	Протромбин по Квику, %		АЧТВ, секунды	Фибриноген, г/л		
1,35	16,7	45,1		36,6	2,4		
Маркеры вирусных гепатитов							
HbsAg				анти-HCV			
Не обнаружен				Не обнаружен			

гипертензии (в том числе значительное снижение средней линейной скорости кровотока воротной вены), асцита.

Эзофагогастродуоденоскопия: состояние после лигирования варикозно-расширенных вен пищевода.

На основании данных анамнеза, жалоб, физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования больному установлен диагноз:

**Основное заболевание:** цирроз печени алиментарной этиологии, класс В по Чайлд-Пью (8 баллов), 19 баллов по шкале MELD. Индекс Маддрей 25.87.

**Осложнения основного заболевания:** портальная гипертензия: состояние после эндоскопического лигирования варикозно-расширенных вен пищевода по поводу варикозного расширения вен пищевода 3 степени. Печёчно-клеточная недостаточность: гипоальбуминемия. Асцит 2 степени.

Пациенту проведено фармакогенетическое исследование — детекция полиморфного маркера *CYP2D6\*4 (1846G>A)* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Определён гетерозиготный генотип *G/A1846*.

Больному назначена комплексная терапия: гепатопротекторная (урсодезоксихолевая кислота 500 мг в сутки), инфузионная (5% раствор глюкозы + 20% раствор рибоксина в объёма 500 мл в сутки), диуретическая (фуросемид 80 мг в сутки, спиронолактон 150 мг в сутки).

Для коррекции портальной гипертензии назначен пропранолол по 10 мг 3 раза в день *per os*.

Через 2 недели от начала терапии пропранололом при контрольном ультразвукографическом измерении средней линейной скорости кровотока воротной вены определено её незначительное увеличение до 8,0 см/с, то есть на 0,6 см/с или 8,1 % при сравнении с исходной СЛСКВ (рис. 1).

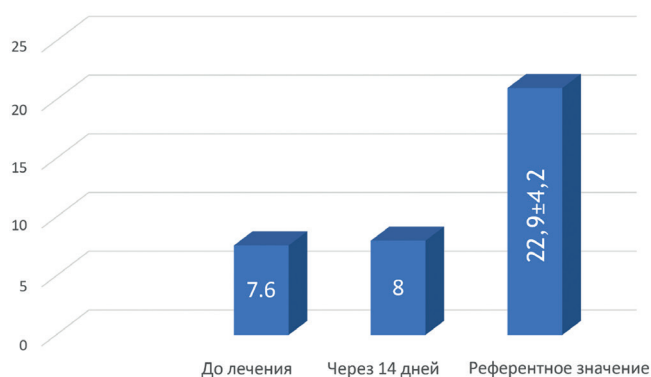


Рис. 1. Динамика средней линейной скорости кровотока воротной вены пациента и его референтное значение, см/с

Fig. 1. Dynamics of patient mean linear velocity of portal vein blood flow and the reference value, cm/s

Данный клинический пример свидетельствует о недостаточном терапевтическом эффекте (увеличение СЛСКВ менее, чем на 20 % от исходного) пропранолола у пациента с гетерозиготным генотипом *G/A1846*,

что потребовало увеличения дозы препарата с учётом показателей центральной гемодинамики.

**Клинический пример №2. Пациент Г., 42 лет.** Жалобы при поступлении на увеличение в объёме живота, снижение аппетита, тошноту, выраженную общую слабость.

*Anamnesis morbi:* ранее хроническими заболеваниями со стороны органов пищеварения не страдал, гастроэнтерологом не наблюдался. Настоящее ухудшение наступило в течение 10 дней до текущей госпитализации после недельного периода злоупотребления алкоголем.

При физикальном обследовании пациента выявлены иктеричность склер, пальмарная эритема, телеангиоэктазии на коже спины и передней поверхности грудной клетки, расширение подкожной венозной сети передней брюшной стенки. Отмечается заторможенная речь пациента (отвечает короткими предложениями с паузами). Язык малинового цвета, обложен налётом белого цвета у корня. Живот активно участвует в акте дыхания, обычной формы, не вздут. Пальпаторно мягкий, безболезненный во всех отделах. Размер печени по Курлову 12×11×10 см, край плотный, безболезненный при пальпации. Селезёнка размерами 10×7 см, при пальпации её край мягкий, безболезненный.

Лабораторно выявлены тромбоцитопения 1 степени, снижение уровня эритроцитов и биохимический

синдром цитолиза умеренной степени, что отражает печёночно-клеточную недостаточность и синдром гиперспленизма. Макроцитоз эритроцитов указывает на алкогольный генез цирроза. Маркеры вирусных гепатитов В и С в крови не обнаружены (табл. 2).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень — правая доля 218 мм, левая доля 124 мм. Характеристики печени: контуры чёткие, ровные, эхогенность значительно повышена, эхоструктура однородна, объёмных образований нет. Холедох и интрапечёночные протоки не расширены. Диаметр воротной вены 12,3 мм. Средняя линейная скорость кровотока воротной вены 6,4 см/с. Индекс резистентности 0,52. Диаметр селезёночной вены 10 мм. Размер селезёнки 163×103 мм. Объём селезёнки 863 см<sup>3</sup>. Свободная жидкость в брюшной полости определяется межпечельно.

Таким образом, у пациента определяются ультразвукографические признаки гепатоспленомегалии, портальной гипертензии (в том числе значительное снижение средней линейной скорости кровотока воротной вены), асцита 1 степени.

Эзофагогастродуоденоскопия: варикозно-расширенные вены пищевода 2 степени, дуодено-гастральный рефлюкс.

На основании данных анамнеза, жалоб, физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования больному установлен диагноз:

Таблица 2

Данные лабораторных исследований пациента

Table 2

**Patient's laboratory test data**

Общий анализ крови							
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	Гемоглобин, г/л		Средний объём эритроцита (MCV), ед.	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Скорость оседания эритроцитов, мм/час	
3,96	134		102,9	9,7	121	56	
Общий анализ мочи							
Цвет	Относительная плотность	pH	Белок, г/л	Билирубин	Уробилиноген	Лейкоциты	Эритроциты
Тёмно-жёлтый	1026	5,5	0	++	2,0	+	—
Биохимический анализ крови							
Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Альфа-амилаза, Ед/л	ГГТП, Ед/л	
85	38	65	150	68,3	63	2931	
Коагулограмма							
МНО	Тромбиновое время, секунды	Протромбин по Квику, %		АЧТВ, секунды		Фибриноген, г/л	
1,32	13,6	47,7		37,2		3,07	
Маркеры вирусных гепатитов							
HbsAg				анти-HCV			
Не обнаружен				Не обнаружен			

**Основное заболевание:** цирроз печени алиментарной этиологии, класс В по Чайлд-Пью (8 баллов), 18 баллов по шкале MELD. Индекс Маддрей 13.65.

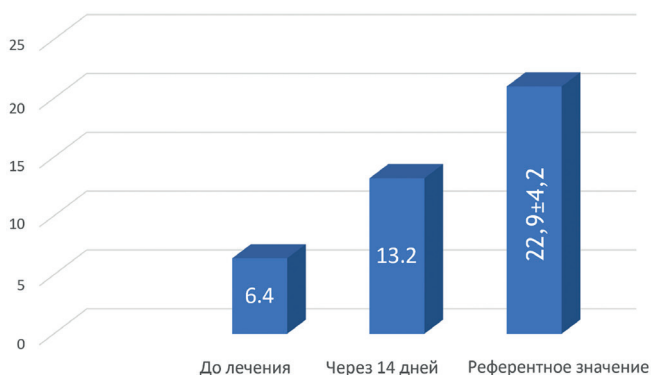
**Осложнения основного заболевания:** портальная гипертензия: спленомегалия с явлениями гиперспленизма, тромбоцитопения 1 степени. Варикозное расширение вен пищевода 2 степени. Печёночно-клеточная недостаточность: печёночная энцефалопатия 2 стадии. Асцит 1 степени.

Пациенту проведено фармакогенетическое исследование — детекция полиморфного маркера *CYP2D6\*4* (*1846G>A*) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Определён гомозиготный генотип *G/G1846*.

Больному назначена комплексная терапия: гепатопротекторная (урсодезоксихолевая кислота 1000 мг в сутки), инфузионная (0,9 % раствор хлорида натрия в объёма 500 мл в сутки + 5 % раствор калия хлорида 10 мл), диуретическая (фуросемид 20 мг в сутки, спиронолактон 100 мг в сутки) и гипоаммониемическая (суспензия лактулозы 30 мл в сутки *per os*).

С целью коррекции портальной гипертензии назначен пропранолол по 10 мг 3 раза в день *per os*.

При контрольном ультразвукографическом измерении средней линейной скорости кровотока воротной вены определено ее значительное увеличение до 13,2 см/с, то есть на 6,8 см/с или 106,2 % при сравнении с исходной СЛСКВ (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика средней линейной скорости кровотока воротной вены пациента и референтное значение, см/с  
**Fig. 2.** Dynamics of patient mean linear velocity of portal vein blood flow and the reference value, cm/s

Таким образом, у больного с гомозиготным генотипом *G/G1846* отмечается значительный положительный терапевтический эффект пропранолола (увеличение СЛСКВ более, чем на 20 % от исходного). Пациенту продолжена терапия в прежней дозе.

На рис. 3 представлено наглядное сравнение эффективности пропранолола, определённой по динамике средней линейной скорости кровотока воротной вены, у пациентов с циррозом печени и разными генотипами по *CYP2D6\*4*.



**Рис. 3.** Сравнение динамик средней линейной скорости кровотока воротной вены пациентов с разными генотипами по *CYP2D6\*4*, см/с

**Fig. 3.** Dynamics comparison of the blood flow average linear velocity in the portal vein of patients with different *CYP2D6\*4* genotypes, cm/s

## Результаты / Results

В результате нашего исследования установлено, что положительная динамика проявлений портальной гипертензии в виде увеличения СЛСКВ на 20 % и более от исходного на фоне терапии пропранололом чаще наблюдается у носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6 G/G1846* (89,7 %), чем у пациентов с гетерозиготным генотипом *G/A1846* (10,3 %) в российской популяции ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, нами впервые определён ультразвукографический критерий положительной динамики течения портальной гипертензии в виде увеличения СЛСКВ на 20 % и более от исходного на фоне терапии пропранололом ( $p < 0,05$ ).

По результатам проведённого фармакогенетического исследования разработан алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами (рис. 4).

Для достижения положительного гемодинамического эффекта пациентам с гомозиготным генотипом *G/G1846* следует начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа *G/A1846* — назначать дозу выше 30 мг в сутки. Для контроля терапии требуется ультразвукографическая оценка динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены. При наблюдении положительного гемодинамического эффекта по изменению СЛСКВ необходимо продолжить назначение пропранолола в прежней дозе, в противном случае — увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики согласно актуальным клиническим рекомендациям, утверждённым Министерством здравоохранения Российской Федерации, по диагностике и лечению цирроза печени (2021 г.) [3].

## Заключение / Conclusion

Данные клинические примеры наглядно демонстрируют различия эффективности пропранолола



**Рис. 4.** Алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами  
**Fig. 4.** Treatment personalization algorithm of patients with liver cirrhosis by non-selective β-blockers.

*Примечание:* \*Пропранолол назначать в дозе, снижающей ЧСС на 25% в покое или до 55 ударов в минуту при брадикардии.  
*Note:* \*Propranolol should be prescribed in a dose that reduces the heart rate by 25% at rest or up to 55 beats per minute in bradycardia.

у пациентов с циррозом печени и разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2D6*\*4.

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами актуально

для профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, как одного из наиболее грозных осложнений цирроза печени. Результаты нашего исследования внедрены в клиническую практику.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов**

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. *Парусов А. И., Сычев Д. А., Лоранская И. Д.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Сычев Д. А., Лоранская И. Д.* — редактирование, финальное утверждение рукописи.

**Финансирование**

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

**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. *Parusov AI, Sychev DA, Loranskaya ID* — model development, analysis and interpretation of results, text writing; *Sychev DA, Loranskaya ID* — editing, manuscript final approval.

**Funding**

This work was not supported by sponsorship.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Парусов Андрей Игоревич** — к. м. н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация.  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: andre\_webster@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-2379-0960  
РИНЦ SPIN-код: 2181-9059

**Лоранская Ирина Дмитриевна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии, декан терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация  
e-mail: gastrormapo@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-3681-4132  
РИНЦ SPIN-код: 1793-1080

## ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry A. Sychev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific supervisor of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy" of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; 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: 0000-0002-4496-3680  
RSCI SPIN code: 4525-7556

**Andrei I. Parusov** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of Department of Gastroenterology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
e-mail: andre\_webster@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-2379-0960  
RSCI SPIN code: 2181-9059

**Irina D. Loranskaya** — Dr. Sci (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Dean of the Faculty of Therapy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: 0000-0002-3681-4132  
RSCI SPIN code: 1793-1080

## Список литературы / References

1. World health statistics 2024: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals World Health Organization. 2024 May; Suppl 1: 14. Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376869/9789240094703>
2. Заболеваемость всего населения России в 2023 году. Статистические материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. 2024; часть II: 114. [Morbidity of the entire population of Russia in 2023. Statistical materials. Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare. Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Healthcare Organization and Informatization" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; Part II: 114. (In Russ.)]. Режим доступа: [https://www.niig.su/images/documents/sgm/regions/02\\_Общая\\_заболеваемость\\_всего\\_населения\\_России\\_в\\_2023\\_году](https://www.niig.su/images/documents/sgm/regions/02_Общая_заболеваемость_всего_населения_России_в_2023_году).
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56-102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56-102. (In Russ.)].
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.

5. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2015;(1):4-11. [Abdrashitov A.D., Gildeeva G.N., Ramenskaya G.V., Smirnov V.V. Review of existing methodologies to assess the activity of CYP2D6 using exogenous and endogenous markers. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2015;(1):4-11. (In Russ.)].
6. Wu X, Yuan L, Zuo J, et al. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jan;70(1):57-63. doi: 10.1007/s00228-013-1573-x.
7. Sheridan RP, Korzekwa KR, Torres RA, Walker MJ. Empirical regioselectivity models for human cytochromes P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Med Chem*. 2007 Jul 12;50(14):3173-84. doi: 10.1021/jm0613471.
8. Сычев Д.А., Парусов А.И., Лоранская И.Д., и др. Роль полиморфных маркеров гена CYP2D6 в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):200-208. [Sychev D.A., Parusov A.I., Loranskaya I.D., et al. The role of polymorphic markers of the CYP2D6 gene in determining the optimal treatment tactics for portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Therapeutic archive*. 2022;94(2):200-208. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2022.02.201371.
9. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов / В. В. Митьков. М. : Видар-М, 2000. 146 с. ил., цв. ил.; 21. ISBN 5-88429-056-X. [Dopplerography in diagnostics of diseases of the liver, gall bladder, pancreas and their vessels / V. V. Mitkov. M.: Vidar-M, 2000. 146 p. ill., color ill.; 21. ISBN 5-88429-056-X. (In Russ.)].



# Клинический случай геморрагического осложнения на фоне антикоагулянтной терапии: роль фармакогенетического тестирования

Сизова О. И.<sup>1</sup>, Моисеева Е. А.<sup>2</sup>, Черняева М. С.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2», Москва, Российская Федерация

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

<sup>4</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Препараты, относящиеся к группе антикоагулянтов, длительное время используются для лечения заболеваний, связанных с повышенным риском тромбообразования и тромбоэмболических осложнений. Исходя из многолетней практики, применение данных лекарственных средств, может привести к развитию геморрагических осложнений, которые свойственны и для сравнительно недавно появившихся прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). При наличии ряда сопутствующих факторов, геморрагические осложнения могут развиваться даже у пациентов с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED. Одними из таких факторов являются генетические. В случае возникновения мутации в генах, отвечающих за биотрансформацию ПОАК, происходит замедление клиренса и повышение концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови, ввиду чего может возникнуть геморрагическое осложнение. С целью определения причины возникновения геморрагического осложнения на фоне приёма ПОАК может быть использовано фармакогенетическое тестирование. Данная статья представляет собой клинический пример пациента с жалобами на геморрагическую сыпь и десневые кровотечения на фоне приёма ПОАК с наличием генетических факторов риска возникновения геморрагического осложнения — полиморфизма гена *ABCB1* (*rs1045642*) — мутантный генотип *TT*, а также рассуждения авторов о роли фармакогенетического тестирования в диагностике причины возникновения геморрагического осложнения на фоне приёма ПОАК у пациентов с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED.

**Ключевые слова:** прямые оральные антикоагулянты; ривароксабан; геморрагическое осложнение; фармакогенетическое тестирование; ген *ABCB1* (*rs1045642*); персонализированная медицина

## Для цитирования:

Сизова О. И., Моисеева Е. А., Черняева М. С. Клинический случай геморрагического осложнения на фоне антикоагулянтной терапии: роль фармакогенетического тестирования. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):44–47. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-44-47>. EDN: HQEXQZ.

**Поступила:** 01.07.2025. **В доработанном виде:** 16.12.2025. **Принята к печати:** 19.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

## A clinical case of hemorrhagic complication during anticoagulant therapy: the role of pharmacogenetic testings

Olga I. Sizova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Moiseeva<sup>2</sup>, Marina S. Cherniaeva<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation

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

<sup>4</sup> Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Anticoagulant drugs have been used for a long time to treat diseases associated with an increased risk of thrombosis and thromboembolic complications. Based on many years of practice, the use of these drugs can lead to the development of hemorrhagic complications, which are also typical for the relatively recently introduced direct oral anticoagulants (DOAC). In the presence of a number of concomitant factors, hemorrhagic complications can develop even in patients with a low risk of bleeding according to the HAS-BLED scale. One of these factors is genetic. In the event of a mutation in the genes responsible for the biotransformation of DOAC, clearance slows down and the concentration of the drug in the blood serum increases, which can lead to a hemorrhagic complication. Pharmacogenetic testing can be used to determine the cause of a hemorrhagic complication while taking DOAC. This article presents a clinical example of a patient with complaints of hemorrhagic rash and gingival bleeding while taking DOACs with the presence of genetic risk factors for the development of hemorrhagic complications — *ABCB1* (*rs1045642*) gene polymorphism — mutant genotype *TT*, as well as the authors' discussions on the role of pharmacogenetic testing in diagnosing the cause of hemorrhagic complications while taking DOACs in patients with a low risk of bleeding according to the HAS-BLED scale.

**Keywords:** direct oral anticoagulants; rivaroxaban; hemorrhagic complication; pharmacogenetic testing; *ABCB1* (*rs1045642*); personalized medicine

**For citations:**

Sizova OI, Moiseeva EA, Cherniaeva MS. A clinical case of hemorrhagic complication during anticoagulant therapy: the role of pharmacogenetic testing. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):44–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-44-47>. EDN: HQEXQZ.

**Received:** 14.11.2025. **Revision received:** 16.12.2025. **Accepted:** 19.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Существует множество различных заболеваний, при которых применяется антикоагулянтная терапия. К таким заболеваниям относятся фибрилляция предсердий (ФП), тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии и другие. У пациентов с ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений в настоящее время препаратами первой очереди выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые применяются пожизненно. ПОАК имеют высокую биодоступность, удобство применения, минимальный спектр взаимодействия с другими лекарственными средствами, широкое терапевтическое окно, а также отсутствие необходимости лабораторного мониторинга [1–3]. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность, применение ПОАК, при наличии определённых факторов, может сопровождаться повышенным риском геморрагических осложнений, как жизнеугрожающих, так и небольших, но клинически значимых [4]. Факторы, которые повышают риск геморрагических осложнений, принято делить на модифицируемые, частично модифицируемые и немодифицируемые [1, 2]. Одними из немодифицируемых факторов риска являются генетические, к которым относится мутация в генах, отвечающих за биотрансформацию ПОАК [1, 2]. В настоящее время широко обсуждается роль фармакогенетического тестирования для профилактики геморрагических осложнений на фоне приёма ПОАК.

## Клинический пример / A clinical case

Пациент Д., 83 лет, госпитализирован в многопрофильный стационар Москвы в плановом порядке с целью обследования. При поступлении пациент предъявлял жалобы на кровоточивость дёсен, подкожные кровоизлияния и боли в эпигастральной области.

*Anamnesis morbi.* Из предоставленной медицинской документации удалось выяснить, что пациент длительное время страдает артериальной гипертензией (АГ), постоянной формой ФП, хронической сердечной недостаточностью и в 2017 г. перенёс острый инфаркт миокарда (ОИМ) нижней стенки левого желудочка. Последние несколько лет пациент принимает следующую лекарственную терапию: табл. ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки в утренние часы, табл. метопролол 25 мг 2 раза в сутки, табл. эналаприл 5 мг 2 раза в сутки, табл. торасемид 5 мг 1 раз в сутки в утренние часы и табл. спиронолактон 25 мг в утренние часы.

*Anamnesis vitae.* Наследственность по сердечно-сосудистой системе не отягощена. Пациент имеет 2-х детей, старшая дочь также страдает АГ. В 1986 г. пациент перенёс аппендэктомию, в 2000 г. — холецистэктомию.

**Объективный осмотр.** Рост 161 см, вес 85 кг, индекс массы тела (ИМТ) 32,79 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7 °С. На коже туловища и верхних конечностей отмечаются кровоизлияния по типу петехий, при осмотре ротовой полости отмечен гингивит, видимые слизистые физиологической окраски и влажности, без патологических изменений. Отеки нижних конечностей на стопах и до средней трети голени с двух сторон. Частота дыхательных движений 17 в мин. SpO<sub>2</sub> 98%. При аускультации лёгких дыхание везикулярное, проводимое во все отделы, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца — ритм неправильный, нарушен за счёт фибрилляции предсердий, патологические шумы не выслушиваются. ЧСС 64–86/мин. Артериальное давление 134/82 мм рт.ст. Живот увеличен за счёт подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в пределах нормы: мочеиспускание регулярное и безболезненное; стул регулярный, без патологических включений. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

**Данные проведённого обследования.** Общий анализ крови: эритроциты 4,3×10<sup>12</sup>/л, гемоглобин 115 г/л (№ 120–140 г/л), лейкоциты 6,2×10<sup>9</sup>/л, тромбоциты 280×10<sup>9</sup>/л (№ 150–400×10<sup>9</sup>/л). Биохимический анализ крови: мочевины 5,2 ммоль/л, Креатинин 115 мкмоль/л (№ 53–115 мкмоль/л). Расчётный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта = 44 мл/мин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле СКД-ЕПД): 38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 32 секунды, МНО 1,5. Протромбиновое время (ПВ) 15 секунд (№ 10,0–13,2 с), фибриноген 2,2 г/л. Общий анализ мочи — в пределах референсных значений. Электрокардиография (ЭКГ): ФП с частотой желудочковых сокращений 60–84/мин. ЭКГ признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Признаки ранее перенесённого очагового поражения нижней стенки левого желудочка. Эхокардиография: исследование на фоне фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 55 %. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Рубцовые изменения миокарда нижней стенки левого желудочка. Эзофагогастро-

дуоденоскопия: недостаточность кардии. Рефлюкс-эзофагит. Поверхностный гастрит с мелкоточечными геморрагиями. Бульбит.

На основании жалоб, данных анамнеза и проведенного обследования установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (ОИМ от 2017 г.). Гипертоническая болезнь 3 стадии, контролируемая АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). ГЛЖ. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4 балла, HAS-BLEED 2 балла). Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 55 %) ПА стадии, II функциональный класс по NYHA. Ожирение I степени (ИМТ 32,79 кг/м<sup>2</sup>). Поверхностный гастрит с мелкоточечными геморрагиями. Рефлюкс-эзофагит. Бульбит.

**Данные дополнительных методов обследования.** Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ПОАК: минимальная равновесная концентрация ривароксабана — 98 нг/мл (№ 6—87 нг/мл). Фармакогенетическое тестирование: гомозиготный носитель полиморфизма гена ABCB1 (*rs1045642*) — мутантный генотип *TT*.

### Обсуждение / Discussion

Геморрагические осложнения в виде петехиальных высыпаний на коже, кровоточивости дёсен и мелкоточечных геморрагий на слизистой оболочке желудка у данного пациента могли быть обусловлены приёмом ПОАК (ривароксабан). Несмотря на то, что доза ривароксабана была корректно подобрана с учётом СКФ, концентрация препарата в сыворотке крови была повышена. Это могло быть вызвано мутацией в гене ABCB1 (MDR1). Данный ген отвечает за работу белка транспортёра Р-гликопротеина, чья функция заключается в препятствии всасывания ксенобиотиков, а при их попадании в организм — скорейшем выведении [5]. Известно, что ривароксабан метаболизируется на  $\frac{2}{3}$  через ферменты цитохрома P450 (CYP3A4/5 и CYP2J2) и на  $\frac{1}{3}$  в неизменном виде с мочой транспортёрами Р-гликопротеин (P-gp) и Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) [6]. Таким образом, носительство мутантного аллеля *TT* гена ABCB1 могло замедлить выведение ривароксабана, что, согласно данным ТЛМ, привело к повышению его концентрации и увеличению ПВ, а в конечном итоге — к геморрагическим осложнениям. Отсутствие данных по анти-Ха активности в представленном клиническом случае связано с принципиальным методологическим выбором: целью работы была демонстрация возможности применения альтернативного метода мониторинга (измерения концентрации ривароксабана).

Клинический случай геморрагического осложнения на фоне приёма препарата ривароксабан был также ранее описан в работе *Lorenzini K. с соавт.* [7]. Авторы сообщили о желудочно-кишечного кровотечения у пациента 79 лет на фоне приёма ривароксабана 20 мг в сутки (в течение 3 месяцев). Пациент страдал сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Сопутствующая терапия включала в себя: инсулин, симвастатин 40 мг один раз в день, левотироксин 75 мкг один раз в день, метопролол с пролонгированным высвобождением 25 мг один раз в день и эналаприл 10 мг один раз в день. Для оценки причин потенциального усиления эффекта ривароксабана в терапевтических дозах были проведены измерение активности анти-Ха, измерение концентрации ривароксабана в плазме, а также генотипирование ABCB1 и фенотипирование CYP3A4/5. Лабораторные исследования показали высокие уровни анти-Ха активности и концентрацию ривароксабана в плазме (через 24 часа после последнего приёма) и неожиданную задержку клиренса ривароксабана, что свидетельствует о нарушении элиминации ривароксабана. Пациент был гомозиготным носителем обоих протестированных вариантных аллелей ABCB1: его генотип был *TT* для двух полиморфизмов (*rs1045642* и *rs2032582*). Фенотипирование CYP3A4/5 показало умеренно сниженную ферментативную активность с метаболическим соотношением ОН-мидазолам/мидазолам 0,31. Авторы предположили, что как генетические факторы, так и фенотипические особенности могли способствовать повышенной восприимчивости к ривароксабану у представленного пациента, например, гомозиготное присутствие аллелей варианта ABCB1 и снижение активности CYP3A4/5 из-за лекарственного взаимодействия с симвастатином в дополнение к умеренному снижению почечной функции (расчётный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта составил 39 мл/мин).

Для снижения риска геморрагических осложнений у пациента из нашего клинического примера может быть рассмотрен переход на другой представитель ПОАК, который имеет меньший почечный клиренс в сравнении с ривароксабаном. Таким препаратом может быть апиксабан.

### Заключение / Conclusion

Данный клинический случай демонстрирует значительную роль фармакогенетического тестирования для диагностики причины геморрагических осложнений у пациента с ФП на фоне приёма ПОАК (ривароксабана). Хотя данный метод не входит в рутинную практику, его применение может быть целесообразным при развитии кровотечений на фоне длительного приёма ПОАК у пациентов с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED.

## 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

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

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

### Funding

This work was not supported by sponsorship.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сизова Ольга Игоревна** — врач-терапевт терапевтического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва» ДЗМ, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: 0009-0001-8063-2600

**Моисеева Екатерина Александровна** — врач-терапевт консультативного отделения ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» ДЗМ, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: 0009-0004-5050-4220  
РИНЦ SPIN-код: 3244-5642

**Черняева Марина Сергеевна** — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; доцент кафедры семейной медицины и терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Российская Федерация; врач-гериатр, заведующий гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» ДЗМ, Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: Doctor@cherniaeva.ru  
ORCID ID: 0000-0003-3091-7904  
РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

## ABOUT THE AUTHORS

**Olga I. Sizova** — Therapist of the therapeutic department City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: 0009-0001-8063-2600

**Ekaterina A. Moiseeva** — Therapist of the consultation department Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: 0009-0004-5050-4220  
РИНЦ SPIN-код: 3244-5642

**Marina S. Cherniaeva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Assoc. Prof., Department of the Department of Family Medicine and Therapy, Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation; geriatrician, Head of the Geriatric Department, Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
e-mail: Doctor@cherniaeva.ru  
ORCID ID: 0000-0003-3091-7904  
РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

## Список литературы / References

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. 2020. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)].
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025 Nov 3;46(41):4349. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf306.
3. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jun 24;11:967-77. doi: 10.2147/TCRM.S84210.
4. Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Моисеева Е.А., и др. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов в лечении фибрилляции предсердий у гериатрических пациентов: фокус на клинически

значимые небольшие кровотечения. *Фарматека*. 2024;31(4):8-23. [Sychev DA, Cherniaeva MS, Rozhkova MA, Moiseeva EA, et al. Safety of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Treatment for Geriatric Patients: Focus on Clinically Relevant Non-Major Bleeding. *Farmateka*. 2024;31(4):8-23] doi: 10.18565/pharmateca.2024.4.8-23.

5. Сычев И. Н., Федина Л. В., Габриелян Д. А., и др. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. *Медицинский Совет*. 2022;16(17):52-64. [Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, et al. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety. *Medical Council*. 2022;16(17):52-64. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64.

6. Фармакогенетика прямых оральных антикоагулянтов / Под ред. Шнайдер Н.А., Петровой М.М., Насыровой Р.Ф. — СПб.: Издательство ДЕАН, 2022 [Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants Edited by Shnaider NA, Petrova MM, Nasyrova RF. Saint Petersburg: DEAN Publishing House; 2022. (In Russ.)].

7. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016 Dec 19;7:494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494.

XXXIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК

И

# ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

**#ЧИЛ2026**

**20.04–21.04**

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

**22.04–23.04**  
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

