

ISSN 2686-8849
eISSN 2588-0527

Фармакогенетика и Фармакогеномика

№1, 2026



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Сычев Д. А., д. м. н., проф., проф. РАН, акад. 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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Леонова М. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Лифшиц 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
Шнайдер Н. А., д. м. н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Фролова Ю. В., д. м. н., Москва, Россия

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
Тилекеева У. М., д. м. н., проф., Бишкек, Кыргызстан
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»,
+7 (916) 986-04-65; e-mail: eva88@list.ru

Магомедова Милана Руслановна — дизайн и верстка;
e-mail: milana_ruslanovna@bk.ru

NEICON (лаборатория Elpub).

Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS

Подписано в печать 30.05.2026 г.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ», www.Izdat-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.

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
Центр фармакоэкономических исследований



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

EDITORIAL COUNCIL

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
Shnayder 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
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

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,
St. 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
Tilekeeva U. M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Bishkek, Kyrgyzstan
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»;
+7 (916) 986-04-65; e-mail: eva88@list.ru
Magomedova Milana — Design and layout;
e-mail: milana_ruslanovna@bk.ru

NEICON (Elpub lab). Web site is supported by powered by PKP OJS
Signed in print 30.05.2026.

Founder: LLC «Publisher OKI», www.Izdat-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 III № 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
Center for Pharmacoeconomics
Research

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Клиническая фармакогенетика: от глобального запроса врачей к национальной стратегии внедрения <i>Сычев Д. А.</i>	5
--	---

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Полиморфизм ABCB1: распространённость и ассоциация с клинико-лабораторными и демографическими факторами у больных ишемическим инсультом <i>Китаева Е. Ю., Шпрах В. В., Мирзаев К. Б., Китаев Р. А., Сычев Д. А.</i>	8
Эффективность и безопасность терапии аторвастатином в казахской этнической группе <i>Тулеутаева Р. Е., Махатова А. Р., Касымжан А. Е., Иматулина Ж. Б.</i>	17
Вклад полиморфных локусов генов в фармакорезистентность пациентов с шизофренией <i>Голубева Т. С., Каминская Ю. М., Голоенко И. М., Сергеев Г. В., Гребень Н. Ф., Объедков В. Г., Бокуть О. С., Гайдукевич И. В., Докукина Т. В.</i>	24

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Фармакогенетическая модель прогнозирования побочных действий метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом <i>Девальд И. В., Мысливцова К. Ю., Лиля А. М., Ходус Е. А., Хромова Е. Б.</i>	35
--	----

ДИСКУССИЯ

Фармакогенетические характеристики назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями <i>Анфиногенова Н. Д.</i>	47
---	----

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Clinical pharmacogenetics: from the global demand of physicians to a national implementation strategy <i>Sychev DA</i>	5
---	---

CLINICAL PHARMACOGENETICS

ABCB1 polymorphism: prevalence and association with clinical, laboratory and demographic factors in patients with ischemic stroke <i>Kitaeva EYu, Shprakh VV, Mirzaev KB, Kitaev RA, Sychev DA</i>	8
---	---

Efficacy and safety of atorvastatin therapy in the Kazakh ethnic group <i>Tuleutayeva RYe, Makhatova AR, Kassymkan AYe, Imatulina ZhB</i>	17
--	----

The contribution of polymorphic gene loci to the pharmaco-resistance of patients with schizophrenia <i>Golubeva TS, Kaminskaya JM, Halayenka IM, Sergeev GV, Hreben NF, Obedkov VG, Bokut OS, Haidukevich IV, Dakukina TV</i>	24
--	----

PERSONALIZED THERAPY

Pharmacogenetic model for predicting adverse effects of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis <i>Devald IV, Myslivtsova KYu, Lila AM, Khodus EA, Khromova EB</i>	35
--	----

DISCUSSION

Pharmacogenetic characteristics of prescribed versus taken drug therapy in cardiovascular patients <i>Anfinogenova ND</i>	47
--	----



Клиническая фармакогенетика: от глобального запроса врачей к национальной стратегии внедрения

Сычев Д. А. ^{1,2}

¹ 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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Статья посвящена изучению причин, затрудняющих широкую имплементацию фармакогенетических тестов в реальную клиническую практику. На основе анализа данных международных и российских опросов врачей (ESC, 2026; опросы российских авторов 2022–2025 гг.) рассматриваются основные барьеры, препятствующие широкому внедрению фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Показано, что, несмотря на высокую готовность врачей использовать фармакогенетические тесты (до 73 % опрошенных), реальный доступ к ним имеет лишь треть специалистов. Выделены три ключевые группы проблем: дефицит знаний и навыков интерпретации результатов, недостаточная инфраструктура (высокая стоимость, длительные сроки выполнения, отсутствие стандартизации), а также отсутствие обязательных позиций в клинических рекомендациях. Для преодоления этих барьеров требуется комплексный подход, включающий совершенствование регуляторной базы, обучение медицинских работников и экономическое обоснование.

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование; обучение специалистов; клинические рекомендации; внедрение в клиническую практику; персонализированная медицина

Для цитирования: Сычев Д. А. Клиническая фармакогенетика: от глобального запроса врачей к национальной стратегии внедрения. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):5–7. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0001>, EDN: ORNRZO.

Поступила: 22.04.2026. **В доработанном виде:** 04.05.2026. **Принята к печати:** 05.05.2026. **Опубликована:** 30.05.2026.

Clinical pharmacogenetics: from the global demand of physicians to a national implementation strategy

Dmitry A. Sychev^{1,2}

¹ World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy", Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

This article investigates the factors hindering the widespread implementation of pharmacogenetic tests into routine clinical practice. Based on an analysis of international and Russian physician surveys (ESC, 2026; Russian surveys 2022–2025), the main barriers to the broad adoption of pharmacogenetic testing are examined. It is shown that despite a high level of physician readiness to use pharmacogenetic tests (up to 73 % of respondents), only one-third of specialists have actual access to them. Three key groups of problems are identified: a lack of knowledge and skills for result interpretation; insufficient infrastructure (high cost, long turnaround times, lack of standardization); and the absence of mandatory provisions in clinical guidelines. Overcoming these barriers requires a comprehensive approach, including improving the regulatory framework, training healthcare professionals, and providing economic justification.

Keywords: pharmacogenetic testing; training of specialists; clinical guidelines; implementation into clinical practice; personalized medicine

For citation: Sychev DA. Clinical pharmacogenetics: from the global demand of physicians to a national implementation strategy. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):5–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0001>. EDN: ORNRZO.

Received: 22.04.2026. **Revision received:** 04.05.2026. **Accepted:** 05.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Фармакогенетическое тестирование переживает переломный момент в кардиологии. С одной стороны, накапливаются доказательства его клинической и экономической эффективности, с другой — сохраняется разрыв между ожиданиями врачей и реальной доступностью технологий. Вышедшие в 2025–2026 гг. данные международных и российских опросов позволяют впервые составить карту этого разрыва и наметить пути его преодоления.

Масштабный опрос, проведённый Рабочей группой по сердечно-сосудистой фармакотерапии Европейского общества кардиологов (ESC WG CVP) и опубликованный в апреле 2026 г. в журнале «The Pharmacogenomics Journal» [1], охватил 265 практикующих врачей из 68 стран. Результаты красноречивы: 73 % респондентов убеждены, что генотипирование по *CYP2C19* способно улучшить соотношение риска и пользы антиагрегантов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел), а 61 % верят в аналогичную пользу тестирования по *CYP2D6* для бета-адреноблокаторов и антиаритмиков. Однако реальный доступ к тестам имеют лишь 30 и 19 % опрошенных соответственно, причём половина из них — исключительно через частные лаборатории. Более трети врачей указали, что критическим параметром для них является время выполнения теста, которое должно соответствовать ритму клинической практики. Примечательно, что личный опыт приёма препаратов, метаболизируемых *CYP2C19* или *CYP2D6*, в 2–3 раза повышал вероятность того, что врач будет считать фармакогенетическое тестирование оправданным для своих пациентов.

Российские исследования, проведённые практически синхронно, демонстрируют схожие тенденции. Опрос, проведённый нашим коллективом в 2022 г., опубликованный в «Pharmacogenomics», охватил 378 практикующих врачей и 185 ординаторов. Каждый второй респондент выразил готовность применять фармакогенетические тесты в кардиологии, однако главными барьерами были названы недостаток знаний ($p=0,015$), отсутствие соответствующих позиций в клинических рекомендациях и отсутствие экономического обоснования [2]. Позитивный настрой, как и в европейском опросе, соседствует с крайне низким уровнем реального внедрения.

Исследование нашего научного редактора *Кантемировой Б. И. и соавт.* (2024 г.), результаты которого были представлены в «International Journal of Risk & Safety in Medicine», выявило, что более половины опрошенных фтизиатров и ординаторов положительно относятся к внедрению фармакогенетики во фтизиатрию. Вместе с тем большинство из них не были осведомлены о существовании базы знаний PharmGKB, а основными препятствиями считали отсутствие тестов в клинических

рекомендациях (50–55 %) и недостаток крупных рандомизированных исследований [3].

Опрос 1058 врачей Челябинской области, проведённый *Барышевой В. О. (Богдановой) и соавт.*, выявил серьёзный дефицит знаний о клинической фармакогенетике, а также устойчивое мнение респондентов о чрезмерно высокой стоимости и низкой доступности тестов [4]. Таким образом, именно образовательный дефицит и ценовые стереотипы тормозят внедрение технологий не только в Европе, но и в российских регионах.

Предметный анализ доступности фармакогенетического тестирования на примере Москвы был выполнен *Мельниковой А. Н. и Авксентьевой М. В.* (2023 г.). В журнале «Терапия» они представили оценку доступности тестирования по *SLCO1B1* для персонализированного подбора статинов. В столице обнаружено лишь пять лабораторий, выполняющих данный тест; стоимость варьировала от 7 500 до 139 000 рублей, а сроки ожидания результата составляли от 5 дней до 16 недель. Панели генов в большинстве лабораторий не соответствовали международным рекомендациям (CPIC, PharmGKB). Выводы прямо соотносятся с данными ESC: даже формально существующий доступ часто оказывается частным, дорогим и нестандартизированным [5].

Наконец, исследование службы клинической фармакологии в Российской Федерации, проведённое *Сычевым Д. А., Омеляновским В. В., Герасимовой К. В. и соавт.* и опубликованное в журнале «Клиническая фармакология и терапия», показало, что фармакогенетическое тестирование пока не стало рутинным инструментом даже среди профильных специалистов — клинических фармакологов [6]. Без его встраивания в их повседневную работу полноценное внедрение технологий в клиническую практику остаётся под вопросом.

Совокупность представленных данных позволяет выделить три слоя проблем, требующих системного решения. Во-первых, образование: как показали данные ESC, даже имея доступ к тесту, лишь половина врачей чувствует себя уверенно при интерпретации результатов. Во-вторых, инфраструктура: государственное финансирование и стандартизация тестов критически важны, поскольку пока тест остаётся необоснованно дорогим и длительным, он не может быть рутинно внедрён. В-третьих, регуляторика: включение фармакогенетического тестирования в клинические рекомендации (ESC, российские клинические рекомендации) — ключевой шаг, без которого технология не станет обязательной практикой, приносящей пользу пациентам. Именно на решение этих задач направлена деятельность созданного летом 2025 г. Центра геномных исследований мирового уровня (ЦГИМУ) «Центр предиктивной генетики,

фармакогенетики и персонализированной терапии» РНЦХ им. Б. В. Петровского Минобрнауки в рамках

Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 гг.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Литература / References

1. Magavern EF, Dan GA, Savarese G, et al. Cardiovascular prescriber attitudes to pharmacogenomics: a survey by the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *The Pharmacogenomics Journal*. 2026;26:17. DOI: 10.1038/s41397-026-00412-6.
2. Sychev D, Fedina L, Poptsova M, et al. A survey of physician opinions in Russia in the field of pharmacogenetics of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics*. 2022;23(15):847–856. DOI: 10.2217/pgs-2022-0048.
3. Kantemirova BI, Bogorodskaya EM, Poptsova MS, et al. Research of Russian physicians' opinions on tuberculosis pharmacogenetics. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2024;35(1):25–36. DOI: 10.3233/JRS-220028.
4. Барышева В.О., Кетова Г.Г., Кремлев С.Л., Климова Е.В. Уровень информированности врачей Челябинской области о фармакогенетике и фармакогенетическом тестировании. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. 2013;13(3):99–102. [Barysheva V.O., Ketova G.G., Kremlev S.L., Klimova E.V. Level of awareness of doctors of the Chelyabinsk region about pharmacogenetics and

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Financing

This work was not supported by sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

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

5. Мельникова А.Н., Авксентьева М.В. Pharmacogenetic testing for personalized statin prescription in Moscow. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2024;(4):10–19. DOI: 10.17116/medtech20244704110. [Melnikova AN, Avxentyeva MV. Pharmacogenetic testing for personalized statin prescription in Moscow. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2024;46(4):49–55. (In Russ.)].
6. Сычев Д.А., Омеляновский В.В., Герасимова К.В., и др. Служба клинической фармакологии в Российской Федерации: результаты опроса клинических фармакологов медицинских организаций. *Клиническая фармакология и терапия*. 2025;34(3):74–80. DOI: 10.32756/0869-5490-2025-3-74-80. [Sychev D.A., Omelyanovsky V.V., Gerasimova K.V., et al. Clinical pharmacology service in the Russian Federation: results of a survey of clinical pharmacologists of medical organizations. *Clinical pharmacology and therapy*. 2025;34(3):74–80. DOI: 10.32756/0869-5490-2025-3-74-80.]



Полиморфизм ABCB1: распространённость и ассоциация с клинико-лабораторными и демографическими факторами у больных ишемическим инсультом

Китаева Е. Ю.¹, Шпрах В. В.¹, Мирзаев К. Б.², Китаев Р. А.³, Сычёв Д. А.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

³ ФБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Изучение распространённости полиморфных маркеров *ABCB1* и прогнозирование клинико-лабораторных и демографических параметров у больных ишемическим инсультом является актуальным направлением фармакогенетики и практической неврологии.

Цель. Определить частоту полиморфизма *ABCB1* (C3435T, rs1045642) у больных ишемическим инсультом и оценить его ассоциацию с клинико-лабораторными и демографическими показателями пациентов.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 120 пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом. Генотипирование полиморфизма *ABCB1* (C3435T, rs1045642) выполнено методом полимеразной цепной реакции. Проведён анализ клинико-демографических факторов и частот распределения генотипов *ABCB1* (C3435T).

Результаты. Генотип *CC* верифицирован у 18,0 %, *CT* — у 56,0 %, *TT* — у 26,0 % пациентов. Распределение генотипов по *ABCB1* (C3435T, rs1045642) среди больных ишемическим инсультом соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,81$; $p=0,18$). При оценке сопоставимости клинико-демографических характеристик и результатов генотипирования по *ABCB1* (C3435T, rs1045642) отмечена статистически значимая разница в частоте выявления сахарного диабета и избыточной массы тела у больных ИИ. Сахарный диабет и ожирение с большей частотой выявлялись в группе пациентов — носителей генотипов *CT+TT*: при наличии сахарного диабета — 31,6 % против 18,2 % ($p=0,023$); при наличии избыточной массы тела — 36,7 % против 18,2 % ($p=0,003$). При оценке сопоставимости средних количественных лабораторных показателей у носителей генотипов *CC* и *CT+TT* полиморфизма *ABCB1* (C3435T, rs1045642) выявлено, что в общем анализе крови средний уровень лейкоцитов и нейтрофилов статистически значимо был выше в группе пациентов с генотипом *CC*.

Заключение. Полученные данные могут повлиять на выбор приоритетности для внедрения фармакогенетических тестов как при цереброваскулярной патологии, так и при других заболеваниях.

Ключевые слова: ишемический инсульт; фармакогенетика; генотип; Р-гликопротеин; ABCB1; полиморфизм

Для цитирования: Китаева Е. Ю., Шпрах В. В., Мирзаев К. Б., Китаев Р. А., Сычев Д. А. Полиморфизм ABCB1: распространённость и ассоциация с клинико-лабораторными и демографическими факторами у больных ишемическим инсультом. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):8–16. <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0002>. EDN: OQSUCN.

Поступила: 29.06.2025. **В доработанном виде:** 25.05.2026. **Принята к печати:** 05.05.2026. **Опубликована:** 30.05.2026.

ABCB1 polymorphism: prevalence and association with clinical, laboratory and demographic factors in patients with ischemic stroke

Elena Yu. Kitaeva¹, Vladimir V. Shprakh¹, Karin B. Mirzaev², Ruslan A. Kitaev³, Dmitry A. Sychev²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. The study of the prevalence of *ABCB1* polymorphic markers and the prediction of clinical, laboratory and demographic parameters in patients with ischemic stroke is a relevant area of pharmacogenetics and practical neurology.

Objective. To determine the frequency of *ABCB1* polymorphism (C3435T, rs1045642) in patients with ischemic stroke and evaluate its association with clinical, laboratory and demographic parameters of patients.

Material and methods. The study group included 120 patients with non-cardioembolic ischemic stroke. Genotyping of *ABCB1* polymorphisms (C3435T, rs1045642) was performed by polymerase chain reaction. An analysis of clinical and demographic factors and distribution frequencies of *ABCB1* genotypes (C3435T) was performed.

Results. The CC genotype was verified in 18.0 %, CT in 56.0 %, and TT in 26.0 % of patients. The distribution of *ABCB1* genotypes (C3435T, rs1045642) among patients with ischemic stroke complied with the Hardy-Weinberg law ($\chi^2=1.81$; $p=0.18$). When assessing the comparability of clinical and demographic characteristics and the results of genotyping for *ABCB1* (C3435T, rs1045642), a statistically significant difference in the frequency of detection of diabetes mellitus and overweight in patients with ischemic stroke was noted. Diabetes mellitus and obesity were detected with a higher frequency in the group of patients carrying the CT+TT genotypes: in the presence of diabetes mellitus — 31.6 % versus 18.2 % ($p=0.023$); in the presence of excess body weight — 36.7 % versus 18.2 % ($p=0.003$). No statistically significant association with the clinical features of the course of ischemic stroke was found. Also, no characteristic differences were found between patients carrying the CT/TT genotypes (those who responded and those who did not respond to antiplatelet therapy with clopidogrel). When assessing the comparability of average quantitative laboratory parameters in carriers of the CC and CT+TT genotypes of the *ABCB1* polymorphism (C3435T, rs1045642), it was revealed that in the general blood test, the average level of leukocytes and neutrophils was statistically significantly higher in the group of patients with the CC genotype.

Conclusion. The obtained data may influence the choice of priority for the implementation of pharmacogenetic tests both in cerebrovascular pathology and in other diseases.

Keywords: ischemic stroke; pharmacogenetics; genotype; P-glycoprotein; ABCB1; polymorphism

For citation: Kitaeva EYu, Shprakh VV, Mirzaev KB, Kitaev RA, Sychev DA. *ABCB1* polymorphism: prevalence and association with clinical, laboratory and demographic factors in patients with ischemic stroke. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):8–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0002>. EDN: OQSUCN.

Received: 29.06.2025. Revision received: 25.02.2026. Accepted: 05.05.2026. Published: 30.05.2026.

Введение / Introduction

За активный транспорт ксенобиотиков через биологические мембраны клеток с затратой энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) отвечают транспортные системы, к которым относится суперсемейство АТФ-связывающих кассетных транспортеров (АВС-транспортеры), одним из представителей которых является Р-гликопротеин (Р-гр), название которого происходит от термина «гликопротеин проницаемости», также ранее называемого белком множественной лекарственной устойчивости-1 (MDR1), экспрессируемый геном *ABCB1*, расположенным на седьмой хромосоме диапазоном р21–21.1, включающим 28 экзонов (кодирующих последовательностей) [1, 2]. Существует более двадцати вариантов замен одного нуклеотида на другой, называемые полиморфизмами одного

нуклеотида (SNP) и приводящие к усилению активности АТФ-азы Р-гр без увеличения уровней рибонуклеиновой кислоты и белка ABCB1. Наиболее изученными являются генотипы CT и TT полиморфизма *ABCB1* (C3435T), приводящий к изменениям функциональной активности Р-гр [3].

Р-гр выявлен на билиарной поверхности гепатоцитов, на эпителиальных клетках тонкого и толстого кишечника, в мембране клеток проксимальных почечных канальцев, эндотелиоцитах гистогематических барьеров — гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного, клетках иммунной системы (зрелые макрофаги, клетки-киллеры, Т- и В-лимфоциты, моноциты), в эпителиальных клетках коры надпочечников. Таким образом, Р-гр вносит вклад

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, n=120
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients, n=120

Показатель	Пациенты, n (%)
Мужчины	82 (68,3)
Женщины	38 (31,7)
ИИ первичный	93 (77,5)
ИИ повторный	28 (23,3)
Патогенетический подтип ИИ:	
лакунарный	40 (33,3)
атеротромботический	80 (66,7)
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м	40 (33,3)
Индекс массы тела < 30 кг/м	80 (66,7)
Артериальная гипертензия	120 (100,0)
Сахарный диабет	35 (29,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе	24 (20,0)
Хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса	113 (94,2)
Заболевания периферических сосудов	19 (15,8)
Курение	54 (45,0)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	65 (54,2)
Гиперлипидемия	72 (60,0)
Шкала риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в течение года: ≥ 3 баллов (высокий риск)	108 (90,0)
Поражения магистральных артерий головы (ультразвуковое дуплексное сканирование):	
отсутствуют	6 (5,0)
гемодинамически незначимые (< 70 %)	100 (83,3)
гемодинамически значимые (> 70 %)	14 (11,7)
Локализация очага инфаркта мозга (магнитно-резонансная томография) в:	
бассейне внутренней сонной артерии	78 (65,0)
вертебробазилярном бассейне	42 (35,0)
Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale Brott T., H. P. Adams, 1989):	
≤ 12 баллов при поступлении	111 (92,5)
≤ 12 баллов при выписке	119 (99,2)
Шкала Рэнкина:	
≥ 4 баллов при поступлении	102 (85,0)
≥ 4 баллов при выписке	8 (6,7)
Шкала Ривермид:	
< 7 баллов при поступлении	108 (90,0)
< 7 баллов при выписке	6 (5,0)
Геморрагические цереброваскулярные осложнения	2 (1,7)

в фармакокинетику лекарственных препаратов — препятствует их всасыванию в кишечнике, почках, печени, а также прохождению через гистогематические барьеры [4, 5].

Поскольку P-гр кодируется в эндотелиальных клетках капилляров, уровень его экспрессии, регулируемый геном *ABCB1*, может также быть связан с дисфункцией органов и систем [6]. Таким образом, *ABCB1* (C3435T), ассоциированный с развитием нежелательных лекарственных реакций и предрасположенностью к развитию ряда заболеваний, является перспективным фармакогенетическим маркером [7].

Цель исследования / Objective: определить частоту полиморфизма *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) у больных ишемическим инсультом и оценить его ассоциацию с клинико-лабораторными и демографическими показателями пациентов.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница (протокол №73 от 29 ноября 2016 г.) и проводилось в 2017–2018 г. В исследование включено 120 больных некардиоэмболическим ишемическим инсультом (ИИ), госпитализированных в неврологическое отделение для больных с ОНМК (ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»). Средний возраст пациентов составлял $61,6 \pm 7,7$ лет. Диагноз ИИ выставлялся в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного мозга (Шмидт Е. В., 1985). Этнические особенности пациентов не учитывались.

Критерии включения: некардиоэмболический ишемический инсульт; возраст от 18 до 74 лет; подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии исключения: кардиоэмболический инсульт; геморрагический инсульт.

Клинико-демографическая характеристика группы исследования представлена в таблице 1.

Оценка сопоставимости лабораторных показателей в сравниваемых группах по аллельному варианту *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) у больных ИИ представлена в табл. 2.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва). Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью набора реагентов «ДНК-Экстра-1» (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Носительство полиморфных маркеров генов *ABCB1* (C3435T)

определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО

«Синтол», Москва, Россия) согласно инструкции производителя на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Таблица 2. Сопоставимость лабораторных показателей в сравниваемых группах по аллельному варианту ABCB1 (C3435T) у больных ишемическим инсультом, n=120
Table 2. Comparability of laboratory parameters in compared groups for the ABCB1 allelic variant (C3435T) in severe ischemic stroke, n=120

Лабораторный показатель (СО)	Генотип по ABCB1		P
	CC (n=22)	CT+TT (n=98)	
Лейкоциты, 10 ⁹ клеток/л	9,2±2,3	8,3±5,6	0,036
Нейтрофилы, 10 ⁹ клеток/л	6,2±2,9	5,0±2,1	0,045
Лимфоциты, 10 ⁹ клеток/л	2,2±0,9	2,0±1,0	0,398
Эритроциты, 10 ¹² клеток/л	4,9±0,6	4,9±0,6	0,664
Гемоглобин, г/л	150,0±14,6	145,0±17,9	0,120
Гематокрит, %	45,8±4,8	44,4±5,6	0,234
Средний объем эритроцита, фл	94,4±5,7	90,9±11,3	0,137
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, пг	31,0±2,5	29,9±3,3	0,335
Средняя концентрация гемоглобина в 1 эритроците, г/л	328,1±14,4	324,4±19,3	0,322
Стандартное отклонение объема эритроцита от среднего, фл	50,9±6,3	49,6±6,2	0,299
Анизоцитоз эритроцитов, %	13,2±0,9	13,5±1,6	0,553
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	258,9±69,9	258,1±59,3	0,990
Отклонение объема тромбоцитов от среднего, %	14,9±2,4	14,4±2,3	0,179
Средний объем тромбоцита, фл	9,5±0,8	9,3±1,1	0,250
Тромбокрит, %	0,2±0,1	0,3±0,2	0,699
СОЭ, мм/ч	15,9±10,8	14,7±9,7	0,616
Общий белок, г/л	69,5±5,2	68,7±5,8	0,702
Общий билирубин, мкмоль/л	16,4±7,2	17,6±9,3	0,273
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,3	6,3±2,6	0,437
Мочевина, ммоль/л	5,1±1,6	5,7±2,2	0,189
Креатинин, ммоль/л	0,1±0,03	0,1±0,03	0,435
АлТ, МЕ/л	29,3±16,7	36,9±46,1	0,287
АсТ, МЕ/л	30,3±20,7	29,4±22,5	0,778
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±1,1	5,1±1,4	0,154
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7	2,0±1,4	0,367
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,4	0,454
ЛПНП, ммоль/л	2,7±0,9	3,0±1,1	0,292
ЛПОНП, ммоль/л	0,7±0,3	0,9±0,6	0,402
Коэффициент атерогенности, у. е.	3,3±1,4	3,4±1,4	0,435

Примечание: p – критерий Манна-Уитни.

Note: p – Mann-Whitney test.

Клиническая интерпретация полиморфизмов *ABCB1* (C3435T). Наличие генотипа *CC* расценивается как нормальная активность P-gr. Наличие T-аллели ассоциировано с изменением фармакокинетических характеристик лекарственных препаратов [8].

Статистическая обработка результатов / Statistical processing of the results

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (серийный № AXXR010E749701FA) и «BIOSTAT» (С. Гланц, 1999). Для подтверждения возможности использования полученных статистических результатов для описания количественных данных определялось соответствие закону нормального распределения, статистически значимыми считали значение $p \leq 0,05$. Независимое распределения аллелей в изучаемом полиморфизме оценивалось по соответствию закону Харди-Вайнберга с использованием калькулятора [Michael H. Court (2005-2008)], результаты популяционного исследования соответствовали закону Харди-Вайнберга при значении $p > 0,05$. Сопоставимость клинико-демографических характеристик и результатов генотипирования определялась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Оценку различий средних количественных лабораторных показателей проводили с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты / Results

У 120 больных ИИ определили полиморфизм *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*).

Генотип *CC* идентифицирован у 22 (18,0 %) пациентов, *CT* и *TT* значительно чаще: *CT* — у 67 (56,0 %) и *TT* — у 31 (26,0 %). Распределение генотипов среди больных ИИ по *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,81$; $p=0,18$).

Для оценки сопоставимости клинических особенностей течения ИИ, клинико-лабораторных и демографических показателей у пациентов с результатами генотипирования по аллельным вариантам *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) все пациенты были разделены на 2 группы: носители генотипа *CC* — 22 (18,0 %) и объединённая группа носителей генотипов *CT+TT* — 98 (82,0 %).

При оценке сопоставимости клинико-демографических характеристик и результатов генотипирования по *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) отмечена статистически значимая разница в частоте выявления сахарного диабета и избыточной массы тела у больных ИИ. Сахарный диабет и ожирение с большей частотой выявлялись в группе пациентов — носителей генотипов *CT+TT*: при наличии сахарного диабета — 31,6 % против 18,2 % ($p=0,023$); при

наличии избыточной массы тела — 36,7 % против 18,2 % ($p=0,003$).

В обеих группах генотипов (*CC* и *CT+TT*) при анализе с помощью критерия χ^2 Пирсона не выявлено статистически значимой ассоциации с клиническими особенностями течения ИИ (транзиторная ишемическая атака в анамнезе, степень риска повторного инсульта, патогенетический подтип). Также не выявлено статистически значимой разницы между этими группами по количеству и доле пациентов с ИИ, ответивших на антиагрегантную терапию клопидогрелом по результатам светооптической агрегатограммы.

При оценке сопоставимости средних количественных лабораторных показателей у носителей генотипов *CC* и *CT+TT* полиморфизма *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*), проводимой с использованием критерия Манна-Уитни, выявлено, что в общем анализе крови средний уровень лейкоцитов и нейтрофилов статистически значимо был выше в группе пациентов с генотипом *CC*. Уровень лейкоцитов в данном случае составил $9,2 \pm 2,3 \times 10^9$ клеток/л против $8,3 \pm 5,6 \times 10^9$ клеток/л ($p=0,036$), а средний уровень нейтрофилов — $6,2 \pm 2,9 \times 10^9$ клеток/л против $5,0 \pm 2,1 \times 10^9$ клеток/л ($p=0,045$). По биохимическим маркерам крови, в том числе, по уровню креатинина крови, клиренсу креатинина по Кокрофт-Гоулту — не выявлено достоверных различий между анализируемыми группами генотипов — *CC* и *CT+TT* по аллельным вариантам *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*).

Обсуждение / Discussion

Актуальным является изучение носительства полиморфизма *ABCB1* (C3435T) при цереброваскулярной патологии. На настоящий момент существуют данные о полиморфизме *ABCB1* у пациентов с ИИ и транзиторными ишемическими атаками. Известно, что у больных ИИ распространённость «изменённых» генотипов *CT* и *TT* по аллельному варианту *ABCB1* (C3435T) была выше генотипа *CC* (12,30 %): 48,36 и 39,34 % соответственно [9]. Pan Y et al. определили высокую суммарную частоту полиморфизма *CT/TT* по *ABCB1* (C3435T) у пациентов с церебральным инсультом, которая составила 65,3 % [10]. В нашем исследовании мы выявили, что у пациентов с ИИ также чаще встречаются генотипы *CT* и *TT*: *CC* идентифицирован у 18,0 %, *CT* — у 56,0 % и *TT* — у 26,0 % пациентов (в общей сложности — 82 %).

В исследовании Surendiran A et al. не было выявлено статистически значимых различий в индексе массы тела и показателях гликемического статуса у пациентов, страдающих сахарным диабетом и имеющих варианты генотипов *CT* и *TT* *ABCB1* (C3435T) [11]. Результаты изучения полиморфизма аллельного варианта *ABCB1* (C3435T) у пациентов

из Марокко с болезнью Альцгеймера показали, что генотип *CT* и аллель *T* статистически чаще встречались у здоровых лиц контрольной группы, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера ($p=0,015$ и $p=0,04$ соответственно). Кроме того, у этих пациентов носительство аллельного варианта *ABCB1* (C3435T) было ассоциировано с диабетом ($p=0,015$) и возрастом ($p=0,054$) [12].

Часть фармакогенетических исследований посвящена изучению влияния полиморфизма аллельного варианта *ABCB1* (C3435T) у больных ИИ на эффект антиагрегантной терапии. Так метаанализ, проведенный *Junjie L et al.*, продемонстрировал потенциальную связь между полиморфизмом *ABCB1* (C3435T) и резистентностью к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ИИ. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ИИ значительно коррелировала с полиморфизмом *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) (аллельная модель: $p=0,010$; гомозиготная модель: $p=0,047$; гетерозиготная модель: $p=0,132$; доминантная модель: $p=0,021$; рецессивная модель: $p=0,045$). Между тем авторы данного исследования обнаружили, что полиморфизм *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) может быть значительно связан с резистентностью к клопидогрелу при ИИ (гомозиготная модель: $p=0,000$; гетерозиготная модель: $p=0,895$; доминантная модель: $p=0,435$; рецессивная модель: $p=0,000$) [13]. Исследование *Yurek E et al.* также показало, что среди пациентов с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте было выявлено больше гетерозиготных (*CT*) и гомозиготных генотипов (*TT*) ($p=0,001$) по *ABCB1* (C3435T) [14]. В популяции пациентов с острым коронарным синдромом из Марокко, принимающих клопидогрел, не было выявлено влияния генетических вариаций и демографических факторов на активность тромбоцитов. Частота аллеля *T* по *ABCB1* (C3435T) у не ответивших на терапию клопидогрелом была выше (78,9 %) по сравнению с ответившими (52,8 %), но эта разница не была значимой ($p=0,057$). Демографические характеристики, сопутствующие заболевания, сопутствующее лечение также не были ассоциированы с ответом на клопидогрел [15].

В 2022 г. опубликованы результаты исследования, включавшего 691 пациента, которое оценивало связь между соотношением нейтрофилов к лимфоцитам и клиническими исходами при ИИ и транзиторной ишемической атаке. Более высокий уровень соотношения нейтрофилов к лимфоцитам

указывал на худший клинический исход через 90 дней ($p < 0,001$). Многофакторная логистическая регрессия предполагала, что высокий результат соотношения нейтрофилов к лимфоцитам являлся неблагоприятным предиктором исхода через 90 дней ($p < 0,001$) [16].

В работе *Chen X et al.* изучалась ассоциация гена *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) и повреждения почечной функции на фоне артериальной гипертензии. В окончательный анализ было включено 306 пациентов: 170 случаев гипертензии и 136 контрольных. По сравнению с контрольной группой, в группе с гипертензией были выше: соотношение потребления алкоголя (65,3 % против 52,9 %, $p=0,029$), индекс массы тела ($p=0,032$), систолическое артериальное давление ($p < 0,001$), общий холестерин ($p=0,004$), азот мочевины крови ($p=0,029$), креатинин ($p=0,024$), мочевая кислота ($p=0,011$), расчётный уровень скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$) и уровень тромбоцитов ($p=0,003$). Не было никаких существенных различий по другим параметрам. Распределение частот генотипов *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) было статистически значимым между изучаемыми группами ($p < 0,001$). У пациентов с артериальной гипертензией — носителей генотипа *TT* выявлен более высокий риск нарушения почечной функции (по сравнению с пациентами с генотипом *CC*). [17].

Выводы и заключение / Conclusions and conclusion

Мы определили частоту полиморфизма *ABCB1* (C3435T, *rs1045642*) у больных ишемическим инсультом. Наши результаты коррелируют с результатами исследований других авторов с участием аналогичных популяций пациентов. В своем исследовании мы установили, что сахарный диабет и ожирение с большей частотой выявлялись в группе пациентов — носителей генотипов *CT+TT*. Эти данные могут повлиять на выбор приоритетности для внедрения фармакогенетических тестов как при цереброваскулярной патологии, так и при других заболеваниях.

Анализ приведённых данных определяет необходимость дальнейшего изучения аллельного варианта *ABCB1* (C3435T) при церебральном инсульте и оценки его влияния на комбинированную фармакотерапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, апиксабан, ривароксабан, дабигатран), что позволит повысить её эффективность и безопасность.

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. Сычев Д. А. — научный руководитель, финальное утверждение рукописи; Китаева Е. Ю. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Шпрах В. В. — научный консультант, редактирование; Мирзаев К. Б. — редактирование текста; Китаев Р. А. — анализ и интерпретация результатов.

Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Китаева Елена Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kitaevaey@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-9498-4503

РИНЦ SPIN-код: 7254-5230

Шпрах Владимир Викторович — д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, директор и заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

e-mail: irkmapo@irk.ru

ORCID ID: 0000-0003-1650-1275

РИНЦ SPIN-код: 5438-2670

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

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. Sychev D. A. — scientific supervisor, final approval of the manuscript; Kitaeva E. Yu. — model development, analysis and interpretation of results, writing the text; Shprakh V. V. — scientific consultant, editing; Mirzaev K. B. — text editing; Kitaev R. A. — analysis and interpretation of results.

Financing

This work was not supported by sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Elena Yu. Kitaeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Gerontology, Geriatrics, and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kitaevaey@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-9498-4503

RSCI SPIN-code: 7254-5230

Vladimir V. Shprakh — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Director and Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation.

e-mail: irkmapo@irk.ru

ORCID ID: 0000-0003-1650-1275

RSCI SPIN-code: 5438-2670

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

Китаев Руслан Александрович — студент 4 курса лечебного факультета ФБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Российская Федерация, Иркутск
e-mail: kitaev-ruslan-alex@mail.ru

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

Ruslan A. Kitaev — fourth-year student in the Faculty of General Medicine at the Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation
e-mail: kitaev-ruslan-alex@mail.ru

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

Литература / References

1. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 2017; 56: 825–892. doi: 10.1007/s40262-017-0506-8
2. Veiga-Matos J, Morales AI, Prieto M, et al. Study Models of Drug–Drug Interactions Involving P-Glycoprotein: The Potential Benefit of P-Glycoprotein Modulation at the Kidney and Intestinal Levels. *Molecules.* 2023; 28,7532. doi: 10.3390/molecules28227532
3. Skinner KT, Palkar AM, Hong AL. Genetics of *ABCB1* in Cancer. *Cancers.* 2023; 15(17):4236. doi.org/10.3390/cancers15174236
4. Черных И.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-P в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(1): 67-71. [Chernykh IV, Shchulkin AV, Yakusheva EN, Popova NM. A role P-glycoprotein in neurology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 117(1): 67-71. (In Russ.)].
5. Ahmed Juvale II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, et al. P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon.* 2022 Jun 22;8(6): e09777. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09777
6. Asante JJ, Barger SW. P-glycoprotein and Alzheimer's Disease: Threats and Opportunities. *ASN Neuro.* 2025;17(1):2495632. doi: 10.1080/17590914.2025.2495632. Epub 2025 Apr 23.
7. Zhu J, Lu J, He Y, et al. Association of *ABCB1* Polymorphisms with Efficacy and Adverse Drug Reactions of Valproic Acid in Children with Epilepsy. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(11):1536. https://doi.org/10.3390/ph16111536
8. Djordjevic N, Cukic J, Dragas Milovanovic D, et al. *ABCB1* Polymorphism Is Associated with Higher Carbamazepine Clearance in Children. *Pediatric Reports.* 2025; 17(1):10. doi.org/10.3390/pediatric17010010
9. Wang L, Yang L, Zhang J, et al. Association of *ABCB1 C3435T* Polymorphism with Echocardiographic Index Among Patients with Atherosclerotic Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Mol Neurosci.* 2020 Sep;70(9):1445-1450. doi: 10.1007/s12031-020-01567-y.
10. Pan Y, Chen W, Wang Y, et al. Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE) Investigators. Association Between *ABCB1* Polymorphisms and Outcomes of Clopidogrel Treatment in Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):552-560. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4775.
11. Surendiran A, Pradhan SC, Subrahmanyam DKS, et al. *ABCB1 C3435T* genetic Polymorphism and response to Glibenclamide therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Pharmacol and Clin Sci* 2015;4(2):12-5. doi: 10.5530/ijpcs.4.2.1
12. Halla S, Tazzite A, Gazzaz B, et al. The impact of *ABCB1* gene polymorphism (*C3435T*) and its expression on response to Donepezil in Moroccan patients with Alzheimer's disease, *Gene Reports*, Volume 26, 2022, 101443, ISSN 2452-0144. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101443.
13. Junjie L, Chen A, Xu C, et al. Association of *ABCB1* gene polymorphisms with aspirin or clopidogrel resistance in ischemic stroke: a meta-anal-

ysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2025;18(1):1-11 doi: 10.62347/IBGQ2413

14. Yurek E, Yavuz BG, Tanoglu EG, et al. The Effect of the *ABCB1* (*MDR-1*) *C3435T* Polymorphism in Turkish Patients with Aspirin Resistance in Acute Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res.* 2024 Oct; 15(5):910-915. doi: 10.1007/s12975-023-01175-z.
15. Ismail M, Bouguenouch L, Kamal A, et al. Influence of CYP450 Enzymes and ABCB1 Polymorphisms on Clopidogrel Response in Moroccan Patients with Acute Coronary Syndromes. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2023. Oct;16: 901–9. doi:10.2147/PGPM.S390092.
16. Liu Y, Li G, Jia J, et al. Clinical significance of neutrophil to lymphocyte ratio in ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults. *BMC Neurol.* 2022 Dec 14;22(1):481. doi: 10.1186/s12883-022-03011-7.
17. Chen X, Zhou T, Yang D, et al. Association Between *ABCB1* Gene Polymorphism and Renal Function in Patients with Hypertension: A Case-Control Study. *Med Sci Monit.* 2017 Aug 9; 23:3854-3860. doi: 10.12659/msm.902954



Эффективность и безопасность терапии аторвастатином в казахской этнической группе

Тулеутаева Р. Е.¹, Махатова А. Р.¹, Касымкан А. Е.², Иматулина Ж. Б.¹

¹ НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

² КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии», Семей, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность. Назначение опасных и нежелательных сочетаний лекарственных препаратов встречается в системах здравоохранения большинства стран мира. Среди препаратов, обладающих наиболее высокой опасностью в сочетаниях, рассматриваются статины, поскольку они обладают значительной метаболической активностью. В системе здравоохранения Казахстана эта проблема мало изучена, неизвестна структура генетической предрасположенности к негативным эффектам.

Цель исследования. Определить частоту полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с ишемической болезнью сердца казахской популяции Восточного Казахстана и установить ассоциативную связь носительства генотипов с эффективностью и безопасностью применения аторвастатина.

Методы. Проведено поперечное клинико-генетическое исследование. Исследование не сопровождалось активным вмешательством в структуру текущего лечения пациентов, проводимого врачами медицинских учреждений. Проанализирована медицинская документация, содержащая сведения о назначениях, осуществлённых в условиях стационаров и амбулаторий. Проведен анализ наличия полиморфизмов гена *SLCO1B1* (с. 521T>C) транспортного белка OATP1B1.

Результаты. В исследование были включены 178 человек, в том числе 108 мужчин и 70 женщин в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст — 61,1±7,8 года). Все пациенты были казахской национальности. В обследованной группе пациентов, подвергавшихся лечению с использованием статинов, была выявлена значительная частота генетических вариантов, определяющих повышенный риск развития осложнений. Значимые различия по частоте клинических проявлений побочного действия препаратов на мышцы выявлены для гена *SLCO1B1* при гомозиготном генотипе CC ($\chi^2=23,31$, $p < 0,001$). Одновременно наблюдалось значимое повышение активности креатинфосфокиназы (3,39 раза, $p < 0,001$) и снижение эффективности аторвастатина.

Выводы. В исследованной казахской популяции в качестве генетического маркера риска нежелательных реакций при применении гиполипидемической терапии статинами (аторвастатином) можно рекомендовать исследование гена *SLCO1B1* (с. 521T>C), полиморфизм которого обуславливает снижение эффективности лечения и повышение риска побочных эффектов.

Ключевые слова: аторвастатин; фармакогенетика; *SLCO1B1*; полиморфизм; статин-индуцированная миопатия; казахская популяция

Для цитирования: Тулеутаева Р. Е., Махатова А. Р., Касымкан А. Е., Иматулина Ж. Б. Эффективность и безопасность терапии аторвастатином в казахской этнической группе. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):17–23. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0003>. EDN: KNZVMV.

Поступила: 30.06.2025. **В доработанном виде:** 25.02.2026. **Принята к печати:** 05.05.2026. **Опубликована:** 30.05.2026.

Efficacy and safety of atorvastatin therapy in the Kazakh ethnic group

Raikhan Ye. Tuleutayeva¹, Asem R. Makhatova¹, Aigerim Ye. Kassymkan², Zhanyl B. Imatulina¹

¹ Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

² Center for Nuclear Medicine and Oncology, Semey, Republic of Kazakhstan

Abstract

Background. Prescription of dangerous and undesirable drug combinations occurs in healthcare systems of most countries worldwide. Among drugs with the highest risk in such combinations, statins are considered particularly hazardous due to their significant metabolic activity. In the healthcare system of Kazakhstan, this problem remains poorly studied, and the structure of genetic predisposition to adverse effects is unknown.

Objective. To determine the frequency of the *SLCO1B1* gene polymorphism in patients with coronary heart disease of the Kazakh population of Eastern Kazakhstan and to establish an association between genotype carriage and the efficacy and safety of atorvastatin use.

Methods. A cross-sectional clinical-genetic study was conducted. The study did not involve any active intervention in the ongoing treatment of patients prescribed by physicians. Medical records containing prescription data from inpatient and outpatient settings were analysed. The presence of *SLCO1B1* (c. 521T>C) polymorphisms of the OATP1B1 transporter protein was assessed.

Results. The study included 178 individuals (108 men and 70 women) aged 40 to 70 years (mean age 61.1±7.8 years). All patients were of Kazakh ethnicity. In the examined group of patients receiving statin therapy, a significant frequency of genetic variants associated with an increased risk of statin-related complications was identified. Significant differences in the frequency of clinical manifestations of drug-induced muscle adverse effects were observed for the *SLCO1B1* gene in carriers of the homozygous CC genotype ($\chi^2 = 23.31$, $p < 0.001$). A marked increase in creatine phosphokinase activity (3.39-fold, $p < 0.001$) and a reduction in atorvastatin efficacy were also observed.

Conclusions. In the studied Kazakh population, analysis of the *SLCO1B1* (c. 521T>C) polymorphism can be recommended as a genetic marker of the risk of adverse reactions during lipid-lowering therapy with statins (atorvastatin), as this polymorphism reduces treatment efficacy and increases the risk of side effects.

Keywords: atorvastatin; pharmacogenetics; *SLCO1B1*; polymorphism; statin-induced myopathy; Kazakh population

For citation: Tuleutayeva RYe, Makhatova AR, Kassymkan AYе, Imatulina ZhB. Efficacy and safety of atorvastatin therapy in the Kazakh ethnic group. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):17–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0003>. EDN: KNZVMV.

Received: 30.06.2025. Revision received: 25.02.2026. Accepted: 05.05.2026. Published: 30.05.2026.

Введение / Introduction

Использование статинов для коррекции нарушений холестерина обмена позволило в значительной степени снизить риск таких осложнений, как острый коронарный синдром, нарушение мозгового кровообращения и ряд других атеросклеротических поражений периферических артерий [1, 2]. Благоприятное влияние статинов не только на метаболизм холестерина, но и на комплекс патогенетических механизмов развития атеросклероза и его осложнений даёт им определённое преимущество в сравнении с другими препаратами, используемыми для лечения гиперхолестеринемии [3]. Таким образом, статины являются важным компонентом терапии пациентов с высоким уровнем риска атеросклеротических поражений сосудов и входят в стандарты лечения коронарной болезни сердца и артериальной гипертензии в большинстве стран с развитой системой здравоохранения [4].

В современном Казахстане статины, применяемые по показаниям, входят в состав гарантированного объёма бесплатной медицинской

помощи. При этом в кардиологической практике достаточно часто наблюдаются неблагоприятные клинически значимые взаимодействия статинов с другими лекарственными препаратами [5].

Широкое применение статинов во всём мире обуславливает большой интерес к вопросам безопасности их назначения [6]. В ряде работ, включающих большие объёмы выборок, была выявлена наследственная обусловленность повышенного риска побочных эффектов при терапии статинами [7, 8]. В качестве кандидатов при этом рассматривались гены цитохрома P-450, участвующие в метаболизме препаратов [9], а также гены мембранных транспортных белков [10, 11].

Популяционные особенности генома являются одной из причин неоднозначности лечебных эффектов медикаментозных препаратов и риска развития побочного действия и осложнений [12]. Наше исследование направлено на изучение факторов, определяющих фармакогенетические характеристики терапии статинами в казахской популяции.

Цель исследования / Objective: определить частоту полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) казахской популяции Восточного Казахстана и установить ассоциативную связь носительства генотипов с эффективностью и безопасностью применения аторвастатина.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено поперечное сравнительное клинико-генетическое исследование.

В исследовании были включены 178 человек, в том числе 108 мужчин и 70 женщин в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст — 61,1±7,8 года).

Критерии включения:

- принадлежность к казахской национальности (в порядке самоидентификации в двух поколениях, подтверждённой документально);
- наличие ишемической болезни сердца с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (включая перенесённые инфаркт миокарда и оперативные вмешательства на коронарных артериях);
- наличие нарушений холестерина и липидного обмена, являющиеся показанием для назначения статинов;
- информированное согласие на участие в исследовании и проведение генетических анализов.

Критерии исключения:

- наличие противопоказаний к назначению статинов, не связанных с их ранее выявленными побочными эффектами;
- наличие тяжёлых заболеваний и сопутствующих состояний, делающих невозможным верификацию побочных эффектов терапии статинами;
- отказ от участия в исследовании на любой стадии.

В исследовании приняли участие клиническая база Больницы скорой медицинской помощи г. Семей, Университетский Госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», а также учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), в которых осуществлялось амбулаторное наблюдение и лечение пациентов, включённых в исследование.

Исследование не сопровождалось активным вмешательством в структуру текущего лечения пациентов, проводимого семейными, участковыми врачами и кардиологами ПМСП.

Данные о применении аторвастатина и других препаратов получены из листов назначений стационарных пациентов, выписных эпикризов с рекомендациями для приёма и амбулаторных карт со сведениями о назначениях, сделанных врачами ПМСП.

Генетические исследования проведены на базе ПЦР лаборатории Университетского Госпиталя

НАО Медицинский Университет г. Семей. Аллельные варианты гена транспортного белка *OATP1B1* *SLCO1B1* (с. 521T>C) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате BioRad (США) с использованием наборов реагентов «SNP-скрин» в режиме реального времени (RealTimePCR) по протоколу производителя «Синтол» (Москва).

Исследование содержания общего холестерина, липопротеидных фракций и креатинфосфокиназы (КФК) проводилось на спектрофотометре PD 303S в объединённой учебно-научной лаборатории (ОУНЛ) Медицинского Университета г. Семей. Лабораторные тесты выполнялись трижды: до начала курса терапии статинами, через 2 и 6 месяцев лечения.

В исследовании использованы методы описательной статистики для определения структуры распределения аллелей и генотипов, а также описания сочетаний полиморфизмов и применяемых препаратов. Анализ значимости различий в числовых рядах проведён с использованием U-критерия Манна-Уитни. Уровнем значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$ [13].

Статистическая обработка данных произведена при помощи пакета программ STATISTICA Enterprise (StatSoft Inc., США).

Результаты / Results

В табл. 1 представлено распределение исследованных аллелей и генотипов.

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов гена *SLCO1B1* (полиморфизм 521T>C)
Table 1. Frequency of alleles and genotypes of the *SLCO1B1* gene (polymorphism 521T>C)

Аллели и генотипы	Абс. число	Частота
T	292	82,0
C	64	18,0
TT	131	73,6
CT	30	16,9
CC	17	9,6

Частота аллели *C* гена *SLCO1B1* составила 18,0 %. Общее число генотипов с присутствием аллеля *C* — 26,5 %. Не было значимых различий определённого и равновесного распределения.

В табл. 2 представлены данные о динамике содержания холестерина и активности КФК у обследованных пациентов в зависимости от аллельных вариантов изучаемого гена.

В начале исследования изучаемые биохимические показатели не имели никаких различий между группами. Далее в динамике были выявлены статистически значимые различия в показателях

общего холестерина, в группе пациентов — носителей генотипа *TT*. Уменьшение показателя составило 25,4 % через 2 и 41,2 % — через 6 месяцев

($p=0,047$ в последнем случае). Однако показатели содержания ХС ЛПНП статистически значимо не отличались.

Таблица 2. Биохимические показатели у больных в зависимости от генотипа гена *SLCO1B1* (полиморфизм 521T>C)
Table 2. Biochemical parameters in patients depending on the genotype of the *SLCO1B1* gene (polymorphism 521T>C)

Показатель	Срок исследования	Генотип					
		<i>TT</i> , n=131		<i>TC</i> , n=30		<i>CC</i> , n=17	
		М	SD	М	SD	М	SD
Содержание общего ХС в крови	до назначения статинов	7,71	1,44	7,92	1,38	7,73	1,09
	2 мес.	4,88	0,81	5,31	0,66	6,12	0,99
	6 мес.	4,32*	0,77	4,87*	0,70	6,10	1,03
Содержание ХС ЛПНП в крови	до назначения статинов	4,18	0,69	4,27	0,65	4,25	0,87
	2 мес.	2,20	0,54	2,31	0,54	2,59	0,55
	6 мес.	2,02*	0,48	2,20*	0,47	2,51*	0,52
Активность КФК в плазме крови	до назначения статинов	85,3	12,6	86,3	11,9	80,7	11,5
	2 мес.	120,5	14,5	134,9	16,3	196,8**	32,9
	6 мес.	119,6	17,1	177,6	23,8	406,0**@	85,0

Примечания: М — среднее; SD — стандартное отклонение; * — различия с уровнем до назначения статинов значимы ($p < 0,05$); # — различия с показателем в группе с генотипом *TT* значимы; @ — различия с показателем в группе с генотипом *TC* значимы.

Notes: M — mean; SD — standard deviation; * — differences with the level before statin prescription are significant ($p < 0,05$); # — differences with the indicator in the group with the *TT* genotype are significant; @ — differences with the indicator in the group with the *TC* genotype are significant.

Наибольшая активность КФК была определена в группе пациентов с генотипом *CC* гена *SLCO1B1* ($p=0,043$, по сравнению с генотипом *TT*). Статистически значимыми оказались различия между показателями групп с гетерозиготным *TC* и гомозиготным генотипом *CC* через 6 месяцев (128,6 %, $p=0,015$).

Через 2 месяца от начала терапии жалобы на миалгии и/или мышечную слабость появились у 5 пациентов с генотипом *TT*, 2-х с генотип *TC* (6,6 %). Признаки рабдомиолиза встречались сопоставимо чаще у пациентов с генотипом *CC* — у 7 из 17 (41,2 %, $\chi^2 = 14,45$, $p=0,005$) и коррелировали с увеличением активности КФК в плазме крови. Через 6 месяцев соответствующее распределение составило 6–4,6 % (*TT*), 3–10,0 % (*TC*), 10–58,8 % (*CC*), $\chi^2 = 23,31$, $p < 0,001$.

Обсуждение / Discussion

Генетические компоненты риска развития побочных эффектов являются приоритетным направлением фармакологических исследований в настоящее время. Влияние генетических полиморфизмов на фармакокинетику препаратов может быть как на уровне метаболизма лекарственных препаратов, так и на уровне транспортных систем [14].

В нашем исследовании осуществлено определение генетических факторов, которые, по современным данным, оказывают влияние на транспорт аторвастатина. Полиморфизм гена *SLCO1B1* является одним из доминирующих факторов, определяющих концентрацию статинов [12].

При анализе частоты распределения аллелей исследованного гена среди обследованных лиц не было выявлено отклонений от равновесного распределения Харди-Вайнберга.

По данным ряда авторов, частота «медленной» аллели *SLCO1B1*5* (т.е. аллели *C* полиморфизма 521T>C) в европейской популяции находится в пределах от 15,0 до 21,6 % [15]. Результаты исследований свидетельствуют, что наличие одной «медленной» аллели увеличивает вероятность развития статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза, а гомозиготное носительство — более чем в 16 раз. Определена также частота различных генотипов *SLCO1B1*5* в России (*TT* — 61,0 %, *TC* — 32,5 %, *CC* — 6,5 %) [16].

В исследовании, проведенном узбекскими учеными [17], в группе пациентов с ИБС и хорошей переносимостью статинов определена частота аллели *C 521T>C* — 0,150. В группе обследований с осложнениями при применении статинов, частота данного аллеля составила 0,385 ($\chi^2=5,7$; $p=0,017$).

Важным аспектом является собственно анализ риска осложнений терапии статинами, важнейшим из которых является поражение скелетных мышц [18].

В нашей работе был выявлен ряд пациентов с развившимися на фоне лечения миалгиями и проявлениями мышечной слабости. Данные случаи соответствовали повышенным уровням активности КФК в крови. Генетическим фактором, показавшим наибольший уровень значимости в отношении данных проявлений, оказался полиморфизм 521T>C гена транспортного белка *SLCO1B1* в гомозиготной форме. Остальные генетические варианты оказывали существенно меньшее влияние на риск данного побочного эффекта или не имели его вовсе. Одновременно при данном генотипе прослеживалось снижение гипополипидемического эффекта аторвастатина.

Ведение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в настоящее время характеризуется двумя особенностями. С одной стороны, современные технологии лечения обладают огромными возможностями в плане предотвращения и коррекции развившихся нарушений. С другой — наблюдается явная недостаточность системного подхода к конкретным больным, предполагающего строгий контроль эффективности и безопасности

вмешательств, преобладание в ведении пациентов. Генетические исследования позволяют выявить степень популяционного риска и необходимость проведения генетических тестов в различных клинических ситуациях. Результаты исследования демонстрируют необходимость проведения генетического тестирования гена *SLCO1B1* перед назначением аторвастатина в казахской популяции.

Заключение / Conclusion

Таким образом, в обследованной группе пациентов, получавших терапию аторвастатином, выявлена высокая распространённость генетических вариантов, детерминирующих риск развития нежелательных лекарственных реакций. Статистически значимые различия в частоте клинических проявлений статин-индуцированной миопатии были ассоциированы исключительно с гомозиготным генотипом *CC* полиморфизма гена *SLCO1B1* (*521T>C*). Полученные данные позволяют рассматривать данный генотип в качестве прогностического маркера высокого риска осложнений гипополипидемической терапии (в частности, аторвастатином) в исследуемой этнической группе, что обосновывает целесообразность его использования при персонализации лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности

Выражаем благодарность заведующей ПЦР-лабораторией Университетского Госпиталя НАО Медицинский Университет г. Семей в проведении генетических исследований.

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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тулелтаева Райхан Есенжановна — к. м. н., ассоциированный профессор, профессор РАЕ РФ, зав. кафедрой фармакологии им д. м. н., проф. М. Н. Мусина НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

e-mail: raikhan.tuleutayeva@smu.edu.kz

ORCID ID: 0000-0002-0462-5230

РИНЦ SPIN-код: 5340-2406

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to the head of the PCR laboratory at the University Hospital of the Semey Medical University for conducting genetic research.

Conflict of interest

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.

Financing

This work was not supported by sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Raikhan Ye. Tuleutayeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Department of Pharmacology named after M. N. Musina NAO Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

e-mail: raikhan.tuleutayeva@smu.edu.kz

ORCID ID: 0000-0002-0462-5230

RSCI SPIN-code: 5340-2406

Махатова Асем Рамазановна — PhD, ассистент кафедры фармакологии им д. м. н., проф. М. Н. Мусина НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

Автор, ответственный за переписку

e-mail: assem.makhatova@smu.edu.kz

ORCID ID: 0000-0003-4127-7279

Касымкан Айгерим Еркибулановна — врач — клинический фармаколог, КПП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» управления здравоохранения области Абай, г. Семей, Республика Казахстан

e-mail: aigerim.mussina@smu.edu.kz

ORCID ID: 0000-0002-0114-5397

Иматулина Жаныл Болатовна — ассистент кафедры фармакологии им д. м. н., проф. М. Н. Мусина НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

e-mail: zhanyl.imatulina@smu.edu.kz

ORCID ID: 0009-0005-3082-3811

Assem R. Makhatova — PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacology named after M. N. Musina NAO Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

Corresponding author

e-mail: assem.makhatova@smu.edu.kz

ORCID ID: 0000-0003-4127-7279

Aigerim Ye. Kassymkan — clinical pharmacologist, Center for Nuclear Medicine and Oncology of the Health Department of the Abay Region, Semey, Republic of Kazakhstan

e-mail: aigerim.mussina@smu.edu.kz

ORCID ID: 0000-0002-0114-5397

Zhanyl B. Imatulina — assistant at the Department of Pharmacology named after M. N. Musina NAO Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

e-mail: zhanyl.imatulina@smu.edu.kz

ORCID ID: 0009-0005-3082-3811

Литература / References

1. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2014 May;113(10):1753-1764. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.034.
2. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. High-intensity statin therapy and regression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015 Jan-Feb;29(1):142-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.004.
3. Correale M, Abruzzese S, Greco CA, et al. Pleiotropic effects of statin in therapy in heart failure: a review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(6):873-84. doi: 10.2174/1570161112999141127161508.
4. Müller-Wieland D, Merkel M. Lipidtherapie bei koronarer Herzkrankheit und Diabetes. Gegenwärtiger Stand und Perspektiven [Lipid therapy for patients with coronary heart disease and diabetes. Current state and perspectives]. *Herz*. 2014 May;39(3):299-305. German. doi: 10.1007/s00059-014-4083-4.
5. Mussina AZ, Smagulova GA, Veklenko GV et al. Effect of an educational intervention on the number potential drug-drug interactions. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019;27(5):717-723. doi: 10.1016/j.jsps.2019.04.007.
6. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Dec;15(12):757-769. doi: 10.1038/s41569-018-0098-5.
7. Liu A, Wu Q, Guo J, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther*. 2019 Mar;195:54-84. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.004.
8. Jiang J, Tang Q, Feng J, et al. Association between SLCO1B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus*. 2016 Aug 19;5(1):1368. doi: 10.1186/s40064-016-2912-z.
9. Licata A, Giammanco A, Minissale MG, et al. Liver and Statins: A Critical Appraisal of the Evidence. *Current Medicinal Chemistry*. 2018; 25(42):5835-5846. DOI: 10.2174/092986732566180327095441.
10. Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, et al. Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res*. 2014; 63(Suppl 3):S327-34. doi: 10.33549/physiolres.932865.
11. Maggo SD, Kennedy MA, Clark DW. Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins. *Drug Saf*. 2011 Jan 1;34(1):1-19. doi: 10.2165/11584380-000000000-00000.
12. Hopewell JC, Reith C, Armitage J. Pharmacogenomics of statin therapy: any new insights in efficacy or safety? *Curr Opin Lipidol*. 2014 Dec;25(6):438-45. doi: 10.1097/MOL.0000000000000125.
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. — М., Практика, 1998. — 459 с. [Glanz S. Medical and biological statistics / translated from English. - М., Praktika, 1998. - 459 p.]

14. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018 Jan;17(1):25-37. DOI: 10.1080/14740338.2018.1394455.
15. Kee PS, Chin PKL, Kennedy MA, Maggo SDS. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myotoxicity. *Front Genet*. 2020 Oct 16;11:575678. doi: 10.3389/fgene.2020.575678.
16. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Грачев А.В. Полиморфизм гена *SLCO1B1*, ассоциированный с развитием статинов - индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология*. 2015;4:40-45. [Shuev G.N., Sychev D.A., Grachev A.V. *SLCO1B1* gene polymorphism associated with the development of statin-induced myopathy, vitamin D levels in Russian patients with hyperlipidemia. *Creative cardiology*. 2015;4:40-45. (In Russ.)].
17. Turner RM, Pirmohamed M. Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014 Mar;95(3):281-293. DOI: 10.1038/clpt.2013.234.
18. Attardo S, Musumeci O, Velardo D, Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jul;23(15):8364. DOI: 10.3390/ijms23158364.



Вклад полиморфных локусов генов в фармакорезистентность пациентов с шизофренией

Голубева Т. С.¹, Каминская Ю. М.¹, Голоенко И. М.¹, Сергеев Г. В.², Гребень Н. Ф.¹, Обьедков В. Г.³, Бокуть О. С.², Гайдукевич И. В.², Докукина Т. В.²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

² ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

³ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Аннотация

Актуальность. Несмотря на то, что применение антипсихотических препаратов по-прежнему остаётся одним из наиболее эффективных методов лечения шизофрении, 20–30 % пациентов неадекватно реагируют на фармакотерапию. Эта неэффективность может быть обусловлена генетической изменчивостью, которая влияет на метаболизм лекарств, побочные реакции и эффективность лечения, а также на взаимодействие генов и окружающей среды.

Цель. Изучить связь ряда полиморфных локусов генов с фармакорезистентностью (ФР) пациентов с шизофренией, жителей Беларуси.

Материалы и методы. В исследование был включен 161 пациент с шизофренией. В основную группу вошло 104 пациента с отсутствием улучшения психического состояния на фоне приёма адекватных доз двух и более антипсихотиков (включая атипичные антипсихотики) на протяжении не менее 6–8 недель; в группу сравнения — 57 пациентов с положительной динамикой ответа на фармакологическое лечение шизофрении. Фармакогенетическое тестирование проводили с использованием стандартных методов выделения нуклеиновых кислот, ПЦР-анализа. Проводилось генотипирование по 19 полиморфным локусам 15 генов (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*; *MDR1*, *ANKK1*, *HTR1A*, *HTR2A*, *SLC6A4*, *HTR2C*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *DRD2*, *UGT1A1*). Статистическая обработка клинических данных и данных генотипирования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 20.0. В качестве показателя связи между аллелями и генотипами с риском развития фармакорезистентности были использованы отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты. Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов в исследованных группах пациентов с шизофренией позволило выявить связь полиморфных генетических локусов с фармакорезистентностью у носителей генотипов *AG* (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=6,647$; $p=0,01$); *CC* (*HTR1A*, *rs6295*) ($\chi^2=5,522$; $p=0,019$) и аллелей *A* (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=4,124$; $p=0,042$), *G* (*COMT*, *rs4680*) ($\chi^2=9,006$; $p=0,003$). Дальнейший анализ обнаружил повышение показателей риска ФР при сочетании этих аллелей с другими локусами генов. Повышенный риск развития ФР имели пациенты с фармакогенетическими профилями: *A-/A-* (*CYP2D6**4 / *CYP1A2*), (ОШ 2,926; ДИ 1,206–7,102); *A-/A-/T-* (*CYP2D6**4 / *CYP1A2* / *MDR1*), (ОШ 4,833; ДИ 1,753–13,328); *G-/L-* (*COMT* / *SLC6A4*), (ОШ 3,172; ДИ 1,500–6,709); *G-/LL* (*COMT* / *SLC6A4*), (ОШ 6,923; ДИ 1,900–25,227); *G-/LL/T-* (*COMT* / *SLC6A4* / *MDR1*), (ОШ 11,143; ДИ 2,415–51,414); *CC/T-* (*HTR1A* / *MDR1*), (ОШ 2,564; ДИ 1,120–5,873).

Заключение. Исследование с использованием фармакогенетического тестирования жителей Беларуси, больных шизофренией, выявило значимую связь риска ФР с полиморфными локусами генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*). Повышенный риск ФР наблюдался при сочетании выявленных аллелей с полиморфными локусами генов *CYP1A2* (*rs762551*), *MDR1* (*rs1045642*), *SLC6A4* (*5-HTTLPR*). Описаны фармакогенетические профили риска развития ФР при терапии антипсихотиками у лиц, страдающих шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения; антипсихотики; фармакогенетическое тестирование; *CYP2D6*; *HTR1A*; *COMT*; генетические маркеры фармакорезистентности

Для цитирования: Голубева Т. С., Каминская Ю. М., Голоенко И. М., Сергеев Г. В., Гребень Н. Ф., Обьедков В. Г., Бокуть О. С., Гайдукевич И. В., Докукина Т. В. Вклад полиморфных локусов генов в фармакорезистентность пациентов с шизофренией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):24–34. <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0004>. EDN: HVFULC.

Поступила: 09.10.2025. В доработанном виде: 05.05.2026. Принята к печати: 06.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

The contribution of polymorphic gene loci to the pharmaco-resistance of patients with schizophrenia

Tatyana S. Golubeva¹, Julia M. Kaminskaya¹, Inessa M. Halayenka¹, Gennady V. Sergeev², Natalia F. Hreben¹, Victor G. Obedkov³, Olga S. Bokut², Irina V. Haidukevich², Tatyana V. Dakukina²

¹ Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Relevance. Despite the use of antipsychotic drugs is still one of the most effective treatment methods of schizophrenia, the 20–30 % of patients do not respond adequately to pharmacotherapy. This inefficacy may stem from genetic variability, which influences drug metabolism, adverse reactions, and treatment response, alongside gene-environment interactions. This study aimed to investigate the association between polymorphic gene loci and pharmaco-resistant schizophrenia among Belarusian patients.

Objective. To study the relationship of a number of polymorphic gene loci with pharmaco-resistance (FR) in patients with schizophrenia, residents of Belarus.

Methods. The study included 161 people with schizophrenia. The main group included 104 patients with no improvement when treating with two or more antipsychotics (including an atypical antipsychotic) for 6 to 8 weeks; the comparison group included 57 patients with positive response to pharmacological treatment of schizophrenia. Pharmacogenetic testing was performed using standard methods of nucleic acid isolation and PCR analysis. 19 polymorphic loci in 15 genes (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*; *MDR1*, *ANKK1*, *HTR1A*, *HTR2A*, *SLC6A4*, *HTR2C*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *DRD2*, *UGT1A1*) were genotyped. Statistical processing of clinical and genotyping data was carried out using the SPSS Statistics 20.0 program. The odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI) were used as an indicator of the relationship between alleles and genotypes with the risk of developing PR.

Results. Comparison of the genotypes and alleles frequencies in the studied groups of patients with schizophrenia revealed an association of PR in carriers of alleles — *A* (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=4.124$; $p=0.042$), *G* (*COMT*, *rs4680*) ($\chi^2=9.006$; $p=0.003$); *AG* genotype (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=6.647$; $p=0.01$), *CC* genotype (*HTR1A*, *rs6295*) ($\chi^2=5.522$; $p=0.019$). Further analysis revealed an increase in the risk of PR when these alleles were combined with other gene loci. Patients with pharmacogenetic profiles *A-/A-* (*CYP2D6* / *CYP1A2*), (OR 2.926; CI 1.206–7.102); *A-/B-/T-* (*CYP2D6* / *CYP1A2* / *MDR1*), (OR 4.833) had an increased risk of developing FR; CI 1,753–13,328); *G-/L-* (*COMT* / *SLC6A4*), (OR 3,172; CI 1,500–6,709); *G-/LL* (*COMT* / *SLC6A4*), (OR 6,923; CI 1,900–25,227); *G-/LL/T-* (*COMT* / *SLC6A4* / *MDR1*), (OR =11.143; CI 2.415–51.414); *CC/T-* (*HTR1A* / *MDR1*), (OR 2.564; CI 1.120–5.873).

Conclusion. A study using pharmacogenetic testing of residents of Belarus with schizophrenia revealed a significant association of the risk of PR with polymorphic loci of the genes *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*). An increased risk of PR was observed when the identified alleles were combined with polymorphic loci of the *CYP1A2* (*rs762551*), *MDR1* (*rs1045642*), and *SLC6A4* (*5-HTTLPR*) genes. Pharmacogenetic risk profiles for the development of PR during antipsychotic therapy in patients with schizophrenia are described.

Keywords: schizophrenia; antipsychotics; *CYP2D6*; *HTR1A*; *COMT*; pharmacogenetic testing; genetic markers of pharmaco-resistance

For citation: Golubeva TS, Kaminskaya JM, Halayenka IM, Sergeev GV, Hreben NF, Obedkov VG, Bokut OS, Haidukevich IV, Dakukina TV. The contribution of polymorphic gene loci to the pharmaco-resistance of patients with schizophrenia. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):24–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0004>. EDN: HVFULC.

Received: 09.10.2025. Revision received: 05.05.2026. Accepted: 06.05.2026. Published: 30.05.2026.

Введение / Introduction

Современная терапия шизофрении, основанная на применении антипсихотических препаратов, является эффективным методом лечения для многих пациентов. Однако по данным различных исследований, от 20 до 30 % пациентов с шизофренией не отвечают на лечение или имеют неудовлетворительный ответ на терапию [1].

Причиной неэффективности лечения шизофрении может быть генетическая изменчивость, которая наряду с другими факторами определяет

индивидуальные особенности ответа на лекарственную терапию шизофрении [2]. Установлено, что вклад в генетическую детерминацию ответа на лекарственную терапию вносят как распространённые, так и редкие варианты генов, ассоциированных с риском шизофрении, метаболизмом и транспортом антипсихотиков, нежелательными лекарственными реакциями, а также внешние факторы и этническая принадлежность [3, 4].

Фармакогенетическое тестирование помогает

принять решения при выборе тактики лечения пациентов в тех случаях, когда антипсихотическая терапия не приводит к достижению ожидаемого клинического эффекта и присутствует риск развития хронической и зачастую инвалидизирующей фармакорезистентной шизофрении [5, 6]. Для содействия внедрению фармакогенетики в клиническую практику разрабатываются руководства с научно обоснованными рекомендациями по оптимизации фармакотерапии с описанием генно-лекарственных взаимодействий между генами и антипсихотиками [7]. Ответ на лекарственную терапию относится к сложным признакам человека, когда величина терапевтического эффекта при внутри и межпопуляционной полигенной изменчивости зависит от совокупности малых эффектов взаимодействия ген-ген и ген-среда на пути формирования ответа [3, 4, 8–10]. Нейробиологические механизмы фармакорезистентной к терапии шизофрении пока малопонятны. Предпринимаются попытки исследований её полигенной архитектуры, идентификации надёжно ассоциированных конкретных вариантов генов, генетической связи патофизиологии шизофрении и механизмами действия антипсихотических препаратов [9, 11]. В настоящее время нет общепринятых специфических фармакогенетических тестов для принятия решений при проведении лечения фармакорезистентной шизофрении. Фармакогенетическими маркерами с доказанным влиянием на эффективность терапии шизофрении являются полиморфные локусы генов *CYP2D6* и *CYP2C19* [12, 13]. Их генетические варианты влияют на функционирование изоферментов цитохрома P-450, которые они детерминируют. В рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики в психиатрии на этих вариантах основаны предлагаемые алгоритмы антипсихотической терапии [6]. В связи с неоднозначностью ответа на антипсихотическую терапию шизофрении обсуждалась роль многих полиморфных вариантов генов *COMT*, *MAOA/B*, *CYP1A2*, *ABCBI*, *LINC01795*, *DDHD2*, *SBNO1*, *KCNQ2*, *SEMA7A*, *RUFY1* и других [6, 14, 15], в том числе на примере конкретных клинических случаев [6, 16]. В настоящее время многими исследователями разделяется мнение, что для каждой отдельной популяции и этнической выборки остаётся востребованным поиск тех значимых фармакогенов, полиморфные локусы которых могут выступать в качестве надёжных биомаркеров сложных эффектов взаимодействий между генами и окружающей средой в формировании общего ответа на антипсихотическую терапию.

Целью исследования (Objective) явилось изучение связи ряда полиморфных локусов генов с фармакорезистентностью пациентов с шизофренией среди жителей Беларуси.

Материалы и методы / Materials and methods

Участники и дизайн исследования. В настоящее проспективное сравнительное клиническое исследование методом направленного отбора пациентов был включён 161 человек с шизофренией (код по МКБ-10: F20), проходившие стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья. Критериями для отбора пациентов являлись: диагноз шизофрении (код по МКБ-10: F20), возраст 18–60 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие сопутствующих соматических заболеваний в фазе обострения, отсутствие острых инфекционных заболеваний.

В основную группу фармакорезистентных пациентов вошло 104 человека в возрасте от 18 до 60 лет ($38,0 \pm 1,0$ лет): 62 женщины, 42 мужчины; в группу сравнения были отобраны 57 человек с отсутствием фармакорезистентности в возрасте от 18 до 60 лет ($41,0 \pm 1,1$ лет): 27 женщин, 30 мужчин. Группы были однородны по возрасту, характеристикам основного заболевания, социальному статусу. Все пациенты получали лечение психотропными лекарственными средствами в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. К фармакорезистентным формам шизофрении относили случаи отсутствия улучшения психопатологических симптомов, несмотря на пероральный приём адекватных доз лекарственных средств на протяжении от 6 до 8 недель, если при этом было использовано два и более антипсихотика, причём один из них был атипичным [17].

Клинические методы. У каждого пациента учитывались социально-демографические данные (пол, возраст, возраст на момент начала заболевания), наследственная отягощённость психическими заболеваниями, количество госпитализаций за последние 10 лет, статус курения. Оценка состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра проводилась на основании шкал: общего клинического глобального впечатления — общего улучшения состояния (CGI); психометрической диагностики по шкалам для оценки негативных симптомов (SANS) и позитивных симптомов (SAPS); оценки дефекта функционирования пациентов в разных социальных сферах, оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS-A).

Биологический материал для исследования. В качестве биологического материала для выделения геномной ДНК использовали слюну, которую собирали с использованием системы для забора слюны Oragene OG-500 (DNAgenotek, США); забор материала осуществлялся на базе клинко-диагностической лаборатории и клинических отделений стационара Республиканского научно-практического центра психического здоровья.

Фармакогенетический анализ. У пациентов, включённых в исследование, проводилось генотипирование по полиморфным локусам генов изоферментов цитохрома P-450: *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP1A2*F*; локусу *C3435T* гена *MDR1* (кодирует транспортный белок Р-гликопротеин), а также полиморфным локусам генов молекул-мишеней лекарственных средств и функционально связанных с ними белков: ТаqI полиморфизм *ANKK1* гена анкирин-киназы 1, полиморфизм *C-1019G* гена серотонинового рецептора *HTR1A*, полиморфизм *1438G>A* гена серотонинового рецептора *HTR2A*, полиморфизм *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* серотонинового транспортера, полиморфизм *rs1414334* гена серотонинового рецептора *HTR2C*, полиморфизм *Val158Met* гена *COMT* — катехол-О-метилтрансферазы, полиморфизм *uVNTR* гена *MAOA* — моноаминоксидазы А, полиморфизм *Val66Met* гена *BDNF* — мозгового нейротрофического фактора, полиморфизм *C957T* гена дофаминового рецептора *DRD2*, полиморфизм *UGT1A1*28* гена фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы *UGT1A1*. Геномную ДНК из слюны выделяли с помощью набора «ДНК-ВК» (Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь). Фармакогенетическое тестирование проводили на базе Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси с использованием набора диагностических олигонуклеотидов для определения генетических маркеров фармако-резистентности к психотропным лекарственным средствам «OLIGO-GENFARM» (Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь). ПЦР и ПЦР в режиме реального времени проводили на приборе CFX96 (BioRad, США). Для проведения анализа длин рестрикционных фрагментов использовали эндонуклеазы рестрикции производства NEB (Англия): *AvaII* (*CYP2C9*2 rs1799853*), *KpnI* (*CYP2C9*3 rs1057910*), *SmaI* (*CYP2C19*2 rs4244285*), *KpnI* (*CYP2C19*17 rs12248560*), *BstNI* (*CYP2D6*4 rs3892097*), *ApaI* (*CYP1A2*F rs762551*), *MboI* (*MDR1 rs1045642*), *BtsCI* (*HTR1A rs6295*) с последующим разделением продуктов рестрикции в агарозном/акриламидном геле согласно инструкции к набору «OLIGO-GENFARM». Маркеры ТаqI (*rs1800497*) гена *ANKK1*, *1438G>A* (*rs6311*) гена *HTR2A*, *rs1414334* гена *HTR2C*, *Val158Met* (*rs4680*) гена *COMT*, *Val66Met* (*rs6265*) гена *BDNF*, *C957T* (*rs6277*) гена *DRD2*, *UGT1A1*28* (*rs8175347*), *CYP2D6*3* (*rs35742686*) детектировали методом ПЦР в режиме реального времени согласно инструкции к набору «OLIGO-GENFARM». Полиморфизмы *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*, *30bp uVNTR* гена *MAOA* определяли методом анализа длин амплифицированных фрагментов с помощью

капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе AB3500 (AppliedBiosystems, США).

Статистический анализ. Для подготовки и анализа клинических данных и данных генотипирования использовалась компьютерная программа для статистической обработки данных SPSS Statistics 20.0. В качестве показателя связи между генотипами и риском развития определённого фенотипа были использованы отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты / Results

Для лечения пациентов с шизофренией наиболее частым в использовании антипсихотическим препаратом был атипичный антипсихотик клозапин (42,1 %), также часто применялось сочетание атипичных и типичных антипсихотиков (39,5 %) (табл. 1).

Таблица 1. Частота назначения лекарственных средств пациентам с шизофренией
Table 1. The frequency of prescribing medications to patients with schizophrenia

Лекарственное средство	Частота назначения %
Кветиапин	3,5
Клозапин	42,1
Оланзапин	5,3
Рisperидон	5,3
Галоперидол	1,8
Зуклопентиксол	1,8
Флуфеназин	0,9
Несколько антипсихотиков	39,5
Всего	N=161 (100,0)

Генотипирование проводилось по 19 полиморфным локусам в 15 генах. В табл. 2 для каждого полиморфного локуса исследуемых генов указаны предполагаемые аллели риска и включающие их генотипы, согласно литературным данным. В общей выборке пациентов нами был проведён анализ распределения частот аллелей для проверки соответствия закону равновесия Харди-Вайнберга. Равновесие Харди-Вайнберга соблюдалось для всех изучаемых локусов.

Для изучения связи полиморфных локусов генов с ФР проводили ассоциативный анализ в группах сравнения.

Таблица 2. Анализ ассоциации полиморфных локусов генов с фармакорезистентностью пациентов с шизофренией
Table 2. Analysis of the association of polymorphic gene loci with pharmacoresistance in patients with schizophrenia

Ген	Полиморфный локус	Генетический фактор риска аллель/генотип	Группы пациентов				χ^2 Пирсона	Уровень значимости P
			Фармако-резистентные		Контроль			
			N=104		N=57			
			n	%	n	%		
<i>CYP1A2</i>	rs762551	A (AA+AC)	92	88,5	53	93,0	0,841	0,359
<i>CYP2C9</i>	rs1799853	T (TT+TC)	18	17,5	13	23,6	1,605	0,447
	rs1057910	C (CC+CA)	17	16,5	11	20,0	0,300	0,584
<i>CYP2C19</i>	rs4244285	A (AA+AG)	25	24,0	16	28,1	0,315	0,574
	rs12248560	T (TT+TC)	46	44,7	25	43,9	0,01	0,922
<i>CYP2D6</i>	rs4986774 (n=149)	T (T/-)	3	3,2	0	0	1,791	0,181
	rs3892097	A (AA+AG)	38	36,5	12	21,4	4,124*	0,042
		AG	34	32,7	8	15,8	6,647*	0,01
	rs1065852 (n=139)	A (AA+AG)	26	29,9	11	21,2	2,409	0,121
<i>MDR1</i>	rs1045642 C3435T	T (TT+TC)	77	74,0	47	82,5	1,474	0,225
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	S (SS-SL)	67	65,0	35	63,6	0,031	0,860
<i>HTR1A</i>	rs6295	G (GG+GC)	72	69,2	49	86,0	5,522*	0,019
		CC	32	30,8	8	14,0		
<i>HTR2A</i>	rs6311 (n=135)	A (AA+AG)	56	66,7	33	65,3	0,146	0,702
<i>HTR2C</i>	rs1414334 (n=155)	C (CC+CG)	26	26,3	9	16,1	2,125	0,145
<i>MAOA</i>	uVNTR (30bp-VNTR)	3R/3R+ 3R/4R	55	52,9	26	45,6	0,779	0,378
<i>ANKK1</i>	rs1800497 (n=148)	A (AA+AG)	31	33,0	21	38,9	0,526	0,468
<i>DRD2</i>	rs6277 (n=155)	C (CC+CT)	80	80,0	40	74,0	1,074	0,300
<i>BDNF</i>	rs6265 (n=155)	A (AA+AG)	22	22,2	14	25,0	0,155	0,694
<i>COMT</i>	rs4680 (n=155)	G (GG+GA)	65	65,0	22	40,0	9,006*	0,003
		AA	35	35,0	33	60,0		
<i>UGT</i>	rs3064744 (*28) (n=154)	TA (7)/TA (7) + TA (6)/TA (7)	59	59,0	35	64,9	0,499	0,480

Анализ частот генотипов и аллелей обнаружил связь ФР с тремя полиморфными локусами генов *CYP2D6* (rs3892097), *HTR1A* (rs6295), *COMT* (rs4680) (табл. 2). С ФР ассоциированы аллель A (*CYP2D6**4) (rs3892097) гена *CYP2D6* ($\chi^2=4,124$, $p=0,042$), аллель G гена серотонинового рецептора *HTR1A* (rs6295) ($\chi^2=5,522$, $p=0,019$, табл. 2), аллель G гена *COMT* (rs4680) ($\chi^2=9,006$, $p=0,003$) (табл. 2).

Риск развития ФР выявлен при наличии аллеля A и генотипа AG по полиморфному локусу *4 (rs3892097) гена *CYP2D6* (ОШ 2,159; ДИ 1,018–4,578 и ОШ 2,975; ДИ 1,269–6,977 соответственно), генотипа CC (rs6295) гена *HTR1A* (ОШ 2,703; ДИ 1,151–6,348), аллеля G (rs4680) гена *COMT*

(ОШ 2,786; ДИ 1,414–5,489). Протективность к риску развития ФР обнаружена для генотипа GG (rs3892097) гена *CYP2D6* (ОШ 0,463; ДИ 0,218–0,928); аллеля G (rs6295) гена *HTR1A* (ОШ 0,367; ДИ 0,156–0,864); генотипа AA (Met/Met) (rs4680) гена *COMT* (ОШ 0,359; ДИ 0,182–0,707).

Для дальнейшего поиска связи риска ФР с сочетанием аллелей и генотипов других полиморфных локусов генов пациентов проводили анализ сравнения частот встречаемости полиморфных локусов генов *CYP2D6*, *HTR1A*, *COMT* в сочетании с полиморфными локусами других генов, включённых в исследование. Значимые по отношению к признаку ФР сочетания представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнение распределения частот значимых сочетаний аллелей и генотипов у пациентов с шизофренией
Table 3. Comparison of the frequency distribution of significant combinations of alleles and genotypes in patients with schizophrenia

Сочетание аллелей, генотипов полиморфных локусов в генетических профилях пациентов	Группы пациентов				ОШ, 95 % ДИ	χ^2 Пирсона, уровень значимости p
	Фармако-резистентные		Контроль			
	n	%	n	%		
<i>CYP2D6</i> *4 (AA+AG) <i>CYP1A2</i> *F (AA+AC)	31	38,8	8	17,8	ОШ 2,926 ДИ 1,206–7,102	5,901 p=0,015
<i>CYP2D6</i> *4 AG <i>CYP1A2</i> *F AA	21	43,8	2	7,4	ОШ 9,722 ДИ 2,065–45,763	10,734 p=0,001
<i>CYP2D6</i> *4 (AA+AG) <i>MDR1</i> (TT+CT)	36	46,8	10	21,3	ОШ 3,249 ДИ 1,417–7,448	8,118 p=0,004
<i>CYP2D6</i> *4 AG <i>MDR1</i> (TT+CT)	32	41,6	7	14,9	ОШ 4,063 ДИ 1,616–10,218	9,625 p=0,002
<i>MDR1</i> (TT+CT) <i>CYP1A2</i> *F (AA+AC) <i>CYP2D6</i> *4 (AA+AG)	29	42,2	6	16,7	ОШ 4,833 ДИ 1,753–13,328	10,140 p=0,001
<i>COMT</i> G (GG+GA) 5- <i>HTTLPR</i> L (LL+SL)	56	63,6	16	35,6	ОШ 3,172 ДИ 1,500–6,709	9,456 p=0,002
<i>COMT</i> G (GG+GA) 5- <i>HTTLPR</i> S (LL)	24	64,9	4	21,1	ОШ 6,923 ДИ 1,900–25,227	9,639 p=0,002
<i>COMT</i> (GG+GA) 5- <i>HTTLPR</i> LL <i>MDR1</i> (TT+CT)	18	72,0	3	18,8	ОШ 11,143 ДИ 2,415–51,414	11,072 p=0,001
<i>HTR1A</i> (GG+GC) <i>MDR1</i> (TT+CT)	53	68,8	42	89,4	ОШ 0,263 ДИ 0,092–0,748	6,866 p=0,009
<i>HTR1A</i> (CC) <i>MDR1</i> (TT+CT)	24	31,2	5	10,6	ОШ 2,564 ДИ 1,120–5,873	6,866 p=0,009

Обнаружено, что некоторые сочетания аллелей либо генотипов по полиморфным локусам генов могут значительно повышать риск ФР. Рост показателей ОШ для риска ФР обнаружен при сочетании аллеля *A* гена *CYP2D6* с аллелем *A* гена *CYP1A2* (ОШ 2,926; ДИ 1,206–7,102); с аллелем *T* гена *MDR1* (ОШ 3,249; ДИ 1,417–7,448), с аллелями *A* (гена *CYP1A2*) и *T* (гена *MDR1*) (ОШ 4,833; ДИ 1,753–13,328). Для аллеля *G* (*Val*) гена *COMT* выявлено повышение риска ФР при сочетании с аллелем *L* гена 5-*HTTLPR* (ОШ 3,172; ДИ 1,500–6,709) и генотипом *LL* гена 5-*HTTLPR* (ОШ 6,923; ДИ 1,900–25,227), а также с аллелем *T* гена *MDR1* и генотипом *LL* гена 5-*HTTLPR* (ОШ 11,143; ДИ 2,415–51,414). Сочетание генотипа *CC* гена *HTR1A* с аллелем *T* гена *MDR1* также увеличивало риск ФР (ОШ 2,564; ДИ 1,120–5,873).

Обсуждение / Discussion

Целью настоящей работы было выявление фармакогенетических профилей риска развития ФР среди пациентов с шизофренией. В перечень тестируемых потенциальных фармакогенетических

маркеров вошли 19 полиморфных локусов в 15 генах (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*; *MDR1*, *ANKK1*, *HTR1A*, *HTR2A*, *SLC6A4*, *HTR2C*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *DRD2*, *UGT1A1*), которые, согласно литературным данным, оказывают эффект как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику антипсихотиков.

Нам не удалось обнаружить значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между группой фармакорезистентных пациентов и группой пациентов, ответивших на фармакотерапию антипсихотиками, по локусам: *CYP2C9* (*2 (*rs1799853*), *3 (*rs1057910*)), *CYP2C19* (*2 (*rs4244285*), *17 (*rs12248560*)), *CYP2D6* (*3 (*rs4986774*), *10 (*rs1065852*)), *ANKK1* (*rs1800497*), *HTR2A* (*rs6311*), *HTR2C* (*rs1414334*), *MAOA* (*uVNTR* (30bp-VNTR)), *BDNF* (*rs6265*), *DRD2* (*rs6277*), *UGT1A1* (*28 (*rs3064744*)).

Однако для полиморфных локусов генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*) нами обнаружена значимая связь с развитием ФР для пациентов с шизофренией. Данные полиморфные локусы ранее обсуждались

в литературе в связи с поиском генетических маркеров ФР при лечении антипсихотиками в выборках различных популяций [2, 4, 5]. Наши исследования подтвердили значимость данных локусов как фармакогенетических маркеров ФР для жителей Беларуси. В табл. 4 приведены установленные в исследованиях других авторов данные о взаимосвязи отдельных генетических локусов с риском развития

ФР (и нежелательных лекарственных реакций), для которых взаимосвязь с ФР подтвердилась в настоящем исследовании. Как видно, с риском ФР могут быть связаны как минорные, так и мажорные аллели. Чем чаще встречается в популяции фармакогенетический маркер, тем важнее его использовать в генетическом тестировании при выборе антипсихотической терапии.

Таблица 4. Характеристика полиморфных локусов генов Table 4. Characterization of polymorphic gene loci			
Ген / полиморфный локус, функция продукта	Аллель, ассоциированный с риском, функциональные изменения	Частота (%) встречаемости среди европейского населения (gnomAD Genome*)	Связь с риском
CYP1A2 *1F/rs762551 Фермент	A усиление функции ↑	71,18	низкой концентрации АП, неэффективности терапии АП поздней дискинезии [14, 18–20]
CYP2D6 *4/rs3892097 фермент	A отсутствие функции ↓	19,86	высокой концентрации АП, экстрапирамидных симптомов, частой госпитализацией, тяжёлого исхода [7, 19, 21–26]
COMT rs4680 фермент (катаболизм дофамина)	A снижение функции ↓	51,80	фармакорезистентности, экстрапирамидных симптомов, поздней дискинезии [14, 27–29]
	G активная функция	48,20	
MDR1 C3435T rs1045642 транспортер	T снижение функции ↓	53,12	изменения концентрации АП, побочных эффектов, тяжёлого исхода [2, 19, 24, 26]
	C активная функции	46,88	
SLC6A4 5-HTTLPR транспортер	S снижение функции ↓	44,3 [16]	неэффективности терапии АП [30, 31]
HTR1A rs6295 рецептор	C	49,97	неэффективностью терапии, изменением концентрации АП в крови [32]
	G снижение нейротрансмиссии	50,03	

Для полиморфного локуса *rs3892097* гена *CYP2D6* цитохрома P450 наши данные согласуются с ранее полученными. Показано, что вероятность развития ФР у пациентов-носителей данного аллеля *A* медленного метаболизма повышена [5, 12, 24]. Встречаемость данного минорного аллеля *A* у лиц европейского происхождения составляет 18,55 % согласно базе данных «GnomAD» (табл. 4). Нами показано, что повышение вероятности развития ФР у жителей Беларуси достоверно при сочетании аллеля *A* (*CYP2D6**4) с распространёнными аллелями *A* гена *CYP1A2* (*rs762551*) и *T* гена *MDR1* (*rs1045642*).

Частота встречаемости фармакорезистентных пациентов с генотипами *A-/A-* (*CYP2D6*/*CYP1A2*),

A-/T- (*CYP2D6* / *MDR1*) или *A-/A-/T-* (*CYP2D6* / *CYP1A2* / *MDR1*) достигает доли в 38,8 %, 46,8 %, 42,2 %, соответственно. А для носителей генотипов *AG/AA* (*CYP2D6* / *CYP1A2*) величина показателя отношения шансов достигает максимального значения (ОШ 9,143) (табл. 3), что говорит о наиболее вероятном развитии ФР у пациентов с данным сочетанием генотипов.

Частота аллеля *G* (*Val*) полиморфного локуса *rs4680* гена *COMT* фермента катехол-О-метилтрансферазы среди фармакорезистентных пациентов с шизофренией жителей Беларуси была значимо выше (65 %), чем в целом среди европейского населения (48,2 %) (табл. 4), и у пациентов, ответивших на терапию антипсихотиками (40 %), (табл. 2).

В литературе имеются данные, что аллель *G* (*Val*) ассоциирован с быстрым метаболизмом дофамина и риском ФР [14, 33]. Однако в других исследованиях показано, что риск ФР ассоциирован с аллелем *A* [34]. В нашем исследовании риск ФР связан с присутствием аллеля *G* полиморфного локуса rs4680 гена *COMT* (ОШ 2,786) и увеличивался в сочетании с аллелем *L* (*5-HTTLPR*) гена транспортера серотонина *SLC6A4* (ОШ 6,923). Самый высокий показатель риска ФР имели носители сочетания аллелей/генотипов *G-LL/T-* (*COMT* / *SLC6A4* / *MDR1*) (ОШ 11,143) (табл. 3).

Для полиморфного локуса rs6295 гена рецептора серотонина *HTR1A* ранее установлено, что снижение серотонинергической нейротрансмиссии связано с аллелем *G*, также обнаружившим ассоциацию с риском ряда психических расстройств [35]. Однако, согласно данным, полученным в настоящем исследовании, фактором генетического риска ФР выступает генотип *CC* (ОШ 2,722). Среди европейского населения, согласно базе данных «GnomAD», аллели *G* и *C* встречаются с одинаковой частотой (табл. 4). В настоящем исследовании доля пациентов, носителей генотипа риска ФР *CC* в два раза превышает долю пациентов, ответивших на фармакотерапию антипсихотиками (30,8 и 14 % соответственно), что подтверждает недавно опубликованные данные исследований [32, 36, 37], указывающих на различную значимость аллелей

данного локуса в зависимости от пола и этнической принадлежности.

Выводы / Conclusion

Таким образом, проведенное исследование на пациентах с шизофренией, жителей Беларуси, показало значимую связь носительства полиморфных локусов генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*) с увеличением риска ФР как отдельных генетических факторов, так и в сочетании их с полиморфными локусами других исследованных генов *CYP1A2* (*rs762551*), *MDR1* (*rs1045642*), *SLC6A4* (*5-HTTLPR*). Описаны фармакогенетические профили риска развития ФР при лечении антипсихотиками у лиц, страдающих шизофренией: самый высокий показатель риска ФР в нашем исследовании имели носители сочетания аллелей/генотипов *G-LL/T-* генов *COMT* / *SLC6A4* / *MDR1* (ОШ 11,143), а также носители генотипов *AG/AA* (*CYP2D6* / *CYP1A2*) (ОШ 9,143). Выявленные ассоциации носительства аллелей и генотипов полиморфных локусов генов с ответом на лечение антипсихотическими препаратами позволяют использовать их в качестве фармакогенетических маркеров при лечении антипсихотическими (типичными и атипичными) лекарственными препаратами пациентов с шизофренией, жителей Беларуси и лиц европейского происхождения. Однако полученные данные требуют подтверждения на более широкой выборке пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

Финансирование

Исследование осуществлялось в рамках Государственной программы Республики Беларусь «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубева Татьяна Сергеевна — к. б. н., доцент, зав. отделом ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

e-mail: tatyana.gol2011@yandex.by

ORCID ID: 0009-0001-5159-3796

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

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

Financing

The study was carried out within the framework of the State Program of the Republic of Belarus "National Health and Demographic Security" for 2021–2025.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana S. Golubeva — Cand. Sci. (Bio), Associate professor, Head of the Department of Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: tatyana.gol2011@yandex.by

ORCID ID: 0009-0001-5159-3796

Каминская Юлия Михайловна — к. м. н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

e-mail: Yu.m.kaminskaya@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9972-2120

Голоенко Инесса Михайловна — к. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

Автор, ответственный за переписку

e-mail: halayenkai@mail.ru
ORCID ID: 0009-0004-7055-0451

Сергеев Геннадий Валерьевич — к. х. н., зав. лабораторией ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: gvserg@iboch.by
ORCID ID: 0009-0002-1588-3531

Гребень Наталия Федоровна — старший научный сотрудник ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

e-mail: grenat810@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4272-0108

Гайдукевич Ирина Викторовна — к. х. н., старший научный сотрудник ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: ihaidukevich@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4448-8098

Докукина Татьяна Васильевна — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: polak0208@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5147-8192

Бокуть Ольга Сергеевна — младший научный сотрудник ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: volha.bokuts@gmail.com

Объедков Виктор Георгиевич — к. м. н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

e-mail: ObyedkovVG@gmail.com
ORCID ID: 0009-0007-0449-0974

Julia M. Kaminskaya — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Director of the Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: Yu.m.kaminskaya@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9972-2120

Inessa M. Halayenka — Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher of the Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

Corresponding author

e-mail: halayenkai@mail.ru
ORCID ID: 0009-0004-7055-0451

Gennady V. Sergeev — Cand. Sci. (Chemistry), Head of the laboratory, the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: gvserg@iboch.by
ORCID ID: 0009-0002-1588-3531

Natalia F. Hreben — Senior Researcher of the Department of Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: grenat810@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4272-0108

Irina V. Haidukevich — Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher of the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: ihaidukevich@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4448-8098

Tatyana V. Dakukina — Dr. Sci. (Med), Associate Professor, Leading Researcher of the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: polak0208@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5147-8192

Olga S. Bokut — junior research assistant of the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: volha.bokuts@gmail.com

Victor G. Obedkov — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Medical Psychology with advanced training and retraining course of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: ObyedkovVG@gmail.com
ORCID ID: 0009-0007-0449-0974

Литература / References

1. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007 Sep;30(3):511-33. doi: 10.1016/j.psc.2007.04.001.
2. Plaza O, Gałeczki P, Orzechowska A, et al. Pharmacogenetics and Schizophrenia-Can Genomics Improve the Treatment with Second-Generation Antipsychotics? *Biomedicines.* 2022 Dec 7;10(12):3165. doi: 10.3390/biomedicines10123165.
3. Harrison PJ. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol.* 2015 Feb;29(2):85-96. doi: 10.1177/0269881114553647.
4. Alchakee A, Ahmed M, Eldohaji L, et al. Pharmacogenomics in Psychiatry Practice: The Value and the Challenges. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 Nov;23(21):13485. DOI: 10.3390/ijms232113485.
5. Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK, Müller DJ. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014 Dec; 16(4):555-66. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.4/jpouget.
6. Belančić A, Pavešić Radonja A, Ganoci L, et al. Challenging pharmacotherapy management of a psychotic disorder due to a delicate pharmacogenetic profile and drug-drug interactions: a case report and literature review. *Croat Med J.* 2024 Aug 31;65(4):383-395. doi: 10.3325/cmj.2024.65.383.
7. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP2C19 and non-SSRI/non-TCA antidepressants. *Eur J Hum Genet.* 2024 Nov;32(11):1371-1377. doi: 10.1038/s41431-024-01648-1.
8. Patel RA, Musharoff SA, Spence JP, et al. Genetic interactions drive heterogeneity in causal variant effect sizes for gene expression and complex traits. *Am J Hum Genet.* 2022 Jul 7;109(7):1286-1297. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.05.014.
9. Pardiñas AF, Smart SE, Willcocks IR, et al; Genetics Workstream of the Schizophrenia Treatment Resistance and Therapeutic Advances (STRATA) Consortium and the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC); Ajnakina O, Alameda L, Barnes TRE, et al. Interaction Testing and Polygenic Risk Scoring to Estimate the Association of Common Genetic Variants With Treatment Resistance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2022 Mar 1;79(3):260-269. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.3799.
10. Koch E, Kämpe A, Alver M, et al. Polygenic liability for antipsychotic dosage and polypharmacy - a real-world registry and biobank study. *Neuropsychopharmacology.* 2024 Jun;49(7):1113-1119. doi: 10.1038/s41386-023-01792-0.
11. Lenk HÇ, Koch E, O'Connell KS, et al. Genome-wide association analysis of treatment resistant schizophrenia for variant discovery and polygenic assessment. *Hum Genomics.* 2024 Sep 27;18(1):108. doi: 10.1186/s40246-024-00673-x.
12. Sandhu AK, Naderi E, Wijninga MJ, et al. Pharmacogenetics of Long-Term Outcomes of Schizophrenia Spectrum Disorders: The Functional Role of CYP2D6 and CYP2C19. *J Pers Med.* 2023 Sep 4;13(9):1354. doi: 10.3390/jpm13091354.
13. Голоенко И.М., Обьедков В.Г., Голубева Т.С., и др. Актуальность фармакогенетического тестирования при антипсихотической терапии шизофрении. *Молекулярная и прикладная генетика: сб. науч. тр.* 2023; 34: 121-132. [Goloenko I.M., Obedkov V.G., Golubeva T.S., et al. The relevance of pharmacogenetic testing in antipsychotic therapy of schizophrenia. *Molecular and Applied Genetics* 2023; 34: 121-132. (In Russ.)].
14. Taheri N, Pirboveiri R, Sayyah M, et al. Association of DRD2, DRD4 and COMT genes variants and their gene-gene interactions with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2023 Oct 25;23(1):781. doi: 10.1186/s12888-023-05292-9.
15. Guo LK, Su Y, Zhang YY, et al. Prediction of treatment response to antipsychotic drugs for precision medicine approach to schizophrenia: randomized trials and multiomics analysis. *Mil Med Res.* 2023 Jun 2;10(1):24. doi: 10.1186/s40779-023-00459-7.
16. Korošec Hudnik L, Blagus T, Redenšek Trampuž S, et al. Case report: Avoiding intolerance to antipsychotics through a personalized treatment approach based on pharmacogenetics. *Front Psychiatry.* 2024 Mar 19;15:1363051. doi: 10.3389/fpsy.2024.1363051.
17. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019 Mar 5;80(2):18com12123. doi: 10.4088/JCP.18com12123.
18. Fekete F, Menus Á, Tóth K, et al. CYP1A2 expression rather than genotype is associated with olanzapine concentration in psychiatric patients. *Sci Rep.* 2023 Oct 28;13(1):18507. doi: 10.1038/s41598-023-45752-6.
19. Tsermpini EE, Redenšek S, Dolžan V. Genetic Factors Associated With Tardive Dyskinesia: From Pre-clinical Models to Clinical Studies. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 24;12:834129. doi: 10.3389/fphar.2021.834129.
20. Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence ther-

- apeutic outcome. *Pharmacogenomics J.* 2010 Feb;10(1):20-9. doi: 10.1038/tpj.2009.32.
21. Cojocaru A, Braha A, Jeleriu R, et al. The Implications of Cytochrome P450 2D6/CYP2D6 Polymorphism in the Therapeutic Response of Atypical Antipsychotics in Adolescents with Psychosis-A Prospective Study. *Biomedicines.* 2024 Feb 22;12(3):494. doi: 10.3390/biomedicines12030494.
 22. Stephan PL, Jaquenoud Sirot E, Mueller B, et al. Adverse drug reactions following nonresponse in a depressed patient with CYP2D6 deficiency and low CYP 3A4/5 activity. *Pharmacopsychiatry.* 2006 Jul;39(4):150-2. doi: 10.1055/s-2006-946705.
 23. Crescenti A, Mas S, Gassó P, et al. Cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Jul;35(7):807-11. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04918.x.
 24. Обьедков В., Голоенко И., Бокуть О., и др. Генетические маркеры фармакокинетических особенностей у пациентов с тяжелым исходом шизофрении, резистентных к терапии антипсихотиками. *Наука и инновации.* 2023;7:78–83. [Obiedkov V., Halayenka I., Bokut O., et al. Genetic markers of pharmacokinetic features in patients with a severe outcome of schizophrenia, resistant to antipsychotic therapy *Sci. Innov.* 2023;7:78-83. (In Russ.)] doi: org/10.29235/1818-9857-2023-07-78-83.
 25. Golubeva T, Obyedkov V, Dokukina T, et al. Possible association of polymorphism cyp2d6 * 4 with frequent hospital stay of patients with schizophrenia. *Polish Journal Of Applied Sciences.* 2021;6(2):29-33. doi:10.34668/PJAS.2020.6.2.04.
 26. Голоенко И.М., Обьедков В.Г., Горгун О.В., и др. Анализ количественного распределения генотипов риска лекарственно-индуцированных экстрапирамидных осложнений у больных шизофренией. *Медицинская генетика.* 2020;19(4):22-23. [Halayenka I.M., Obiedkov V.G., Gorgun O.V., et al. Quantitative distribution of risk genotypes for schizophrenia patients with antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in Belarusian population *Medical Genetics.* 2020;19(4):22-23. (In Russ.)] doi: org/10.25557/2073-7998.2020.04.22-23.
 27. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry.* 2008 May; 13(5):544-56. doi: 10.1038/sj.mp.4002142.
 28. Zivković M, Mihaljević-Peles A, Bozina N, et al. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Oct;33(5):593-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829abec9.
 29. Rajagopal VM, Rajkumar AP, Jacob KS, Jacob M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics.* 2018 Jan;28(1):31-35. doi: 10.1097/FPC.0000000000000314.
 30. Llerena A, Berecz R, Peñas-Lledó E, et al. Pharmacogenetics of clinical response to risperidone. *Pharmacogenomics.* 2013 Jan;14(2):177-94. doi: 10.2217/pgs.12.201.
 31. Spiros A, Geerts H. Toward Predicting Impact of Common Genetic Variants on Schizophrenia Clinical Responses With Antipsychotics: A Quantitative System Pharmacology Study. *Front Neurosci.* 2021 Sep 29;15:738903. doi: 10.3389/fnins.2021.738903.
 32. Qin Y, Zhao J, Yang Y, et al. Association of HTR1A Gene Polymorphisms with Efficacy and Plasma Concentrations of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Male Patients with Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2024 Jan 30;20:185-193. doi: 10.2147/NDT.S449096.
 33. Huang E, Zai CC, Lisoway A, et al. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 29;19(5):pyv132. doi: 10.1093/ijnp/pyv132.
 34. Sagud M, Tudor L, Uzun S, et al. Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2018 Jul 3;9:705. doi: 10.3389/fphar.2018.00705.
 35. Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;7(4):441-51. doi: 10.1017/S1461145704004663.
 36. Takekita Y, Fabbri C, Kato M, et al. HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 29;19(5):pyv125. doi: 10.1093/ijnp/pyv125.
 37. Yoshikawa A, Li J, Meltzer HY. A functional HTR1A polymorphism, rs6295, predicts short-term response to lurasidone: confirmation with meta-analysis of other antipsychotic drugs. *Pharmacogenomics J.* 2020 Apr;20(2):260-270. doi: 10.1038/s41397-019-0101-5.



Фармакогенетическая модель прогнозирования побочных действий метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом

Девальд И. В.^{1,6}, Мысливцова К. Ю.¹, Лила А. М.^{2,3}, Ходус Е. А.⁴, Хромова Е. Б.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

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

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

⁴ ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация

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

⁶ ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям, метотрексат (МТ) применяется для стартовой терапии ревматоидного артрита (РА), под регулярным врачебным и лабораторным контролем с целью предотвращения нежелательных побочных реакций (НПР). Частота НПР МТ достигает 72,9 %, преобладают желудочно-кишечные реакции (20–30 %), гепатотоксичность (10–15 %) и гематологические нарушения (5–10 %). Гепатотоксичность требует длительного мониторинга функции печени по рекомендациям DILIN, а пульмонологические осложнения (1–2 %) — немедленного прекращения терапии. Полиморфизмы генов метаболизма МТ (*ABCB1*, *SLC19A1*, *FPGS*, *GGH*, *ATIC*, *MTHFR*, *DHFR*), изменяя его фармакокинетику и фармакодинамику, определяют индивидуальную переносимость препарата. Фармакогенетическое тестирование позволяет разработать персонализированные подходы к терапии РА, снижая риск отмены МТ и перехода на дорогостоящие биологические препараты.

Цель. Разработать фармакогенетическую модель прогнозирования риска развития НПР МТ у пациентов с РА на основе полиморфизмов генов ключевых белков, участвующих в метаболизме фармпрепарата.

Методы. В исследование включено 294 пациента с достоверным диагнозом РА, получавшие МТ в режиме монотерапии на протяжении 6 месяцев. Изучались взаимосвязи между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) девяти генов, участвующих в метаболизме и транспорте МТ (*ABCB1*, *ADA*, *AMPD1*, *ATIC*, *FPGS*, *GGH*, *ITPA*, *MTHFR*, *SLC19A1*) и развитием НПР. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов отечественного производства. Комплексный статистический анализ выполнялся методом снижения многофакторной размерности (MDR) с применением 10-кратной перекрёстной проверки, оценки чувствительности и специфичности, а также энтропийного анализа для выявления эпистатических взаимодействий генов.

Результаты. НПР зарегистрированы у 82 пациентов (27,9 %), преимущественно гепатотоксичность (17 %). Первичные автоматические модели с участием 1–3 генов показали низкую надёжность, тогда как информационно-ориентированные модели, учитывающие биологическую роль генов, продемонстрировали высокую прогностическую ценность. Оптимальными оказались пятигенная и шестигенная модели, включающие полиморфизмы систем транспорта (*SLC19A1*, *ABCB1*), полиглутамации (*GGH*, *FPGS*) и аденозинового пути (*ATIC*) с максимальной чувствительностью 91,5 % и специфичностью 69,3 %.

Заключение. Совместный анализ полиморфизмов генов, участвующих в транспорте и метаболизме МТ, позволяет значительно повысить точность прогноза его переносимости у пациентов с РА. Наибольшую диагностическую значимость показала шестигенная модель, объединяющая гены *SLC19A1*, *ABCB1*, *GGH*, *FPGS* (*rs1544105* и *rs4451422*) и *ATIC*. Разработанное прогностическое правило «если — то» обеспечивает персонализированный подход к терапии и может быть использовано в клинической практике для прогнозирования риска НПР на МТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; фармакогенетика; однонуклеотидные полиморфизмы; прогностическая модель; нежелательные побочные реакции

Для цитирования: Девальд И. В., Мысливцова К. Ю., Лила А. М., Ходус Е. А., Хромова Е. Б. Фармакогенетическая модель прогнозирования побочных действий метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):35–46. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0005>. EDN: HOXDBS.

Поступила: 11.02.2026. В доработанном виде: 12.03.2026. Принята к печати: 05.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Pharmacogenetic model for predicting adverse effects of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis

Inessa V. Devald^{1,6}, Kristina Yu. Myslivtsova¹, Alexander M. Lila^{2,3}, Elena A. Khodus⁴,
Elena B. Khromova⁵

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ Professor Kinzersky Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation

⁵ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract

Background. According to Russian and European clinical guidelines, methotrexate (MTX) is used for initial therapy of rheumatoid arthritis (RA), under regular medical and laboratory monitoring to prevent adverse reactions (AE). The incidence of AEs in MT reaches 72.9 %, with gastrointestinal reactions (20–30 %), hepatotoxicity (10–15 %), and hematological disorders (5–10 %) predominating. Hepatotoxicity requires long-term monitoring of liver function according to DILIN recommendations, while pulmonary complications (1–2 %) require immediate discontinuation of therapy. Polymorphisms of MT metabolism genes (*ABCB1*, *SLC19A1*, *FPGS*, *GGH*, *ATIC*, *MTHFR*, *DHFR*), by altering its pharmacokinetics and pharmacodynamics, determine individual tolerability of the drug. Pharmacogenetic testing enables the development of personalized approaches to RA therapy, reducing the risk of MT discontinuation and switching to expensive biologics.

Objective. To develop a pharmacogenetic model for predicting the risk of developing PD MT in patients with RA based on gene polymorphisms of key proteins involved in methotrexate metabolism.

Methods. The study included 294 patients with a confirmed diagnosis of RA who received MT monotherapy for 6 months. The associations between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of nine genes involved in MT metabolism and transport (*ABCB1*, *ADA*, *AMPD1*, *ATIC*, *FPGS*, *GGH*, *ITPA*, *MTHFR*, *SLC19A1*) and the development of PD were studied. Genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR) using domestically produced kits. A comprehensive statistical analysis was performed using multivariate dimensionality reduction (MDR) with 10-fold cross-validation, sensitivity and specificity assessment, and entropy analysis to identify epistatic gene interactions.

Results. PDs were recorded in 82 patients (27.9 %), primarily hepatotoxicity (17 %). Primary automated models involving 1–3 genes demonstrated low reliability, while data-driven models considering the biological role of genes demonstrated high predictive value. Five-gene and six-gene models, including polymorphisms of the transport systems (*SLC19A1*, *ABCB1*), polyglutamation (*GGH*, *FPGS*), and adenosine pathway (*ATIC*), proved optimal, with a maximum sensitivity of 91.5 % and specificity of 69.3 %.

Conclusion. A combined analysis of gene polymorphisms involved in MT transport and metabolism significantly improves the accuracy of predicting MT tolerance in patients with RA. A six-gene model combining the *SLC19A1*, *ABCB1*, *GGH*, *FPGS* (*rs1544105* и *rs4451422*), and *ATIC* genes demonstrated the greatest diagnostic value. The developed "if — then" predictive rule enables a personalized approach to therapy and can be used in clinical practice to predict the risk of MT-related PD.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; pharmacogenetics; single nucleotide polymorphisms; predictive model; adverse effects

For citation: Devald IV, Myslivtsova KYu, Lila AM, Khodus EA, Khromova EB. Pharmacogenetic model for predicting adverse effects of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):35–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0005>. EDN: HOXDBS.

Received: 11.02.2026. Revision received: 12.03.2026. Accepted: 05.05.2026. Published: 30.05.2026.

Введение / Introduction

Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям, метотрексат (МТ) применяется при стартовой терапии ревматоидного артрита (РА) и, при необходимости, комбинируется с другими базисными и/или симптоматическими противовоспалительными препаратами. Акцентируется внимание на важности регулярного контроля лабораторных показателей, позволяющего избежать нежелательных побочных реакций (НПР) МТ. Переход к биологическим или таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратам

(БПВП) проводится в случае его непереносимости или неэффективности [1–4].

В исследованиях частотность и характер НПР МТ различаются. По данным публикации *Pincus T.* не менее 72,9 % больных сталкивались хотя бы с одним НПР [5]. Желудочно-кишечные реакции (тошнота, рвота, стоматит, воспалительные и эрозивные поражения слизистой) наблюдались у 20–30 % пациентов, что делало их наиболее частым ограничением в терапии. Гепатотоксичность с повышением уровня печёночных ферментов

аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), стеатозом и фиброзом диагностировалась примерно у 10–15 % пациентов. Развитие выраженного фиброза и цирроза печени встречалось значительно реже, но требовало длительного мониторинга функции печени. В этом контексте полезны рекомендации Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), подчёркивающие необходимость исключения других причин поражения печени и постоянного наблюдения за состоянием органа [6]. Гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) наблюдались у 5–10 % больных и требовали регулярного контроля общего анализа крови, а также приёма фолиевой кислоты для снижения риска тяжёлых НПП. Редкие, но опасные пульмонологические осложнения, включая

интерстициальный пневмонит, выявлялись у 1–2 % пациентов, особенно в первые месяцы приёма МТ, и требовали немедленного прекращения терапии и специализированного лечения [5, 7, 8].

В настоящее время отсутствует достоверное и чёткое понимание всех механизмов, лежащих в основе развития НПП МТ. Особое внимание уделяется однонуклеотидным полиморфизмам (single nucleotide polymorphism; SNP) белков, участвующих в метаболизме МТ, которые оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Полиморфизмы, изученные нами ранее и влияющие на исходы терапии МТ, представлены в табл. 1, исследование связи НПП с SNP *DHFR* (*rs70991109*, *rs70991108*) проводится в текущем периоде.

Таблица 1. Ключевые белки метаболизма МТ и кодирующие их SNP
Table 1. Key proteins of MT metabolism and their encoding SNPs

Пути воздействия	SNP	Белок	Функция белка
Преобразование МТ	<i>FPGS</i> rs84451422 (A>C), rs1544105 (C105T)	Folylpolyglutamate synthase, фолилполиглутаматсинтаза	Полиглутамирование МТ
	<i>GGH</i> rs3758149 (C-401T)	Gamma-glutamyl hydrolase, гаммаглутамилгидролаза	Деглутамирование МТ
Транспорт МТ	<i>ABCB1 (MDR1*)</i> rs1128503 (C1236T), rs2032582 (A2677C)	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1, транслоцирующий белок Р-гликопротеин	Транспортёр МТ из клетки
	<i>SLC19A1 (RFC1*)</i> rs1051266 (G80A)	Solute carrier family 19 member 1, транспортёр фолатов	Транспортёр МТ в клетку
Фолатный	<i>MTHFR</i> rs1801131 (A1298C), rs1801133 (C677T)	Methylenetetrahydrofolate reductase, метилентетрагидрофолатредуктаза	Синтез ДНК и метилирование
	<i>DHFR</i> rs70991109 (-317AA), rs70991108 (19bp del/ins)	Dihydrohydrofolate reductase, дигидрофолатредуктаза	Синтез ДНК (тимидилата) и пуринов
Аденозиновый	<i>ADA</i> rs244076 (T>C)	Adenosine deaminase, аденозиндеаминаза	Метаболизм пуринов, поддержание концентрации аденозина в клетке
	<i>AMPD1</i> rs17602729 (C34T)	Adenosine monophosphate deaminase, аденозинмонофосфат дезаминаза 1	
	<i>ITPA</i> rs1127354 (C94A)	Inosine triphosphatase, инозинтрифосфатаза	
	<i>ATIC</i> rs2372536 (C347G)	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase, аминоимидазол карбоксамид рибонуклеотид формилтрансфераза	Синтез пуринов de novo и ключевой фермент синтеза аденозина

Примечание: * – по старой номенклатуре.

Note: * – according to the old nomenclature.

Функционально белки, участвующие в метаболизме МТ, можно разделить на группы: транспортёры, ферменты метаболизма, регуляторы пуринового и аденозинового обменов. К транспортёрам относятся *ABCB1*, белок, обеспечивающий выведение МТ из клетки, и *SLC19A1*, ответственный за транспорт

фолатов и МТ внутрь клетки. Полиморфизмы этих генов изменяют как эффективность, так и переносимость препарата. К ферментам, участвующим во внутриклеточном метаболизме МТ, принадлежат: *FPGS*, катализирующий полиглутамирование МТ с присоединением остатков глутамата, что активирует

фармпрепарат, и *GGH*, выполняющий деполиглютамацию путём удаления глутаматных остатков. Их соотношение определяет как продолжительность действия, так и накопление активных форм МТ, оказывая влияние на фармакологический эффект и безопасность терапии. В метаболизме аденозина, обладающего противовоспалительным действием, ключевую роль играет ряд ферментов: 1) аденозиндеаминаза (Adenosine deaminase; ADA), удаляющий аминогруппу и преобразующий аденозин в инозин, что снижает внеклеточный уровень аденозина; 2) аденозинмонофосфат дезаминаза 1 (Adenosine monophosphate deaminase; AMPD1), трансформирующий аденозинмонофосфат (АМФ) в инозинмонофосфат (ИМФ) с высвобождением аммиака; 3) инозинтрифосфатаза (Inosine triphosphatase; ITPA), защищающий клетку от токсичности пуриновых метаболитов путём удаления фосфатной группы, препятствуя накоплению дезоксиаденозинтрифосфата; 4) аминоксидазол карбоксамид рибонуклеотид формилтрансфераза (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase; ATIC), участвующий в синтезе пуринов *de novo* и являющийся ключевым ферментом синтеза аденозина. МТ оказывает опосредованное ингибирующее действие на ферменты аденозинового пути, способствуя накоплению аденозина внутри и вне клетки, реализуя противовоспалительный эффект [9]. Ключевыми ферментами метаболизма фолиевой кислоты, жизненно необходимой для синтеза ДНК, репарации, метилирования и аминокислотного обмена, являются *MTHFR* и *DHFR*. *MTHFR* превращает фолат в активную форму 5-метилтетрагидрофолат, участвующую в конверсии гомоцистеина в метионин, тогда как *DHFR* восстанавливает фолиевую кислоту до тетрагидрофолата, необходимого для функционирования *MTHFR*. МТ непосредственно ингибирует *DHFR* и косвенно снижает активность *MTHFR*, что нарушает синтез ДНК и клеточную пролиферацию, обеспечивая его цитотоксическое действие [10]. Полиморфизмы в генах, кодирующих вышеуказанные белки, изменяют транспорт, метаболическую трансформацию и элиминацию МТ, определяя индивидуальный риск НПР. Учёт этих особенностей позволяет персонализировать терапию, снижая риск отмены препарата из-за непереносимости. Поиски надёжных генетических маркеров ведутся в настоящее время.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование получило одобрение локального этического комитета Челябинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 25 ноября 2012 года). В исследование включено 294 пациента с подтверждённым диагнозом РА. Работа выполнена в формате проспективной

когортной модели с набором участников в течение десяти лет. Наблюдение за НПР МТ в режиме монотерапии проводилось в течение 6 месяцев.

НПР МТ оценивались на каждом визите на основании жалоб пациентов, клинического осмотра, включая состояние слизистых оболочек, и лабораторных показателей с использованием шкалы Нараджо для установления причинно-следственной связи. Гепатотоксичность диагностировалась при устойчивом повышении уровней АЛТ и АСТ (коэффициент де Ритиса $1,33 \pm 0,42$) с последующей нормализацией после отмены препарата. Лейкопения устанавливалась при уровне лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$.

Фармакогенетический анализ направлен на изучение SNP генов, кодирующих метаболизм и транспорт МТ: *ABCB1*, *ADA*, *AMPD1*, *ATIC*, *FPGS*, *GGH*, *ITPA*, *MTHFR*, *SLC19A1*. Эти гены охватывают процессы транспорта МТ внутрь (1 ген) и из клетки (1 ген), полиглутамации (1 ген), деконъюгации (1 ген), а также фолатный (1 ген) и аденозиновый (4 гена) пути, включая *ATIC*, участвующий в синтезе пуринов *de novo*. Отбор SNP проводился на основе данных dbSNP, с подтверждённой ассоциацией с эффективностью и/или НПР МТ в PubMed или PharmGKB. Частота минорного аллеля каждого SNP в популяции составляла не менее 5 %. В Российской Федерации ранее не проводились исследования данных SNP в контексте лечения РА МТ. Кандидатный подход позволил отобрать 12 SNP 9 генов: по одному SNP для 6 генов и по два для трёх генов. Экстракция геномной ДНК из образцов периферической венозной крови проводилась с применением коммерческого набора «Protrans DNA Box 500» (Германия). Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для анализа 10 однонуклеотидных полиморфизмов — *SLC19A1 rs1051266 (G80A)*, *ABCB1 rs1128503 (C1236T)* и *rs2032582 (A2677C)*, *GGH rs3758149 (C-401T)*, *FPGS rs84451422 (A>C)* и *rs1544105 (C105T)*, *ATIC rs2372536 (C347G)*, *ADA rs244076 (T>C)*, *AMPD1 rs17602729 (C34T)*, *ITPA rs1127354 (C94A)*, — разработаны праймеры отечественного производства ООО «ТестГен». Для полиморфизмов *MTHFR rs1801131 (A1298C)* и *rs1801133 (C677T)* использовались доступные коммерческие реактивы. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом FLASH-анализа по конечной точке на амплификаторах QuantStudio (Applied Biosystems). Обработка и интерпретация результатов проводились с использованием программного обеспечения QuantStudio Design and Analysis Software (версия 1.5.2).

Статистический анализ для выявления сложных комплементарных связей генов, с учётом возможных их неаддитивных взаимодействий и прогнозирования риска НПР, проводили с помощью техники снижения многофакторной размерности

(Multifactor Dimensionality Reduction; MDR) с получением решающих правил вида «если — то». При этом использовали алгоритм всестороннего поиска лучших моделей, а также опирались на графы энтропии, построенные на основе информационного анализа. Диагностическую эффективность полученных моделей оценивали по показателям чувствительности и специфичности, надёжность — по результатам 10-кратной перекрёстной проверки, а статистическую значимость — по критерию хи-квадрат. Расчёты и графические построения выполнены в пакете *mdr* (version 3.0.2).

Результаты / Results

НПР зарегистрированы у 82 пациентов (27,89 % от 294 участников). У некоторых пациентов наблюдалось сочетание нескольких НПР. Частота НПР была выше у неответчиков на терапию МТ: (n=51; 17,3 %) по сравнению с ответчиками (n=31; 10,5 %). Выделены три основные категории НПР: гепатотоксичность (n=50; 17,0 %), реакции со стороны ЖКТ (n=29; 9,9 %), включая тошноту и рвоту (n=26; 8,8 %) и стоматит (n=3; 1 %) пациента, а также лейкопения (n=3; 1 %). Сочетание гепатотоксичности и стоматита отмечено у двух пациентов.

В ходе первого этапа фармакогенетического анализа изучали частоты SNP отобранных генов в связи с возникновением НПР на МТ. Установлено, что генотип *TT* полиморфизма *rs1801133* гена

MTHFR значимо чаще наблюдался у пациентов с НПР: 13,4 % (11 случаев) против 6,1 % (13 случаев) в группе без НПР ($p=0,041$, отношение шансов (ОШ) = 2,37, 95 % доверительный интервал (ДИ) [1,02; 5,54]). Для различных типов НПР, таких как гепатотоксичность, нарушения со стороны ЖКТ и гематологические изменения значимых корреляций с SNP не выявлено. Анализ комбинаций аллелей показал, что их частота варьировала от 0,0099 до 0,0569 в группе без НПР и от 0,0089 до 0,0349 в группе с НПР. Эти данные не позволили выделить надёжный маркер для прогнозирования НПР терапии, поэтому исследована корреляция сочетания SNP с НПР МТ и сгенерированы модели прогноза [11].

Построение фармакогенетических моделей прогнозирования НПР требует отбора маркеров, обеспечивающих высокую точность при минимальном числе переменных. Эффективность модели определяется её способностью точно прогнозировать исходы на разных выборках из генеральной совокупности. Оптимизация достигается использованием ограниченного набора предикторов с сохранением высокой прогностической силы. Для выявления генов и их взаимодействий, влияющих на риск НПР МТ у пациентов с РА, применялся метод MDR. Процесс построения модели включал последовательные этапы отбора генетических факторов с оценкой их вклада в развитие НПР.

Таблица 2. Характеристика моделей прогноза НПР на терапию по результатам автоматизированного MDR-анализа (n_{НПР} = 82, n_{группа сравнения} = 212)
Table 2. Characteristics of models for predicting AEs response to therapy based on the results of automated MDR analysis (n_{AEs} = 82, n_{comparison group} = 212)

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	Отношение шансов [95 % ДИ]	Значимость модели	Надёжность модели в перекрёстной проверке
Модели автоматического построения при всестороннем поиске				
<i>MTHFR</i> rs1801133	52,4 [41,7; 63,0] 55,2 [48,5; 61,8] 53,8	1,36 [0,81; 2,26]	$\chi^2_{(1)} = 1,38$ $p = 0,240$	6 / 10
<i>FPGS</i> rs1544105 + <i>GGH</i> rs3758149	72,0 [61,6; 80,8] 44,3 [24,3; 36,6] 58,2	2,04 [1,18; 3,55]	$\chi^2_{(1)} = 6,55$ $p = 0,011$	3 / 10
<i>ABCB1</i> rs2032582 + <i>MTHFR</i> rs1801133 + <i>FPGS</i> rs4451422	69,5 [59,0; 78,7] 59,0 [52,3; 65,4] 64,2	3,28 [1,90; 5,64]	$\chi^2_{(1)} = 19,18$ $p < 0,001$	2 / 10

Автоматизированный анализ стал первым этапом поиска оптимальных фармакогенетических моделей, охватывающих от одного до трёх генов, с применением алгоритма всестороннего перебора, без учёта биохимических ролей белков, кодируемых изучаемыми полиморфизмами. В результате были выделены три лучшие модели, включающие

соответственно один, два и три гена: *MTHFR* rs1801133; *FPGS* rs1544105 + *GGH* rs3758149; *ABCB1* rs2032582 + *MTHFR* rs1801133 + *FPGS* rs4451422 (табл. 2). Анализ данных выявил, что ни одна из этих моделей не подходит для диагностического применения: они характеризовались низкой поддержкой в перекрёстной проверке (2/10, 3/10,

6/10, соответственно), что свидетельствует о недостаточной надёжности, а также имели ограниченную диагностическую эффективность, не превышающую 64 %. Кроме того, простая модель, основанная на полиморфизме гена *MTHFR rs1801133*, не достигла статистической значимости ($p < 0,24$). Следует отметить, что три из пяти полиморфизмов, вошедших в модели автоматического отбора, связаны с системой полиглутамации (*GGH rs3758149*, *FPGS rs1544105* и *rs4451422*) и будут включены в модели, созданные на основе информационного поиска на следующем этапе анализа.

На втором этапе был проведён **информационный анализ**, учитывающий биохимическую функцию белков, кодируемых исследуемыми генами. Для повышения качества прогностических моделей построен граф, иллюстрирующий вклад генов в развитие НПР, основанный на информационном анализе с использованием энтропии Шеннона. Эта мера неопределённости позволила определить информационный выигрыш как разницу между вероятностными распределениями системы с учётом и без учёта отдельных генетических элементов. Граф представлен вершинами (гены) и рёбрами (их взаимодействия), при этом значения информационного выигрыша в процентах отражают вклад как отдельных генов, так и их парных взаимодействий в общую энтропию. Толщина рёбер соответствует величине выигрыша, а цвет визуализирует характер взаимодействия: оранжевый и красный — синергетическое, неаддитивное (эпистатическое), усиливающее эффект генов взаимодействие; зелёный и синий — аддитивное взаимодействие с избыточной информацией; коричневый цвет свидетельствует о слабом или независимом влиянии (рис. 1).

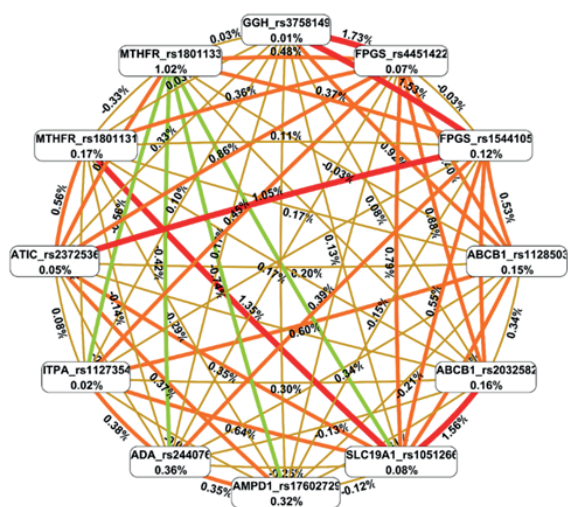


Рис. 1. Граф энтропии для вклада генов и их взаимодействий в риск НПР на терапию МТ
Fig. 1. Entropy graph for the contribution of genes and their interactions to the risk of AEs on MT therapy

Преобладание оранжевого и красного оттенков на круговом графе свидетельствует о доминировании неаддитивных эпистатических взаимодействий генов. Избыточность проявлялась слабо и была ограничена взаимодействиями с геном *MTHFR rs1801133* (зелёные рёбра). Вклад отдельных полиморфизмов в риск НПР был минимален (от 0,01 % для *GGH rs3758149* до 1,02 % для *MTHFR rs1801133*), тогда как влияние взаимодействий генов было значительно выше, достигая 1,73 %. Максимальные взаимодействия касались как транспортной системы (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582*) 1,56 %, так и системы полиглутамации (*GGH rs3758149* + *FPGS rs1544105*) 1,53 %, (*GGH rs3758149* + *FPGS rs4451422*) 1,73 %, что подтверждается также короткими ветвями на дендрограмме (рис. 2).

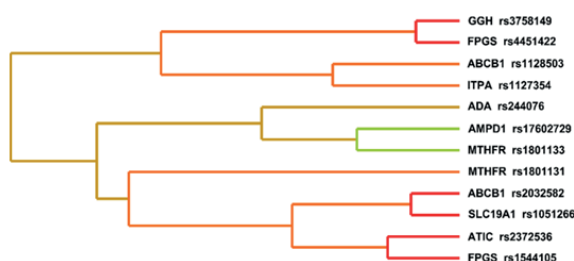


Рис. 2. Дендрограмма сходства для вклада генов и их взаимодействий в риск НПР на терапию МТ
Fig. 2. Dendrogram of similarity for the contribution of genes and their interactions to the risk of AEs on MT therapy

В прогностических моделях для НПР МТ гены системы полиглутамации проявили значимость за счёт сильных взаимодействий, что диктует необходимость их включения во все модели. Следует подчеркнуть, что при моделировании неэффективности терапии данные гены также были активны, однако соответствующая модель уступила итоговой, в которую вошли гены, отвечающие за аденозиновый и фолатный метаболические пути, а также внутриклеточный транспорт метотрексата.

Первая модель, основанная на информационном анализе, включающая три гена системы полиглутамации (*FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149*), продемонстрировала максимальные неблагоприятные эффекты у носителей генотипа СТ полиморфизма *FPGS rs1544105*, за исключением гетерозигот по *GGH rs3758149* и *FPGS rs4451422* (рис. 3). Повышенный риск наблюдался также у носителей комбинации предковых аллелей всех трёх генов (отмечено тёмно-серой ячейкой в верхнем левом углу рисунка).

Модель с высокой надёжностью (10/10), высокой значимостью ($p=0,003$) и хорошей чувствительностью (74,7 %) обладала низкой специфичностью (44,8 %), поэтому число полиморфизмов было расширено до 5 и 6.

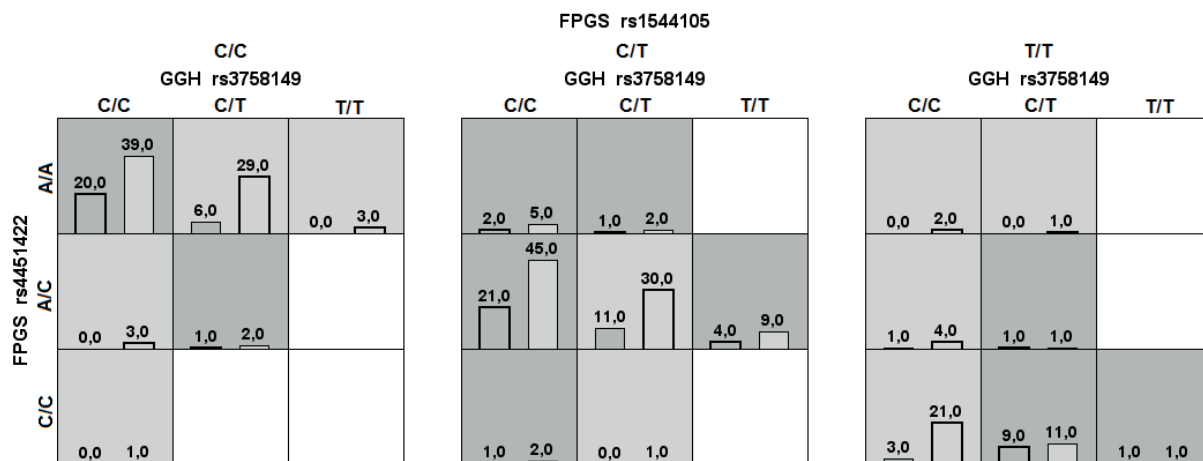


Рис. 3. Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для трёхгенной модели полиглутамации

Столбцы слева — количество пациентов с НПР, столбцы справа — количество пациентов без НПР; темно-серые ячейки — комбинации повышенного риска, светло-серые — пониженного риска, белые — сочетание комбинаций генотипов отсутствует

Fig. 3. Column charts of the number of patients in cells of genotype combinations for the three-gene polyglutamate model

Columns on the left are the number of patients with AEs, columns on the right are the number of patients without AEs; dark gray cells are combinations of increased risk, light gray are combinations of decreased risk, white cells are no combination of genotypes

Пятигенная модель, объединяющая системы транспорта и полиглутамации (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582* + *FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149*) сохранила статистическую значимость ($p < 0,001$) и воспроизводимость

в перекрёстной проверке (10/10), продемонстрировала более высокую чувствительность (79,3 %) и специфичность (63,2 %), в сравнении с моделью полиглутамации (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика моделей прогноза НПР на терапию по результатам информационного MDR-анализа ($n_{\text{НПР}} = 82$, $n_{\text{группа сравнения}} = 212$)

Table 3. Characteristics of models for predicting AEs for therapy based on the results of MDR information analysis ($n_{\text{AEs}} = 82$, $n_{\text{comparison group}} = 212$)

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	Отношение шансов [95 % ДИ]	Значимость модели	Надёжность модели в кросс-проверке
Модель полиглутамации				
<i>FPGS rs4451422</i> + <i>FPGS rs1544105</i> + <i>GGH rs3758149</i>	74,4 [64,2; 82,9] 44,8 [38,2; 51,5] 59,6	2,36 [1,34; 4,15]	$\chi^2_{(1)} = 9,13$ $p = 0,003$	10 / 10
Пятигенная модель (транспорт и полиглутамация)				
<i>SLC19A1 rs1051266</i> + <i>ABCB1 rs2032582</i> + <i>FPGS rs4451422</i> + <i>FPGS rs1544105</i> + <i>GGH rs3758149</i>	79,3 [69,6; 86,9] 63,2 [56,6; 69,5] 71,2	6,57 [3,60; 12,00]	$\chi^2_{(1)} = 42,70$ $p < 0,001$	10 / 10
Шестигенная модель (транспорт, полиглутамация, аденозиновый путь)				
<i>SLC19A1 rs1051266</i> + <i>ABCB1 rs2032582</i> + <i>FPGS rs4451422</i> + <i>FPGS rs1544105</i> + <i>GGH rs3758149</i> + <i>ATIC rs2372536</i>	91,5 [84,0; 96,1] 69,3 [62,9; 75,3] 80,4	24,23 [10,59; 55,45]	$\chi^2_{(1)} = 87,64$ $p < 0,001$	10 / 10

Расширенная шестигенная модель, дополненная геном *ATIC rs2372536*, сохранила высокую степень достоверности ($p < 0,001$) и надёжности (10/10) с качественными показателями диагностической эффективности (80,4 %) и особенно высокой чувствительностью — 91,5 % (табл. 2). Круговой граф отражает взаимодействие генов *ATIC* и *FPGS* (*rs4451422*–0,86 % и *rs1544105*–1,05 %) (рис. 1), а дендрограмма помещает аллель *ATIC* в число трёх пар с наибольшим взаимным синергетическим эффектом (короткие ветви красного цвета, см. рис. 2).

Таким образом, с применением метода MDR исследован вклад 12 аллельных полиморфизмов 9 генов в риск развития НПП МТ при лечении РА. Наибольшую диагностическую ценность продемонстрировали две модели, объединяющие гены системы транспорта (*SLC19A1 rs1051266*, *ABCB1 rs2032582*), полиглутамации (*GGH rs3758149*, *FPGS rs4451422*, *rs1544105*) и *ATIC rs2372536* в шестигенной модели. Модели отличает высокая статистическая значимость ($p < 0,001$), надёжность в перекрёстной проверке и чувствительность/специфичность 79,3 и 91,5 % / 63,2 и 69,3 % соответственно. Правило «если — то» («if — then») данных моделей открывает возможности прогнозирования риска НПП МТ и внедрения в клиническую практику. Предполагается, что результаты могут быть экстраполированы на терапию метотрексатом недифференцированных артритов. Шестигенная модель запатентована, готова для практического применения [12].

Обсуждение / Discussion

В Российской Федерации направление, связанное с переходом к персонализированной медицине, развитию высокотехнологичных методов здравоохранения и средств здоровья-сбережения, включая рациональное применение лекарственных препаратов, признано приоритетным [13]. Эти цели касаются терапии РА как наиболее распространённого и социально значимого заболевания в ревматологии. Первоочередным является изучение предикторов терапевтического ответа на МТ как препарата первой линии лечения этого заболевания. Прогнозирование его неэффективности и НПП предопределяет выбор в пользу других БПВП. Эффективность терапии МТ частично отражают клинические маркёры, но для риска развития НПП их значимость низкая [14]. Фармакогенетические исследования предопределения непереносимости МТ обладают наибольшей прогностической ценностью, что продемонстрировано в наших ранних работах [15–17].

Осознание сложности патогенетических процессов НПП стимулировало дальнейшее исследо-

вание и генерирование программы ЭВМ для фармакогенетического тестирования в клинической практике. Для этих целей определён список ключевых генетических маркеров, влияющих на развитие НПП МТ и разработана и валидирована отечественная тест-система компанией ООО «ТестГен».

Основой практической модели явились фармакогенетические модели, учитывающие совместное влияние генов на побочные действия МТ. Модели с включением генов, кодирующие ферменты транспорта, конъюгации/деконъюгации и аденозинный пути действия МТ, проявили наибольшую статистическую значимость. Пятигенная модель, объединяющая системы транспорта и полиглутамации (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582* + *FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149*) отражает биологические механизмы метаболизма метотрексата: ограничение поступления препарата в клетку и нарушение его преобразования в активные формы. Влияние полиморфизма аденозинового пути на развитие НПП МТ отражено в шестигенной модели (*SLC19A1 rs1051266* + *ABCB1 rs2032582* + *FPGS rs4451422* + *FPGS rs1544105* + *GGH rs3758149* + *ATIC rs2372536*). Таким образом, НПП МТ определяются аллельными вариантами генов, кодирующих весь процесс метаболизма МТ.

Графические представления итоговых моделей, с включением 5 и 6 генов, иллюстрируют характер их взаимодействий (рис. 4). Среди генов транспортной системы наблюдается сильное взаимодействие между *SLC19A1* и *ABCB1*. В системе полиглутамации полиморфизм *GGH* взаимодействует с обоими вариантами *FPGS*, межпарные связи внутри *FPGS* отсутствуют. Неаддитивное эпистатическое взаимодействие проявляют аллели *ATIC* (аденозиновый путь) с обоими вариантами *FPGS* (система глутамации) и *SLC19A1* (транспортная система). Межсистемные связи генов транспорта и полиглутамации в целом слабее — примерно вдвое — по сравнению с внутрисистемными, что предполагает существование двух относительно независимых компонентов прогностической модели. Каждый из компонентов выявляет лишь часть пациентов из группы риска, а их совместное включение в модель позволяет достичь высокой диагностической эффективности.

Практическая реализация работы возможна с помощью программы ЭВМ «Прогноз побочных действий метотрексата при ревматоидном артрите по результатам генотипирования пациента». Поскольку данные получены на когорте европейской популяции, высока вероятность воспроизведения результатов в большинстве регионов Российской Федерации [12].

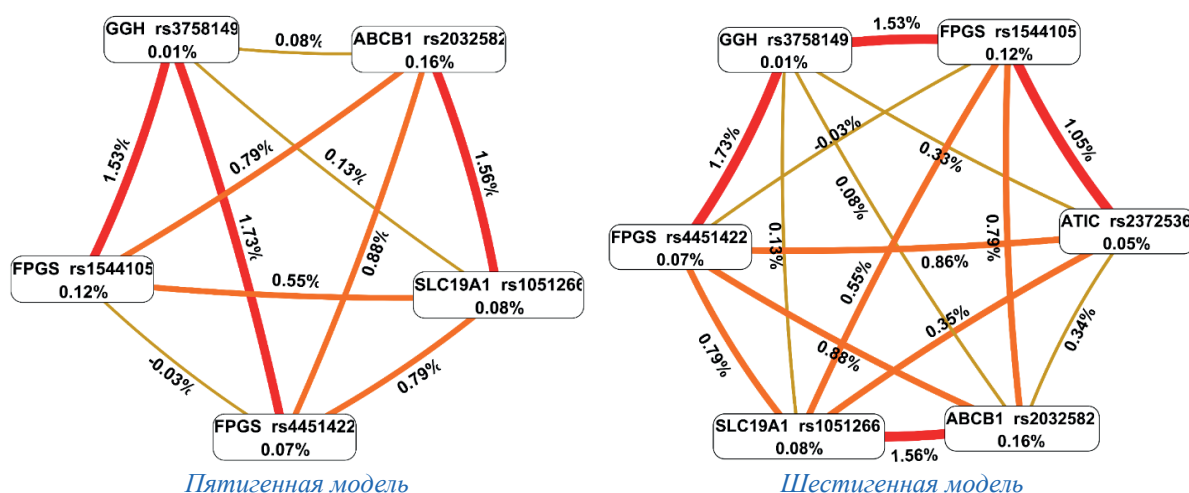


Рис. 4. Граф энтропии для итоговых моделей взаимодействия генов в риск НПП на терапию. Метод построения графов — алгоритм Фрехтермана-Рейнгольда

Fig. 4. Entropy graph for the final models of gene interactions in the risk of treatment-related AEs. The graph construction method is the Fruchterman-Reinhold algorithm

Заключение / Conclusion

Информативность совокупного анализа фармакогенетических маркеров для прогноза переносимости терапии МТ у пациентов с РА превосходит предсказательную силу отдельных аллельных вариантов. Диагностическая эффективность моделей, основанных на биологических данных роли белков, кодируемых изучаемыми генами, превышает автоматические модели. Разработаны две генетические модели прогнозирования переносимости

МТ, в основе которых лежат полиморфизмы, кодирующие транспорт и конъюгацию МТ. Наибольшей диагностической значимостью обладает модель «*SLC19A1 rs1051266 + ABCB1 rs2032582 + GGH rs3758149 + FPGS rs1544105 + FPGS rs4451422 + ATIC rs2372536*» с чувствительностью 91,5 % и специфичностью 69,3 %. В клинической практике предлагается применять модель в виде формального правила вида «если — то» для прогнозирования развития НПП МТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

Финансирование

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

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

Financing

The study had no sponsorship. The authors bear full responsibility for submitting the final version of the manuscript for publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Девальд Инесса Валерьевна — д. м. н., профессор кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Российская Федерация

e-mail: inessa.devald@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-8657-7035
РИНЦ SPIN-код: 4835-6725

Мысливцова Кристина Юрьевна — старший лаборант кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: myslivtsova@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-8055-9207
РИНЦ SPIN-код: 9712-0300

Лила Александр Михайлович — д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-6068-3080
РИНЦ SPIN-код: 7287-8555

Ходус Елена Андреевна — к. м. н., врач-ревматолог, ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация

e-mail: khoduslana@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5520-9635
РИНЦ SPIN-код: 3841-8367

Хромова Елена Борисовна — к. б. н., руководитель регистра доноров ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-5415-545X
РИНЦ SPIN-код: 2651-7030

Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Ревматоидный артрит. Москва: Минздрав России; 2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Rheumatoid arthritis. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_495885/. Ссылка активна на 28.01.2025.

ABOUT THE AUTHORS

Inessa V. Devald — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology, and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

e-mail: inessa.devald@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-8657-7035
RSCI SPIN-code: 4835-6725

Kristina Yu. Myslivtsova — Senior laboratory assistant of the Department of Therapy Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: myslivtsova@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-8055-9207
RSCI SPIN-code: 9712-0300

Alexander M. Lila — Dr. Sci. (Med), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director Nasonova Rheumatology Research Institute; Head of the Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-6068-3080
RSCI SPIN-code: 7287-8555

Elena A. Khodus — Cand. Sci. (Med), Rheumatologist, Professor Kinzersky Clinic LLC, Chelyabinsk, Russian Federation

e-mail: khoduslana@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5520-9635
RSCI SPIN-code: 3841-8367

Elena B. Khromova — Cand. Sci. (Biology), Head of the donor register Chelyabinsk State University, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-5415-545X
RSCI SPIN-code: 2651-7030

2. Smolen JS, Aletaha D, Johannes WJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):631-637. DOI: 10.1136/ard.2009.123919.

3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.

- Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
- Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Олюнин Ю.А., и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):435-449. Doi: 10.47360/1995-4484-2023-435-449 [Nasonov E.L., Amirjanova V.N., Olyunin Y.A., et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):435-449. (In Russ.)].
 - Pincus T, Furer V, Sokka T. Underestimation of the efficacy, effectiveness, tolerability, and safety of weekly low-dose methotrexate in information presented to physicians and patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S68-79.
 - García DS, Saturansky EI, Poncino D, et al. Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?. *Ann Hepatol.* 2019 Sep-Oct;18(5):765-769. doi: 10.1016/j.aohp.2019.01.011.
 - Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S95-101.
 - El Masri H, Hollingworth SA, van Driel M, et al. Real-world questions and concerns about disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): a retrospective analysis of questions to a medicine call center. *BMC Rheumatol.* 2020 Jun 16;4:27. doi: 10.1186/s41927-020-00126-7.
 - Девальд И.В., Мысливцова К.Ю., Ли́ла А.М., и др. Фармакогенетическая модель прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2025;(2):30-39. doi: 10.37489/2588-0527-2025-2-30-39. EDN: OEWJGS [Devald I.V., Myslivtsova K.Yu., Lila A.M., et al. Pharmacogenetic model for predicting therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2025;(2):30-39. (In Russ.)].
 - Jeiziner C, Allemann SS, Hersberger KE, et al. Is Pharmacogenetic Panel Testing Applicable to Low-Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis? - A Case Report. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022 May 9;15:465-475. doi: 10.2147/PGPM.S354011.
 - Девальд И. В. Ревматоидный артрит: стратегия персонификации терапии метотрексатом на основе клинико-фармакогенетических маркеров: дис. д-ра мед. наук: 14.00.06 / Девальд Инесса Валерьевна. - Москва: 2025. 250 с. - URL: https://rheumatolog.su/media/media/2024/07/01/polnyj_tekst_dissertatsii.pdf (дата обращения: 11.02.2026). [Dewald I. V. Rheumatoid arthritis: a strategy for personalizing methotrexate therapy based on clinical and pharmacogenetic markers: Dis. of Doctor of Medicine: 14.00.06 / Dewald Inessa Valerievna. - Moscow: 2025. 250 p.].
 - Патент РФ для программы ЭВМ No RU 2024690733 /03.12.24. Девальд ИВ, Ли́ла АМ, Мысливцова КЮ. Прогноз побочных действий метотрексата при ревматоидном артрите по результатам генотипирования пациента [Russian Federation Patent for Computer Program No. RU 2024690733 / 03.12.24. Dewald IV, Lila AM, Myslivtsova KY. Prediction of Side Effects of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Based on Patient Genotyping Results. (In Russ.)]. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=76407070>. Ссылка активна на 28.01.2025.
 - Сычев Д.А. Прикладная фармакогенетика: Монография. - М., Тверь: ООО "Издательство "Триада"; 2021. 496 с. ISBN: 978-5-94789-982-5 EDN: PXWCTD [Sychev D.A. Applied Pharmacogenetics: Monograph. - M., Tver: ООО "Izdatelstvo" Triada "; 2021. 496 p. ISBN: 978-5-94789-982-5 EDN: PXWCTD].
 - Ходус ЕА, Девальд ИВ, Мысливцова КЮ, Игнатова ГЛ. Клинико-лабораторные маркеры эффективности метотрексата при ревматоидном артрите. *Непрерывное медицинское образование и наука.* 2024;19(2):10-7 [Khodus EA, Dewald IV, Myslivtsova KYu, Ignatova GL. Clinical and laboratory markers of the effectiveness of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Continuous medical education and science.* 2024;19(2):10-7 (In Russ.)] DOI: 10.24412/2412-5741-2024-2-10-17 EDN: NSFNMH.
 - Девальд И.В., Ходус Е.А., Мысливцова К.Ю., и др. Влияние полиморфизмов генов АТ1С, АДА, ІТРА, АМРD1 на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2024;(1):4-13. doi: 10.37489/2588-0527-2024-1-4-13. EDN: KCZHLK [Devald I.V., Khodus E.A., Myslivtsova K.Yu., et al. Effect of АТ1С, АДА, ІТРА, and АМРD1 gene polymorphisms on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2024;(1):4-13. (In Russ.)].
 - Девальд И.В., Ходус Е.А., Мысливцова К.Ю., Игнатова Г.Л. Мультифакторное влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на эффективность и токсичность метотрексата при

ревматоидном артрите. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2022;(4):46-55 [Devald I.V., Khodus E.A., Mislivtsova K.Yu., Ignatova G.L. Multifactorial influence of polymorphisms of folate cycle genes on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Yuzhno-Uralskii meditsinskii zhurnal*. 2022;(4):46-55 (In Russ.)]. EDN: TVFGTV.

17. Девальд И.В., Ходус Е.А., Мысливцова К.Ю., и др. Полиморфизмы генов метаболизма мето-

трексата – как предикторы его гепатотоксичности при ревматоидном артрите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):106-111. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-106-111 [Devald I.V., Khodus E.A., Mislivtsova K.Yu., et al. Polymorphisms of methotrexate metabolism genes – as predictors of its hepatotoxicity in rheumatoid arthritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):106-111. (In Russ.)].



Фармакогенетические характеристики назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Анфиногорова Н. Д.

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Целью исследования было сравнить фармакогенетические (ФГ) характеристики назначаемой и принимаемой фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материалы и методы. Из доступных электронных медицинских документов (n=8791) пациентов с ССЗ отобрано 813 записей, используя метод вероятностной кластерной выборки. Сформированная база данных содержала информацию о возрасте, поле, кодах МКБ-10, назначаемой и принимаемой фармакотерапии, международных непатентованных наименованиях (МНН) и фармакогенах, соответствующих каждому случаю фармакотерапии. ФГ препараты и фармакогены определяли, используя базу данных ClinPGx.org.

Результаты. Возраст пациентов составил 62 года (МКР 56–68 лет); 70,2 % мужчины. Список назначаемых препаратов включал 347 МНН; список принимаемых — 253 МНН; оба списка содержали 435 МНН, свидетельствуя о рассогласовании между списками. Количество МНН на один электронный документ варьировало от 1 до 23 (6, МКР: 3–9; n=385) в случае принимаемых и от 1 до 20 (6, МКР: 4–9; n=724) в случае назначаемых препаратов, $p > 0,05$. На уровне когорты идентифицировано 1120 фармакогенов. Количество фармакогенов на одно МНН не различалось между списками (1, МКР 0–7), однако были выявлены различия в частоте встречаемости индивидуальных фармакогенов. В число пяти наиболее распространенных фармакогенов, преобладавших в списке назначаемых препаратов, вошли *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, *SCAP* ($p < 0,05$). В списке принимаемых препаратов такими фармакогенами оказались *ABCBI*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, *ADD1* ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о рассогласовании ФГ характеристик назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с ССЗ. Лекарственно-генные взаимодействия могут оказывать влияние на приверженность терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; фармакогенетика; фармакогены; фармакогенетические лекарственные препараты; полипрагмазия; медицинские информационные системы; электронные медицинские карты; приверженность

Для цитирования: Анфиногорова Н. Д. Фармакогенетические характеристики назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):47–58. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0006>. EDN: EEXLOE.

Поступила: 06.04.2026. В доработанном виде: 15.05.2026. Принята к печати: 25.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Pharmacogenetic characteristics of prescribed versus taken drug therapy in cardiovascular patients

Nina D. Anfinogenova

Cardiology Research Institute, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Objective. The study aimed to assess pharmacogenetic characteristics of prescribed versus taken pharmacotherapy in patients with cardiovascular diseases (CVD).

Materials and methods. A total of 813 electronic health records (EHRs) were selected from available electronic medical documents (n=8791) of CVD patients, using probability cluster sampling method. Unstructured text from the EHRs (n=813)

was used to create a database characterizing gender, age, ICD-10 codes, prescribed and taken pharmacotherapy, international nonproprietary names (INNs), and pharmacogenes corresponding to each case of pharmacotherapy. Pharmacogenetic drugs and associated pharmacogenes were identified using database ClinPGx.org.

Results. Patients aged 62 years (IQR 56–68 years); 70.2 % men. The list of prescribed drugs comprised 347 INNs; the list of taken drugs comprised 253 INNs; both lists comprised 435 INNs, suggesting a mismatch between the lists. Numbers of INNs per document ranged from 1 to 23 for taken drugs (Me=6, IQR 3–9; n=385) and from 1 to 20 for prescribed drugs (Me=6, IQR 4–9; n=724), $p > 0.05$. The study identified 1120 pharmacogenes. Number of associated pharmacogenes per INN did not significantly differ between the lists of prescribed and taken drugs (1, IQR 0–7). However, the differences were found between the incidence rates of individual pharmacogenes. Pharmacogenes *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, and *SCAP* were significantly more often associated with prescribed drugs ($p < 0.05$); *ABCB1*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, and *ADD1* were significantly more often associated with taken drugs ($p < 0.05$).

Conclusion. The study demonstrated a mismatch between the pharmacogenetic profiles of prescribed versus taken pharmacotherapy in CVD. Drug-gene interactions may affect treatment adherence.

Keywords: cardiovascular diseases; pharmacogenetics; pharmacogenes; pharmacogenetic drugs; polypharmacy; health information systems; electronic health records; medication adherence

For citation: Anfinogenova ND. Pharmacogenetic characteristics of prescribed versus taken drug therapy in cardiovascular patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):47–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0006>. EDN: EEXLOE.

Received: 06.04.2026. Revision received: 15.05.2026. Accepted: 25.05.2026. Published: 30.05.2026.

Введение / Introduction

Приверженность терапии является одним из ключевых ориентиров в концепции развития пациентоориентированной медицины и фармации в Российской Федерации (РФ) [1]. Приверженность терапии играет важную роль в поддержании высокого качества жизни пациентов и снижении риска госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2]. Клинически-значимые полиморфизмы генов, продукты которых влияют на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и токсичность лекарственных препаратов, могут повышать риск нежелательных межлекарственных и лекарственно-генных взаимодействий, особенно при наличии мультиморбидности и полипрагмазии [3–6]. Современные методы фармакогенетического тестирования способствуют повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [7–9]. Фармакогенетическое тестирование позволяет прогнозировать реакцию на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [10], статины [11], сартаны [12], бета-блокаторы [13], антидиабетические препараты [14], нестероидные противовоспалительные [15] и другие группы лекарственных препаратов. Фармакогенетические исследования представляют собой междисциплинарное направление, позволяющее интегрировать различные подходы к развитию пациентоориентированной медицины и фармации.

Вместе с тем, в России отсутствуют официальные рекомендации относительно фармакогенетического тестирования. Как на национальном уровне, так и в регионах не внедрены фармакогенетические панели. Разработка и внедрение фармакогенетических панелей осложняются обширной географией

и значительным этническим разнообразием населения, проживающего в РФ. При этом важно учитывать региональные особенности использования фармакогенетических препаратов, поскольку имеются сообщения о значительных географических и этнических различиях в эффективности и безопасности их применения [16, 17].

Ранее нами была показана высокая частота использования фармакогенетических лекарственных препаратов в выборке населения, сформированной с помощью SMS-приглашений. Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между фармакогенетической нагрузкой и профилем нежелательных лекарственных реакций среди респондентов, принимающих фармакотерапию [18]. В другом исследовании было обнаружено значительное рассогласование списков назначаемых и принимаемых лекарственных препаратов в когорте пациентов с ССЗ старшей возрастной группы, что было интерпретировано как маркер низкой приверженности терапии [19]. В качестве факторов, объясняющих наблюдаемое рассогласование между списками назначаемой и принимаемой фармакотерапии, было предложено считать высокую частоту серьёзных межлекарственных взаимодействий, а также потенциально высокую фармакогенетическую нагрузку [19]. Таким образом, предметом фармакогенетических исследований могут быть как генетические и фенотипические особенности пациентов [3–6], так и фармакогенетические профили используемых лекарственных препаратов и их комбинаций [18].

В доступной отечественной и зарубежной литературе не представлены работы, дающие сравнительную оценку фармакогенетических характеристик назначаемых и принимаемых лекарственных препаратов среди пациентов кардиологического профиля

на когортном уровне. Подобное исследование могло бы стать дополнительным источником данных реальной практики о фармакогенах, наиболее активно участвующих в «отрицательном естественном отборе» лекарственных препаратов, то есть влияющих на то, какие лекарственные препараты будут элиминироваться из пула назначаемых лекарств из-за своих фармакогенетических особенностей.

Целью данного исследования (Objective) было дать сравнительную оценку фармакогенетических характеристик назначаемой и принимаемой

фармакотерапии у пациентов с ССЗ, используя электронные медицинские карты, хранящиеся в региональной медицинской информационной системе.

Материалы и методы / Materials and methods

Наблюдательное поперечное исследование проводили в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения, в котором выполнялась работа (протокол №230 от 28/06/2022).

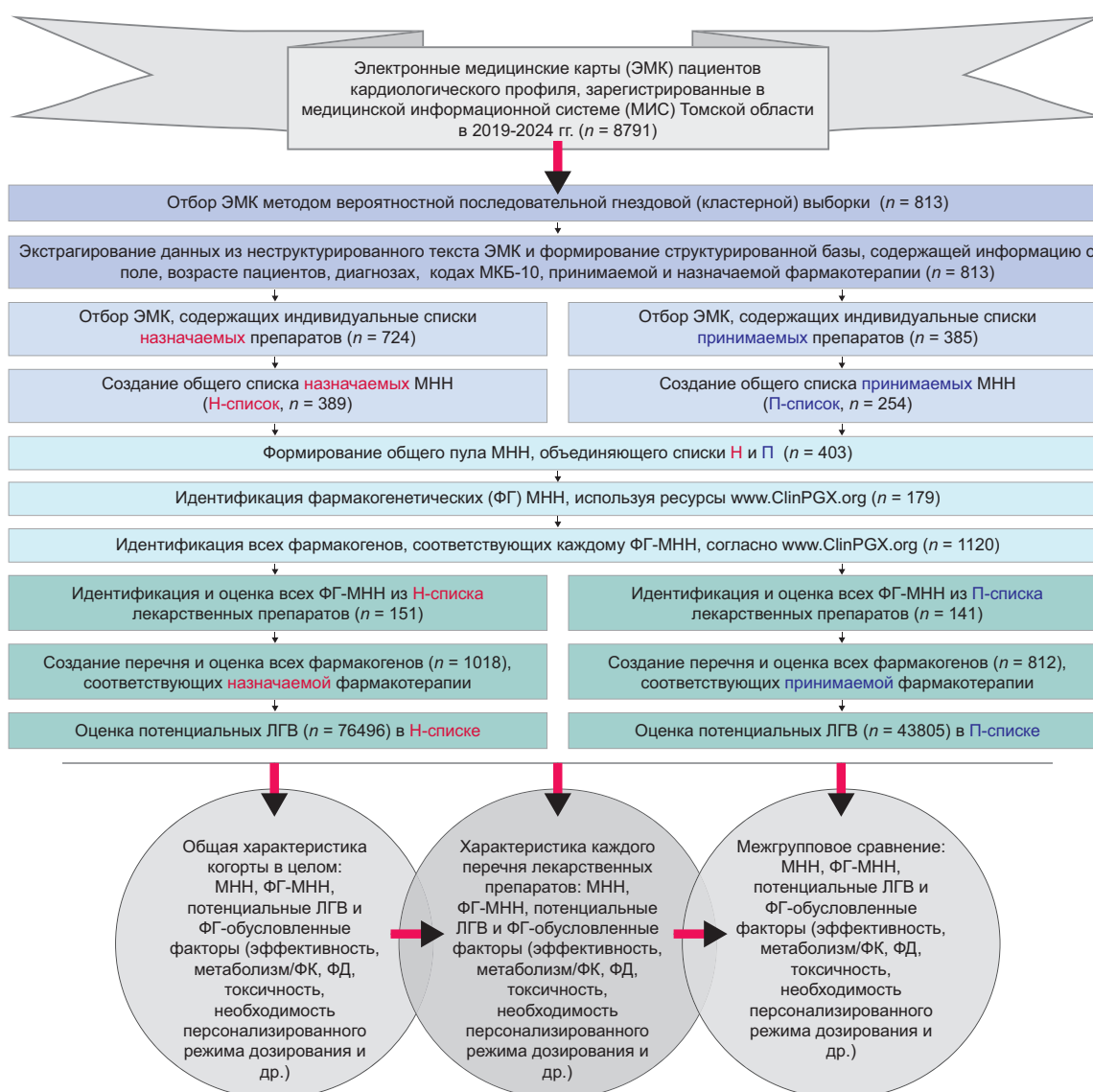


Рис. 1. Схема дизайна исследования

Fig. 1. Study flow chart

Примечания: ЭМК — электронные медицинские карты; МНН — международные непатентованные наименования; ЛГВ — лекарственно-генные взаимодействия; ФГ — фармакогенетический; Н-список — список назначаемых препаратов; П-список — список принимаемых препаратов; ФД — фармакодинамика; ФК — фармакокинетика

Notes: EHRs — electronic health records; INN — international non-proprietary names; DGI — drug-gene interactions; PGx — pharmacogenetic; P-list — list of prescribed drugs; T-list — list of taken drugs; PD — pharmacodynamics; PK — pharmacokinetics

Объектом исследования были электронные медицинские документы пациентов, имеющих подтверждённый диагноз ССЗ, возраст 18 лет и старше. В электронных медицинских картах пациентов, включённых в исследование, были задокументированы визиты с января 2019 года по декабрь 2024 года. Из доступных электронных медицинских документов ($n=8791$) было отобрано 813 записей для анализа, используя метод вероятностной кластерной выборки. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Оценка фармакотерапии. Для оценки паттернов фармакотерапии на уровне всей когорты были сформированы два списка международных непатентованных наименований (МНН), соответствующих лекарственным препаратам: список назначаемых МНН (Н-список) и список принимаемых МНН (П-список). База данных ClinPGx (прежнее название — PharmGKB) (<https://www.clinpgx.org/>) была использована как основной источник информации, позволяющей идентифицировать фармакогенетические лекарственные препараты, а также фармакогены, ассоциированные с их применением. Выявление фармакогенов, чьи клинически значимые полиморфные варианты могут потребовать коррекции дозы и/или повлиять на эффективность, метаболизм/фармакокинетику, токсичность, фармакодинамику лекарственного препарата, также проводили, используя базу данных ClinPGx. Указанные свойства были определены для каждого фармакогена.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10. Рисунки созданы, используя программы STATISTICA 10, Microsoft Excel 2010 и Adobe Illustrator. Для проверки нормальности распределения переменных использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде процентов, абсолютных чисел, вероятностей, а также медианы и межквартильного размаха (МКР), где это уместно. Данные на рис. 2 и 3 для наглядности представлены в нормализованном виде в связи с тем, что число идентифицированных МНН и фармакогенов закономерно различалось между списками. Для оценки значимости различий между переменными с ненормальным распределением применяли непараметрический метод — U-тест Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат с использованием таблиц сопряжённости 2×2 . Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Характеристика выборки. Из 813 электронных медицинских карт, включённых в исследование,

70,2 % документов принадлежали мужчинам, а 29,8 % — женщинам. Медианный возраст пациентов составил 62 года (МКР: 56–68 лет). Наиболее распространёнными кодами МКБ были I20.8 ($n=126$), I11.9 ($n=107$), I25.2 ($n=64$), I25.8 ($n=59$), I67.8 ($n=36$). Всего электронные медицинские документы содержали информацию о 220 кодах МКБ-10. Большинство электронных медицинских карт ($n=724$, 89,1 %) содержали информацию о назначенных лекарственных препаратах. Менее половины электронных медицинских карт ($n=401$, 47,4 %) содержали подробную информацию о принимаемой фармакотерапии. В Н-список вошло 347 МНН; в П-список — 253 МНН; в оба списка вошло 435 МНН, что указывает на существенное несоответствие между списками.

Паттерны фармакотерапии. В электронных медицинских картах с документированной фармакотерапией количество принимаемых и назначаемых МНН варьировало от 1 до 23 (6, МКР: 3–9; $n=385$) и от 1 до 20 (6, МКР: 4–9; $n=724$) в пересчёте на один документ, соответственно, $p > 0,05$. Пятью наиболее часто назначаемыми МНН были (в порядке убывания) ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, бисопролол, торасемид и омепразол. Пятью наиболее часто принимаемыми МНН были (в порядке убывания) бисопролол, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, омепразол и торасемид.

Пятью наиболее распространёнными препаратами, чья частота встречаемости в списке назначаемых препаратов значительно превышала таковую по сравнению со списком принимаемых препаратов, были нитроглицерин, каптоприл, дапаглифлозин, триметазидин и моксонидин ($p < 0,05$). Пятью наиболее распространёнными препаратами, чья частота встречаемости в списке принимаемых лекарств была значимо выше, чем в списке назначенных препаратов, были спиронолактон, метформин, лозартан, дигоксин и эналаприл ($p < 0,05$) (рис. 2). Показатели полипрагмазии существенно не различались между списками назначаемых и принимаемых препаратов. При этом сравнительный анализ списков препаратов, принимаемых мужчинами и женщинами, показал, что частота большой полипрагмазии (приём 5 и более препаратов) у мужчин значительно превышала соответствующий показатель у женщин ($p < 0,05$).

Фармакогенетическая характеристика терапии. На уровне когорты идентифицировано 179 фармакогенетических лекарственных препаратов ($n=151$ в Н-списке; $n=141$ в П-списке), ассоциированных с 1120 фармакогенами ($n=1018$ в Н-списке; $n=812$ в П-списке), вовлечёнными в 120390 лекарственно-генных взаимодействий ($n=76496$ в Н-списке; $n=43805$ в П-списке) (рис. 1).

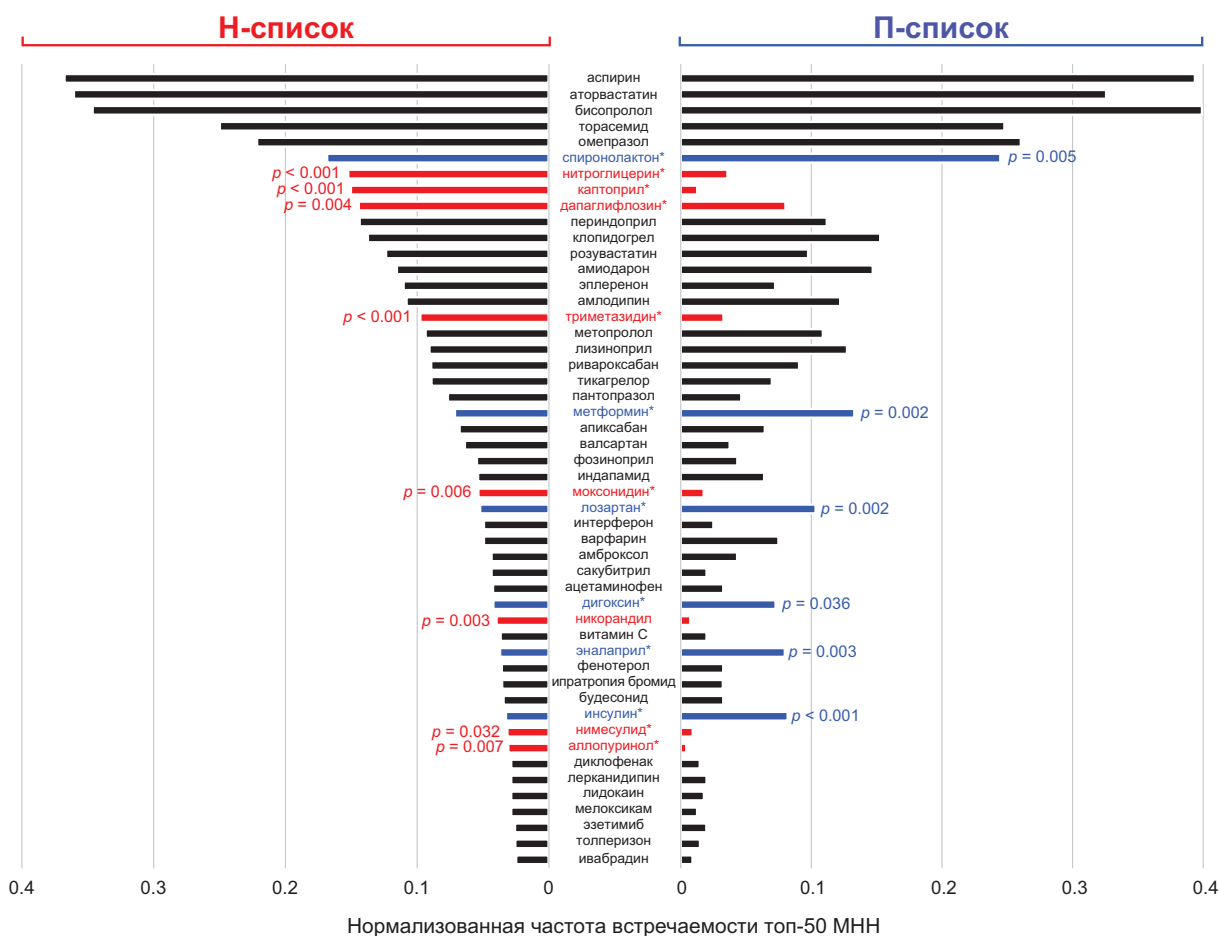


Рис. 2. Топ-50 наиболее часто назначаемых и принимаемых лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Звёздочками отмечены значимые различия в нормализованных частотах отдельных МНН (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Fig. 2. Top-50 most common prescribed and taken drugs in cardiovascular patients

Asterisks indicate significant differences in normalized frequencies of individual INN (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Примечания: Н-список — список назначаемых препаратов; П-список — список принимаемых препаратов

Notes: P-list — list of prescribed drugs; T-list — list of taken drugs

Медианное количество фармакогенов на одно МНН не различалось между списками (1, МКР: 0–7, $p > 0,05$); абсолютное количество фармакогенов варьировало от 0 до 139 на одно МНН.

Пятью наиболее распространёнными фармакогенами были *CYP3A5*, *ACE*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *CYP2C19* (в порядке убывания) в Н-списке и *ABCB1*, *ACE*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2D6* (в порядке убывания) в П-списке (рис. 3).

В общей сложности 31 фармакоген был значимо чаще ассоциирован с Н-списком ($p < 0,05$), и 171 фармакоген был значимо чаще ассоциирован с П-списком ($p < 0,05$). Среди топ-100 наиболее распространённых фармакогенов, лекарственно-генные взаимодействия с участием генов *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, *SCAP* статистически значимо чаще встречались в Н-списке по сравнению

с П-списком ($p < 0,05$). Лекарственно-генные взаимодействия с участием генов *ABCB1*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, *ADD1*, *ADRB2* значимо чаще встречались в П-списке по сравнению с Н-списком ($p < 0,05$) (рис. 3).

Пять наиболее распространённых суперсемейств генов полностью совпали между списками (*CYP*, *UGT*, *ABCB*, *SLC*, *HTR*).

Учитывая обнаруженные различия в частоте встречаемости ряда фармакогенов между списками, было проведено сравнение свойств этих групп фармакогенов по следующим пяти характеристикам: (1) необходимость коррекции дозы лекарственного препарата; способность фармакогена влиять на (2) эффективность, (3) метаболизм/фармакокинетику, (4) токсичность и (5) фармакодинамику лекарственного препарата. Оказалось, что по всем этим

свойствам, за исключением влияния на фармакодинамику, группа фармакогенов, которые значимо чаще были ассоциированы с Н-списком, превосходила группу фармакогенов, преобладавших в П-списке (рис. 4).

Обсуждение / Discussion

На популяционном уровне известны тысячи фармакогенов, влияющих на эффекты фармакотерапии [20]. Исследование результатов онлайн-опроса более двух тысяч респондентов — жителей РФ — с использованием базы данных ClinPGx позволило идентифицировать 839 фармакогенов, участвующих в ответах на лекарственную терапию на популяционном уровне в ряде российских регионов [18]. Несмотря на то, что примерная частота встречаемости наиболее распространённых клинически значимых полиморфизмов различных фармакогенов в популяции известна, остаются недостаточно изученными процессы, влияющие на приверженность терапии с точки зрения фармакогенетики.

В данном исследовании была впервые проведена сравнительная оценка фармакогенетических характеристик фармакотерапии, исходя из анализа двух списков лекарственных препаратов (назначаемых и принимаемых) в когорте пациентов кардиологического профиля. Распространённость использования фармакогенетических лекарственных препаратов достигла 95 и 99 %, соответственно, в случае назначаемых и принимаемых препаратов. Всего в нашем исследовании было идентифицировано 1120 фармакогенов, ассоциированных с фармакотерапией на уровне когорты пациентов кардиологического профиля вне зависимости от того, оценивали ли мы списки назначений или списки принимаемых лекарственных средств. При этом 811 фармакогенов вовлекались в эффекты принимаемой терапии, а 1007 фармакогенов соответствовали профилю назначаемой терапии. Нами были впервые охарактеризованы различия в фармакогенетических характеристиках назначаемой и принимаемой фармакотерапии; проведено сравнение частот конкретных лекарственно-генных взаимодействий, выявленных при сравнении данных из списков назначаемых и принимаемых препаратов.

Исследование фармакогенетических характеристик лекарственной терапии у пациентов кардиологического профиля является актуальной задачей, так как ССЗ остаются распространённой хронической неинфекционной патологией [21], от которой страдает более полумиллиарда человек во всём мире и которая является причиной большинства смертельных исходов от хронических неинфекционных заболеваний [22]. Согласно литературным данным, медикаментозная терапия ССЗ нередко ассоциирована с клинически значимыми

лекарственно-генными взаимодействиями. Лекарственно-генные взаимодействия могут приводить к опасному для жизни ангионевротическому отёку при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [23]. Сухой кашель, связанный с приёмом эналаприла, обусловлен генетическими особенностями пациентов [24]. Клинически значимые полиморфные варианты гена *CYP2C9* у пациентов с гипертонией влияют на антигипертензивный и гипоурикемический эффекты лозартана [25]. Лекарственно-генные взаимодействия могут также приводить к умеренным и слабым нежелательным лекарственным реакциям, которые, тем не менее, способны оказать влияние на приверженность терапии.

Наши данные согласуются с результатами других исследователей, показавших, что почти 80 % пациентов, получающих фармакотерапию, подвергаются воздействию фармакогенетических лекарственных препаратов, эффекты которых зависят от генетических вариантов, указанных как в руководстве по фармакогенетике, так и в научной литературе [3–6].

Интересно, что в нашем исследовании пять наиболее распространённых суперсемейств генов полностью совпали между списками, включив такие суперсемейства, как *CYP*, *UGT*, *ABCB*, *SLC* и *HTR*. Наиболее распространёнными фармакогенами оказались *CYP3A5*, *ACE*, *CYP2D6*, *ABCB1* и *CYP2C19* (в порядке убывания) в списке назначаемых препаратов и те же гены, но в другой последовательности — *ABCB1*, *ACE*, *CYP3A5*, *CYP2C19* и *CYP2D6* (в порядке убывания) — в списке принимаемых препаратов. Полученные данные показали весьма значительное сходство с результатами исследования фармакогенетических характеристик лекарственной терапии у случайных респондентов в выборке населения на популяционном уровне [18]. При этом ген *CYP2C19* чаще вовлекается в фармакотерапию в общей выборке населения вне зависимости от природы заболеваний, в то время как ген *CYP2D6* играет относительно большую роль среди пациентов именно кардиологического профиля.

Встречаемость отдельных фармакогенов значительно различалась между списками. Так, группа из 31 фармакогенов значимо чаще была ассоциирована со списком назначаемой фармакотерапии, в то время как группа, включающая 171 фармакоген, значимо чаще была ассоциирована со списком принимаемой фармакотерапии. В пределах первой сотни наиболее распространённых фармакогенов (рис. 3) такими фармакогенами оказались *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, *SCAP* (статистически значимо чаще встречались в Н-списке) и *ABCB1*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, *ADD1*, *ADRB2* (статистически значимо чаще встречались в П-списке).

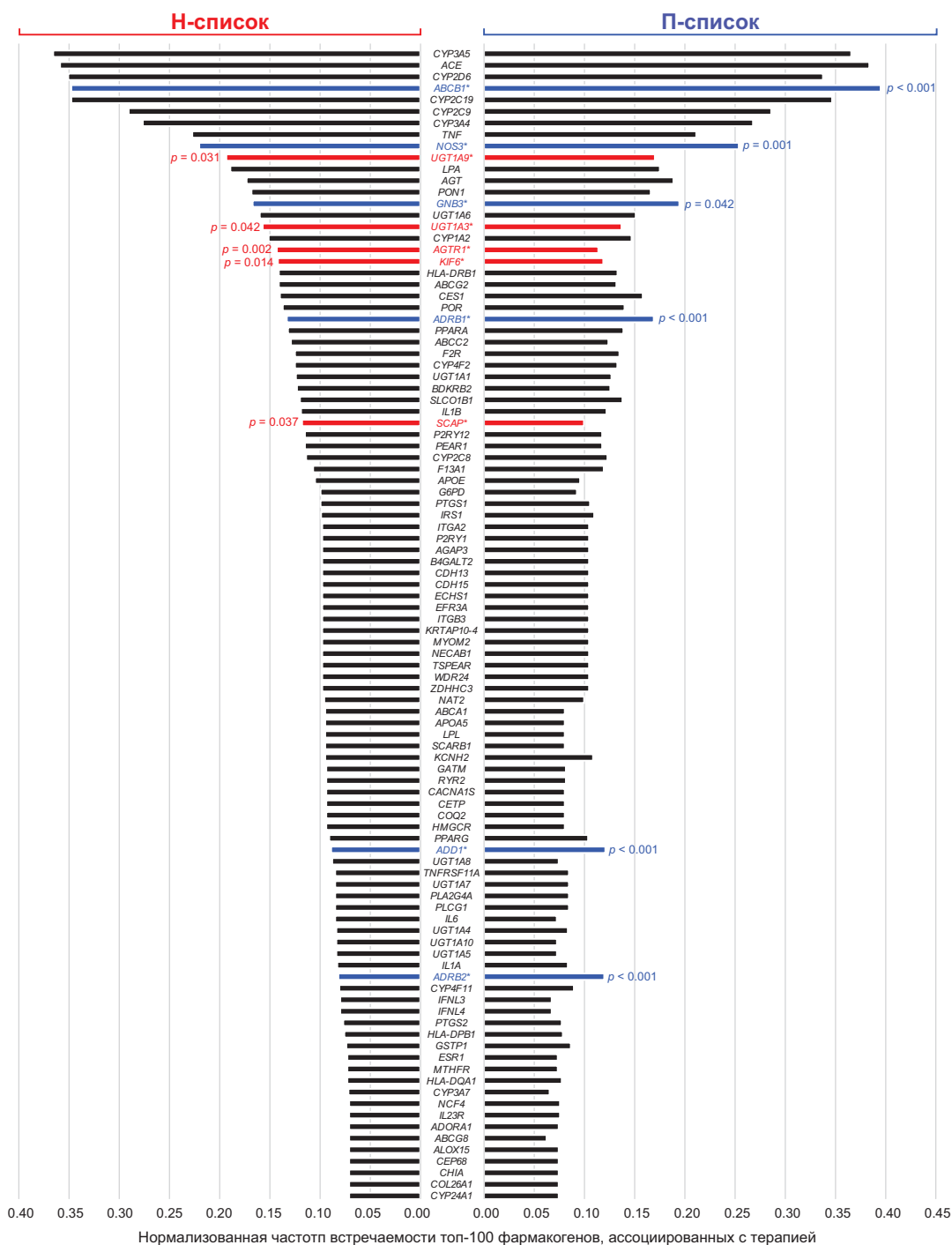


Рис. 3. Топ-100 наиболее часто встречающихся фармакогенов, ассоциированных с назначаемыми (слева) и принимаемыми (справа) лекарственными препаратами, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Звёздочками отмечены статистически значимые различия в нормализованных частотах встречаемости фармакогенов (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Fig. 3. Top-100 most common pharmacogenes associated with prescribed (left) and taken (right) drugs in cardiovascular patients

Asterisks indicate significant differences in normalized frequencies of individual pharmacogenes (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Примечания: Н-список — список назначаемых лекарственных препаратов; П-список — список принимаемых лекарственных препаратов

Notes: P-list — list of prescribed drugs; T-list — list of taken drugs

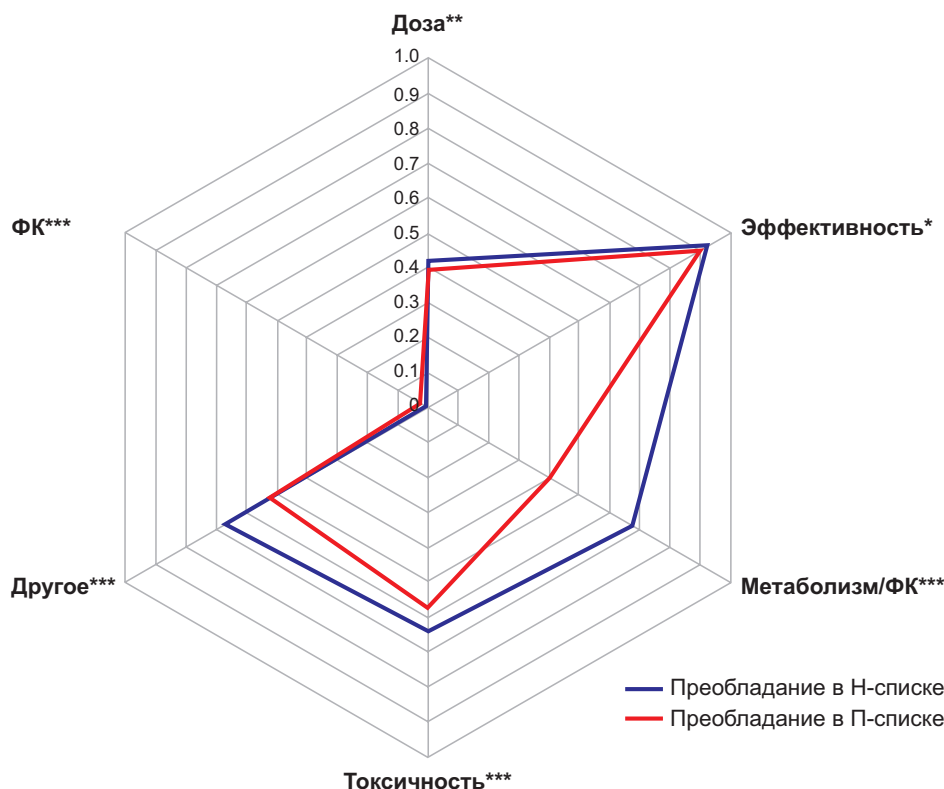


Рис. 4. Сравнительная характеристика фармакогенов, чьи клинически значимые варианты могут потребовать коррекцию дозы (ось «Доза») и/или повлиять на эффективность (ось «Эффективность»), метаболизм/фармакокинетику (ось «Метаболизм/ФК»), токсичность (ось «Токсичность»), фармакодинамику (ось «ФД») лекарственного препарата

Данные представлены по фармакогенам, которые статистически значимо чаще встречались или в списке назначаемых (Н-список, синяя линия), или в списке принимаемых лекарственных препаратов (П-список, красная линия). Звёздочками отмечены статистически значимые различия между изучаемыми группами фармакогенов (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)

Fig. 4. Comparative characteristics of pharmacogenes whose actionable variants could potentially require dose adjustment (axis 'Dose') and/or affect efficacy (axis 'Efficacy'), metabolism/pharmacokinetics (axis 'Metabolism/PK'), toxicity (axis 'Toxicity'), and pharmacodynamics (axis 'PD')

The data are presented for pharmacogenes that were statistically significantly more common either in the list of prescribed drugs (P-list, blue line) or in the list of taken drugs (T-list, red line). Asterisks indicate significant differences between study groups of pharmacogenes (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Учитывая обнаружение значимых различий в частоте встречаемости фармакогенов между пулами назначаемых и принимаемых препаратов, было проведено сравнение свойств этих фармакогенов, в частности, было проведено сравнение по таким характеристикам, как необходимость коррекции дозы и/или влияние на эффективность, метаболизм/фармакокинетику, токсичность, фармакодинамику лекарственного препарата. Оказалось, что по всем этим свойствам, за исключением влияния на фармакодинамику, группа фармакогенов, статистически значимо чаще ассоциированных с Н-списком, превзошла группу фармакогенов, преобладавших в П-списке (рис. 4). Это может свидетельствовать о том, что в основе «отрицательного естественного отбора» лекарственных препаратов, как

одной из причин низкой приверженности, могут лежать свойства нескольких десятков фармакогенов. Ещё более многочисленная группа фармакогенов ($n=171$) чаще ассоциировалась с пулом принимаемых препаратов, определяя, таким образом, фармакотерапию с более благоприятным, с точки зрения приверженности, профилем.

Предложенная концепция «отрицательного естественного отбора» лекарственных препаратов, как причины низкой приверженности, является, насколько можно судить по доступной литературе, новой. Основной движущей силой отбора в этой концепции выступают лекарственно-генные взаимодействия, вовлекающие, по всей видимости, десятки фармакогенов. Будущие исследования могут быть посвящены математическому моделированию

динамики выбывания лекарственных препаратов из процесса приёма пациентами на популяционном уровне, то есть моделированию трансформации списка назначаемых препаратов в список принимаемых препаратов с учётом фармакогенетических характеристик назначаемой и принимаемой терапии. Перспективным направлением может стать построение математических моделей по типу модели Лотки-Вольтерры, которые в настоящее время используют для исследования динамики развития резистентности к лекарственным агентам [26–28]. Выявление фармакогенетических механизмов низкой приверженности в рамках концепции «отрицательного естественного отбора» лекарственных препаратов может внести вклад в развитие персонализированной и пациентоориентированной медицины и фармации. И хотя предложенная выше интерпретация является гипотетической, полученные результаты способствуют преемственности между эпидемиологическими исследованиями и программами, ориентированными на улучшение здоровья населения [29].

Фармакогенетическое тестирование по-прежнему редко применяется в рутинной клинической практике не только в нашем регионе и нашей стране, но и за рубежом [30]. Разработанные за рубежом руководства по фармакогенетическим исследованиям (DPWG, CPIC, CPNDS, RNPGr) [3–6] вносят вклад в решение проблем, связанных с носительством клинически значимых полиморфизмов, влияющих на реакцию организма на фармакогенетические лекарственные препараты. Возможные источники финансирования фармакогенетического тестирования различных групп населения остаются предметом дискуссий. Успешная разработка и внедрение фармакогенетических панелей требует усилий всех заинтересованных сторон, включая пациентов, медицинских работников и регулирующие органы, для обеспечения оптимального баланса между результатами лечения и финансовыми затратами [30]. Глубокое понимание географических и этнических аспектов генетических профилей населения, проживающего в различных регионах страны, необходимо для разработки эффективных фармакогенетических панелей [16, 17, 31]. В различных регионах РФ целесообразно использовать фармакогенетические панели, учитывающие этническое разнообразие населения. Также следует осуществлять мониторинг фармакогенетических особенностей используемой терапии, обновляя данные, по крайней мере, раз в пять лет с учётом накопления новых знаний.

Для лиц, склонных к нежелательным лекарственным реакциям, следует применять персонализированный подход при назначении лекарственных

препаратов. Такие подходы, как титрование дозы препарата, тщательный сбор лекарственного анамнеза, определение концентрации лекарственных препаратов в крови и внедрение протоколов отмены, могут улучшить приверженность лечению и повысить безопасность применения лекарственных средств [32].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, мы сравнивали фармакогенетическую нагрузку между случаями назначаемой и принимаемой фармакотерапии, задокументированными в электронных медицинских картах. Однако некоторые пациенты могли заниматься самолечением, используя безрецептурные препараты, пищевые добавки и лекарственные препараты растительного происхождения, не сообщая об этом своему лечащему врачу, поэтому масштабы проблемы низкой приверженности и нерациональной фармакотерапии могут быть недооценены. Во-вторых, фармакогенетические препараты были идентифицированы на основе аннотаций базы данных ClinPGx, без сопоставления полученных данных с генотипами пациентов. Однако такое сопоставление не вошло в цели данной работы и может стать предметом будущих исследований, посвящённых разработке и верификации фармакогенетических панелей.

Заключение / Conclusion

Данные, полученные в этом наблюдательном поперечном исследовании с использованием электронных медицинских карт, свидетельствуют о рассогласовании фармакогенетических профилей назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с ССЗ. Определены фармакогенетические особенности профилей назначаемой и принимаемой фармакотерапии. Некоторые лекарственно-генные взаимодействия могут лежать в основе «отрицательного естественного отбора» назначаемых лекарственных препаратов, влияя на приверженность терапии на уровне когорты. Приведение в соответствие фармакогенетических характеристик терапии и генетических особенностей пациента может повысить безопасность терапии и улучшить приверженность лечению. Полученные результаты указывают на востребованность разработки системы поддержки принятия врачебных решений, направленной на более безопасное и эффективное персонализированное назначение фармакотерапии, особенно в случаях мультиморбидности, когда взаимодействие врачей, специализирующихся в области разных медицинских дисциплин, ограничено. Представленные в статье данные призывают медицинское сообщество к разработке фармакогенетических панелей и национальных рекомендаций по проведению фармакогенетического тестирования у пациентов с ССЗ и мультиморбидностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анфиногенова Нина Джоновна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

e-mail: cardio.intl@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1106-0730

РИНЦ SPIN-код: 6784-5440

Литература / References

1. Хохлов А.Л., Сычёв Д.А. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):1-4. doi: 10.37489/2949-1924-0001. [Khokhlov A.L., Sychev D.A. The concept of patient-oriented medicine and pharmacy. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):1-4. (In Russ.)].
2. Tarekegn GY, Dagnev FN, Moges TA, et al. Medication non-adherence and its predictors among chronic heart failure patients in Northwest Amhara region. *Sci Rep*. 2025;15(1):19968. doi: 10.1038/s41598-025-03748-4.
3. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Guidelines. <https://cpicpgx.org/guidelines> (07.04.2026).
4. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(4):508-517. doi: 10.1038/s41431-019-0540-0.
5. Tanoshima R, Khan A, Biala AK, et al. Analysis of Adverse Drug Reactions-Nationwide Active Surveillance Network: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Database. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(3):356-363. doi: 10.1002/jcph.1336.
6. Brunette CA, Vassy JL. The role of SLCO1B1 genotyping in lowering cardiovascular risk. *Pharmacogenomics*. 2021;22(11):649-656. doi: 10.2217/pgs-2021-0075.
7. Sychev DA, Buianova AA, Abdullaev SP, et al. Exome-wide association study of bleeding events

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Financing

This work was not supported by sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Nina D. Anfinogenova — Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist of Ambulatory Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

e-mail: cardio.intl@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1106-0730

RSCI SPIN-code: 6784-5440

in patients receiving direct oral anticoagulants. *Sci Prog*. 2025;108(4):368504251398881. doi: 10.1177/00368504251398881.

8. Kondrakhin AP, Abdullaev SP, Sychev IV, et al. Impact of Xenobiotic Detoxification Gene Polymorphisms on Steady-State Plasma Concentrations of Apixaban and the Development of Hemorrhagic Complications in Older Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Genes (Basel)*. 2025;16(10):1179. doi: 10.3390/genes16101179.
9. Кантемирова Б.И., Комарова О.В., Романова А.Н. Фармакогенетические особенности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):19-28. doi: 10.37489/2588-0527-2024-2-19-28. [Kantemirova B.I., Komarova O.V., Romanova A.N. Pharmacogenetic features of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2024;(2):19-28. (In Russ.)].
10. Banji D, Banji OJF. Pharmacogenomic insights into angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for personalized hypertension treatment. *J Hypertens*. 2026;44(2):250-262. doi: 10.1097/HJH.0000000000004212.
11. Воробьева Н.А., Комиссарова Д.Д., Воронцова А.С., Пономарева Т.В. Оценка гиполипидемической эффективности аторвастатина у пациентов с мутантными аллелями гена CYP3A4. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):4-12. doi: 10.37489/2588-0527-2025-3-4-12. [Vorobyeva N.A., Komissarova D.D., Vorontsova A.S., Ponomareva T.V. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with CYP3A4 gene

- allele mutation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2025;(3):4-12. (In Russ.).
12. Реброва Е.В., Ших Е.В. Взаимосвязь генетических вариантов CYP2C9 с показателями офисного артериального давления у пациентов, получающих терапию ирбесартаном и валсартаном. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):24-35. doi: 10.37489/2588-0527-2025-1-24-35. [Rebrova E.V., Shikh E.V. Correlation between CYP2C9 polymorphisms and office blood pressure levels in patients treated with irbesartan and valsartan. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2025;(1):24-35. (In Russ.)].
 13. Azizi B, Lanfear DE, Luzum JA. Understanding variation in metoprolol response: CYP2D6, drug interactions, and phenoconversion. *Pharmacogenomics*. 2025;26(15-16):635-647. doi: 10.1080/14622416.2025.2597182.
 14. Badary OA. Pharmacogenomics and COVID-19: clinical implications of human genome interactions with repurposed drugs. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(3):275-284. doi: 10.1038/s41397-021-00209-9.
 15. Муратов К.М., Стук И.В., Лapidус Н.И. Персонализированный подход к фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с учётом фармакогенетических аспектов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):24-32. doi: 10.37489/2588-0527-2021-1-24-32. [Muratov K.M., Stuk I.V., Lapudus N.I. Personalized pharmacotherapy of arterial hypertension patients with musculoskeletal system diseases based on pharmacogenetic aspects. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2021;(1):24-32. (In Russ.)].
 16. Jia W, Chan JC, Wong TY, Fisher EB. Diabetes in China: epidemiology, pathophysiology and multi-omics. *Nat Metab*. 2025;7(1):16-34. doi: 10.1038/s42255-024-01190-w.
 17. Palma-Martínez MJ, Posadas-García YS, Shaukat A, et al. Evolution, genetic diversity, and health. *Nat Med*. 2025 Mar;31(3):751-761. doi: 10.1038/s41591-025-03558-1.
 18. Anfinogenova ND, Stepanov VA, Kuznetsova AD, et al. Pharmacogenetic Drug Administration and Community Health: A Cross-Sectional Telecommunication-Based Study. *Arch Med Res*. 2025;57(3):103307. doi: 10.1016/j.arcmed.2025.103307.
 19. Anfinogenova ND, Novikova OM, Trubacheva IA, et al. Prescribed Versus Taken Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in Older Cardiovascular Patients during the COVID-19 Pandemic: Observational Cross-Sectional Analytical Study. *J Clin Med*. 2023;12(15):5061. doi: 10.3390/jcm12155061.
 20. Wang LY, YuB, Peng Y, et al. The pharmacogenomic landscape in the Chinese: An analytics of pharmacogenetic variants in 206,640 individuals. *Innovation (Camb)*. 2025;6(2):100773. doi: 10.1016/j.xinn.2024.100773.
 21. Tan SCW, Zheng BB, Tang ML, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and its Risk Factors, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *QJM*. 2025;118(6):411-422. doi: 10.1093/qjmed/hcaf022.
 22. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(22):2167-2243. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.
 23. Sychev IV, Denisenko NP, Kachanova AA, et al. Pharmacogenetic markers of development of angioneurotic edema as a secondary side effect to enalapril in patients with essential arterial hypertension. *Int J Risk Saf Med*. 2024;35(1):37-47. doi: 10.3233/JRS-230006.
 24. Sychev IV, Denisenko NP, Kachanova AA, et al. Pharmacogenetic predictors of development of secondary to enalapril dry cough in hypertensive patients. *Drug Metab Pers Ther*. 2023;38(3):247-254. doi: 10.1515/dmpt-2023-0008.
 25. Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, et al. CYP2C9 gene polymorphisms influence on anti-hypertensive effectiveness and hypouricemic effect of losartan among patients with arterial hypertension: an observational study. *Drug Metab Pers Ther*. 2022;38(2):163-168. doi: 10.1515/dmpt-2022-0115.
 26. Guk J, Bridier-Nahmias A, Magnan M, et al. Modeling the bacterial dynamics in the gut microbiota following an antibiotic-induced perturbation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(7):906-918. doi: 10.1002/psp4.12806.
 27. Belkhir S, Thomas F, Roche B. Darwinian Approaches for Cancer Treatment: Benefits of Mathematical Modeling. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4448. doi: 10.3390/cancers13174448.
 28. Ji J, Wu H, Feng X, et al. Dynamics of Acquired Resistance to Nivolumab Therapies Varies From Administration Strategies. *Clin Ther*. 2021;43(12):2088-2103. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.10.004.
 29. Анфиногенова Я.Д., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Попов С.В. Новые тренды и вызовы популяционной кардиологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(4):24-38. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-24-38. [Anfinogenova Ya.J., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N., et al. Emerging trends

and challenges of population-based cardiology. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(4):24-38. (In Russ.).

30. Inshutiyimana S, Ramadan N, Razzak RA, et al. Pharmacogenomics revolutionizing cardiovascular therapeutics: A narrative review. *Health Sci Rep*. 2024;7(10):e70139. doi: 10.1002/hsr2.70139.
31. Лейнсоо А.Т., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., и др. Распространённость полиморфизмов генов АОХ1 и СYP1A2, ассоциированных с ответом на терапию фавипиравиром при новой коронавирусной инфекции COVID-19, среди этнических групп Северного Кавказа. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):420-430. doi: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-420-430. [Leinsoo A.T., Denisenko N.P., Abdullaev Sh.P., et al. Prevalence of AOX1 and CYP1A2 gene polymorphisms associated with response to favipiravir therapy in novel coronavirus infection COVID-19 among ethnic groups of the North Caucasus. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):420-430. (In Russ.)].
32. Haga SB, Orlando LA. Expanding Family Health History to Include Family Medication History. *J Pers Med*. 2023;13(3):410. doi: 10.3390/jpm13030410.

