

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Обзорная статья | Review



Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций

Д.А. Сычев¹, М.С. Черняева^{2,✉}, О.Д. Остроумова^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Москва, 121359, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Черняева Марина Сергеевна doctor@cherniaeva.ru

РЕЗЮМЕ

Применение лекарственных средств (ЛС) в ряде случаев может быть сопряжено с развитием нежелательных реакций (НР), в том числе лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ), что ведет к повышению уровней заболеваемости, смертности и/или к возникновению симптомов, вынуждающих пациента обратиться за медицинской помощью или приводящих к госпитализации. Причиной развития НР могут быть изменения в генотипе пациента, которые влекут за собой нарушения фармакологического ответа. Цель работы: анализ и систематизация данных литературы о генетических факторах риска, обуславливающих развитие НР или вызывающих ЛИЗ. Показано, что полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС (CYP, UGT, NAT, TPMT, EPHX, GST и др.) или переносчики (транспортеры) ЛС (P-gp, BCRP, MRP, OATP, OCT и др.), может изменять фармакокинетику ЛС, влияя на их активность. Полиморфизм генов *RYR1*, *CACNA1S*, *MT-RNR1*, *VKORC1* и др., кодирующих рецепторы-мишени ЛС, и гена *HLA* лейкоцитарного антигена человека может влиять на фармакодинамику ЛС, модифицируя мишени ЛС или изменяя чувствительность биологических путей к фармакологическим эффектам ЛС. Изменение фармакокинетики и фармакодинамики ЛС могут стать причиной развития ЛИЗ и других НР. Использование фармакогенетических тестов позволит персонализированно подойти к лечению пациента и предпринять превентивные меры для предотвращения или своевременного выявления потенциально возможных НР на фоне проводимой терапии. Перед назначением некоторых ЛС клиницистам целесообразно использовать информацию по их дозированию на основе фармакогенетических тестов, размещенную на официальных сайтах исследовательской сети фармакогеномики (Pharmacogenomics Research Network, PGRN), базы данных по фармакогеномике (Pharmacogenomics Knowledgebase, PharmGKB), а также клинические рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC). Результаты проводимых в настоящее время клинических исследований влияния полиморфизма генов на безопасность ЛС в ближайшем будущем позволят повысить персонализацию выбора фармакотерапии и предотвратить развитие многих НР, в том числе ЛИЗ.

Ключевые слова: нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; факторы риска; лекарственные средства; фармакогенетика; фармакокинетика; фармакодинамика; полиморфизм; консорциум по внедрению клинической фармакогенетики

Для цитирования: Сычев Д.А., Черняева М.С., Остроумова О.Д. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):48–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Genetic Risk Factors for Adverse Drug Reactions

D.A. Sychev¹, M.S. Chernyaeva^{2,✉}, O.D. Ostroumova^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

² Central State Medical Academy,
19, bld. 1A Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 2119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: Marina S. Chernyaeva doctor@chernyaeva.ru

ABSTRACT

The use of medicines may in some cases be associated with the development of drug-induced diseases (DIDs) and other adverse drug reactions (ADRs), which leads to an increase in morbidity/mortality rates, and/or symptoms forcing a patient to seek medical attention or resulting in hospitalisation. ADRs may develop due to changes in a patient's genotype, which entail an inadequate pharmacological response. The aim of the study was to analyse and summarise literature data on genetic risk factors that cause DIDs and other ADRs. It was shown that the polymorphism of genes encoding enzymes of drug metabolism (CYP, UGT, NAT, TPMT, EPHX, GST, etc.) or carriers (transporters) of drugs (P-gp, BCRP, MRP, OATP, OCT, etc.) can change the pharmacokinetics of drugs, affecting their activity. Polymorphism of *RYR1*, *CACNA1S*, *MT-RNR1*, *VKORC1*, and other genes encoding receptors targeted by drugs, and human leukocyte antigen (*HLA*) gene, may affect drug pharmacodynamics by modifying drug targets or changing the sensitivity of biological pathways to pharmacological effects of medicines. Changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics may cause DIDs and other ADRs. The use of pharmacogenetic tests will allow a personalised approach to patients' treatment and prevention or timely detection of potential ADRs during therapy. Before prescribing some medicines, clinicians should use recommendations on their dosing based on pharmacogenetic tests, which are posted on the official websites of Pharmacogenomics Research Network (PGRN), Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), and Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). The results of ongoing clinical studies on the effect of gene polymorphism on drug safety will soon allow for higher personalisation of the choice of pharmacotherapy and prevention of many ADRs, including DIDs.

Key words: adverse drug reactions; drug-induced diseases; risk factors; medicines; pharmacogenetics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; polymorphism; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

For citation: Sychev D.A., Chernyaeva M.S., Ostroumova O.D. Genetic risk factors for adverse drug reactions. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):48–64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Список сокращений / List of abbreviations

ABCB1 (multiple drug resistance gene formerly known as *MDR1* gene) — ген множественной лекарственной устойчивости, ранее известный как ген *MDR1*.

BCRP (breast cancer resistance protein) — белок резистентности рака молочной железы. **CACNA1S** (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S) — субъединица $\alpha 1S$ кальциевого канала с регулируемым напряжением.

CYP (cytochrome P-450) — цитохром P-450.

DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) — дигидропириимидиндегидрогеназа.

EPHX (epoxide hydrolase) — эпоксидгидролаза.

GST (glutathione S-transferase) — глутатион S-SH-трансфераза.

GSTM (glutathione S-transferases class μ) — глутатион S-SH-трансфераза класса μ .

GSTT (glutathione S-transferases class θ) — глутатион S-SH-трансфераза класса θ .

GSTP (glutathione S-transferases class π) — глутатион S-SH-трансфераза класса π .

HLA (human leukocyte antigen) — лейкоцитарный антиген человека.

MRP1, MRP2, MRP3, MRP4 (multidrug resistance associated proteins) — белки множественной лекарственной устойчивости 1, 2, 3, 4.

MT-RNR1 (mitochondrially encoded 12S ribosomal RNA gene) — ген митохондриальной субъединицы 12s рРНК.

NAT (N-acetyltransferase) — N-ацетилтрансфераза.

NUDT15 (Nudix hydrolase 15 gene) — ген Nudix гидролазы.

OAT1, OAT2, OAT3 (organic anion transporter proteins) — транспортеры органических анионов 1, 2, 3.

OATP (organic-anion-transporting polypeptides) — семейство органических анион-транспортирующих полипептидов.

OATP-A, OATP-B, OATP-C (organic anion transporting polypeptides) — белки, транспортирующие органические анионы A, B, C.

OCT (organic cation transporter proteins) — транспортеры органических катионов.

PEPT1, PEPT2 (peptide transporter 1, 2) — транспортеры олигопептидов 1, 2.

P-gp (P-glycoprotein) — P-гликопротеин.

RYR1 (ryanodine receptor 1 gene) — ген рианодинового рецептора.

RyR1 (ryanodine receptors) — рианодиновые рецепторы 1-го типа.

SLC01B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1B1) — ген белка семейства переносчиков органических анионов-переносчиков растворенных веществ 1B1.

TPMT (thiopurine S-methyltransferase) — тиопурин-S-метилтрансфераза.

UGT (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) — уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза.

VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 gene) — ген субъединицы 1 эпоксид-K редуктазного комплекса.

Введение

Развивающиеся при применении многих лекарственных средств (ЛС) нежелательные реакции (НР) и лекарственно-индуцированные заболевания (ЛИЗ), которые рассматривают как вариант НР, повышают уровни заболеваемости, смертности и/или являются причиной возникновения симптомов, вынуждающих пациента обратиться за медицинской помощью или приводящих к его госпитализации [1]. Общее понимание вклада генетических особенностей пациента в формирование фармакологического ответа на применение ЛС за последнее десятилетие значительно расширилось. Фармакогеномные исследования, в том числе полногеномное секвенирование и поиск гена-кандидата, позволили выявить варианты генов, которые увеличивают риск развития НР [2]. Идентификация этих генетических вариантов повысила способность клиницистов прогнозировать развитие

тех НР, которые ранее были классифицированы как идиосинкратические [3].

Вариабельность фармакологического ответа на применение ЛС, связанная с генетическими особенностями пациента, может быть результатом однонуклеотидных полиморфизмов, делеций, вставок, дупликаций или любых других изменений в последовательностях дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [4]. Каждый ген человека, за исключением митохондриальных, существует в виде двух копий (аллелей) материнского и отцовского происхождения. Аллели пронумерованы в основном в соответствии с порядком обнаружения, при этом аллель *1 обычно обозначают как дикий тип (wild-type). Пациент, имеющий копию одного и того же аллеля из обоих источников (*1/*1), будет называться гомозиготным по аллелю дикого типа. И наоборот, гетерозиготный пациент имеет два разных аллеля гена [1].

Наиболее распространенные аллели генов, которые изменяют фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и повышают риск развития НР (в том числе ЛИЗ), кодируют ферменты, метаболизирующие ЛС, переносчики (транспортеры) ЛС, рецепторы-мишени ЛС или HLA [1, 5–7].

Цель работы — анализ и систематизация данных литературы о генетических факторах риска, обуславливающих развитие нежелательных реакций или вызывающих лекарственно-индуцированные заболевания.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, монографиях, материалах баз данных НР, клинических рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC).

Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств

Выделяют следующие фазы биотрансформации ЛС [5–7]:

I фаза — реакция окисления/восстановления, осуществляемая главным образом изоферментами цитохрома Р-450 (CYP), в процессе которой ЛС переходят в более гидрофильные соединения за счет присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -ОН, -NH₂, -SH);

II фаза — реакции конъюгации (соединения) ЛС и/или их метаболитов с эндогенными веществами, в результате чего образуются гидрофильные конъюгаты;

III фаза — активная секреция ЛС и/или их метаболитов в мочу или в желчь, осуществляемая Р-гр, транспортерами органических анионов и катионов.

Функционирование системы биотрансформации и транспортеров ЛС определяет фармакокинетику ЛС, поэтому эффективность и безопасность ЛС зависят от факторов, воздействующих на участников этой системы, прежде всего от генетических факторов. На фармакокинетику ЛС могут влиять следующие генетические факторы:

- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих транспортеры ЛС.

Причиной существенных межиндивидуальных различий генов, кодирующих ферменты I и II фазы биотрансформации, может быть генетический полиморфизм, то есть носительство определенных клинически значимых аллелей и генотипов, что приводит к различным клиническим фенотипам. Фенотипы могут варьировать от «сверхактивного» или «быстрого» метаболизатора (ultra-rapid metabolizer, UM), «нормального» или «экстенсивного» метаболизатора (normal metabolizer, NM, или extensive metabolizer, EM), «промежуточного» метаболизатора (intermediate metabolizer, IM) до «медленного» метаболизатора (poor metabolizer, PM). Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС оценивают по отношению концентрации ЛС-субстрата к концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (так называемое метаболическое отношение) [5–7].

«Экстенсивные» метаболизаторы имеют нормальную скорость метаболизма ЛС и, как правило, гомозиготны по дикому аллелю гена соответствующего фермента. К «экстенсивным» метаболизаторам принадлежит большая часть населения. «Медленные» метаболизаторы имеют сниженную скорость метаболизма и, как правило, гомозиготны (при аутосомно-рецессивном типе наследования), гетерозиготны (при аутосомно-доминантном типе наследования) или имеют мутации гена, которые приводят к отсутствию синтеза фермента метаболизма. В результате у «медленных» метаболизаторов регистрируются более высокие значения метаболического отношения, при этом ЛС накапливается в организме, что приводит к появлению НР вплоть до интоксикации. В связи с этим для «медленных» метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС: доза должна быть меньше, чем для «экстенсивных» метаболизаторов. «Быстрые» метаболизаторы имеют повышенную скорость метаболизма и, как правило, гомозиготны (при аутосомно-рецессивном типе наследования), или гетерозиготны (при аутосомно-доминантном типе наследования соответствующего фермента), или, что наблюдается чаще, являются носителями функциональных аллелей. У «быстрых» метаболизаторов регистрируют низкие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита, в связи с чем для «быстрых» метаболизаторов доза ЛС должна быть выше, чем для «экстенсивных» метаболизаторов [5–7].

Таким образом, если генотип пациента известен, то можно прогнозировать его фенотип,

Таблица 1. Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства, и изменением фармакологического ответа [7–27]

Table 1. Associations between the carriage of allelic variants of genes affecting drug pharmacokinetics and pharmacodynamics and changes in the pharmacological response [7–27]

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
CYP2C9*2 CYP2C9*3	Снижение активности фермента CYP2C9 <i>Decreased CYP2C9 enzyme activity</i>	Непрямые антикоагулянты (варфарин) <i>Indirect anticoagulants (warfarin)</i>	Кровотечения <i>Bleeding</i>
		Нестероидные противовоспалительные препараты <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>	Желудочно-кишечные кровотечения <i>Gastrointestinal bleeding</i>
		Пероральные сахароснижающие лекарственные средства <i>Oral hypoglycaemic drugs</i>	Гипогликемия <i>Hypoglycaemia</i>
		Лозартан <i>Losartan</i>	Ослабление гипотензивного эффекта <i>Weaker hypotensive effect</i>
		Ирбесартан <i>Irbesartan</i>	Усиление гипотензивного эффекта <i>Stronger hypotensive effect</i>
		Торасемид <i>Torsemide</i>	Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты <i>Increased excretion of potassium, sodium, chlorine. Inhibition of uric acid excretion</i>
CYP2C19*17	Усиление экспрессии гена и образование изофермента с высокой ферментативной активностью <i>Increased gene expression and formation of an isoenzyme with high enzymatic activity</i>	Клопидогрел <i>Clopidogrel</i>	Увеличение риска кровотечения <i>Increased risk of bleeding</i>
CYP2C19	Снижение активности фермента CYP2C19 <i>Decreased CYP2C9 enzyme activity</i>	Ингибиторы протонной помпы <i>Proton pump inhibitors</i>	Желудочно-кишечные и респираторные инфекции, мальабсорбция витаминов и минералов, переломы костей, целиакия, хроническая болезнь почек <i>Gastrointestinal and respiratory infections, vitamin and mineral malabsorption, bone fractures, celiac disease, chronic kidney disease</i>
		Вориконазол <i>Voriconazole</i>	Гепатотоксичность, нейротоксичность (зрительные галлюцинации, энцефалопатия и невропатия), фотопсия, кожная сыпь, светочувствительность, нарушения зрения, периостит с гиперфторозом или без него <i>Hepatotoxicity, neurotoxicity (visual hallucinations, encephalopathy, and neuropathy), photopsia, skin rash, photosensitivity, visual disturbances, periostitis with or without hyperfluorosis</i>
		Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС (бессонница, головная боль), ЖКТ, ССС (вплоть до серьезных — аритмия, вызванная удлинением интервала QT), сексуальная дисфункция <i>Adverse reactions from the central nervous system (insomnia, headache), gastrointestinal tract, cardiovascular system (including serious, like arrhythmia caused by prolongation of the QT interval), sexual dysfunction</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
CYP2C19	Снижение активности фермента CYP2C19 <i>Decreased CYP2C9 enzyme activity</i>	Трициклические антидепрессанты <i>Tricyclic antidepressants</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС, CCC, холинергические эффекты <i>Adverse reactions from the central nervous system, cardiovascular system, cholinergic effects</i>
CYP2B6	Снижение активности фермента CYP2B6 <i>Decreased CYP2B6 enzyme activity</i>	Эфавиренз <i>Efavirenz</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС <i>Adverse reactions from the central nervous system</i>
CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности фермента CYP2D6 <i>Decreased CYP2D6 enzyme activity</i>	Метопролол <i>Metoprolol</i>	Бронхоспазм, гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада <i>Bronchospasm, hypotension, bradycardia, atrioventricular block</i>
		Тимолол (капли глазные) <i>Timolol (eye drops)</i>	Системные нежелательные реакции: гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада <i>Systemic adverse reactions: hypotension, bradycardia, atrioventricular block</i>
		Дилтиазем <i>Diltiazem</i>	Брадикардия <i>Bradycardia</i>
		Флекаинид <i>Flecainide</i>	Желудочковые тахикардии <i>Ventricular tachyarrhythmias</i>
		Пропафенон <i>Propafenone</i>	Нейротоксичность, бронхоспазм <i>Neurotoxicity, bronchospasm</i>
		Фенформин <i>Phenformin</i>	Молочнокислый ацидоз <i>Lactic acidosis</i>
		Тиоридазин <i>Thioridazine</i>	Желудочковая тахикардия по типу «пируэт» <i>Ventricular tachycardia of the "pirouette" type</i>
		Нортриптилин <i>Nortriptyline</i>	Гипотензия, агитация, сонливость <i>Hypotension, agitation, drowsiness</i>
		Флувоксамин <i>Fluvoxamine</i>	Нежелательные реакции со стороны ЖКТ <i>Adverse reactions from the gastrointestinal tract</i>
		Галоперидол <i>Haloperidol</i>	Экстрапирамидные расстройства <i>Extrapyramidal disorders</i>
		Симвастатин <i>Simvastatin</i>	Повышение активности трансаминаз, миалгии <i>Increased transaminase activity, myalgia</i>
		Метоклопрамид <i>Metoclopramide</i>	Экстрапирамидные расстройства, гепатотоксичность <i>Extrapyramidal disorders, hepatotoxicity</i>
		Блокаторы H ₁ -рецепторов <i>H₁ receptor blockers</i>	Сонливость <i>Drowsiness</i>
Копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 <i>CYP2D6*1, CYP2D6*2 copies of functional alleles</i>	Повышение активности фермента CYP2D6 <i>Increased CYP2D6 enzyme activity</i>	Миртазапин <i>Mirtazapine</i>	Гипотензия <i>Hypotension</i>
		Опиоиды <i>Opioids</i>	Более высокий риск развития серьезных нежелательных реакций <i>Higher risk of serious adverse reactions</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
CYP2D6	Снижение активности фермента CYP2D6 <i>Decreased CYP2D6 enzyme activity</i>	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС (бессонница, головная боль), ЖКТ, сексуальная дисфункция <i>Adverse reactions from the central nervous system (insomnia, headache), gastrointestinal tract, sexual dysfunction</i>
		Трициклические антидепрессанты <i>Tricyclic antidepressants</i>	Нежелательные реакции со стороны ЦНС, CCC, холинергические эффекты <i>Adverse reactions from the central nervous system, cardiovascular system, cholinergic effects</i>
A290G, CYP3A4*4	Снижение активности фермента CYP3A4 <i>Decreased CYP3A4 enzyme activity</i>	Аторвастатин, симва- статин <i>Atorvastatin, simvastatin</i>	Усиление гиполипидемического действия <i>Stronger lipid-lowering effect</i>
CYP3A4*3		Сакролимус <i>Sacrolimus</i>	Требуется низкая доза у пациентов после пересадки почки <i>Low dose required in kidney transplant patients</i>
CYP3A4*1B		Фентанил <i>Fentanyl</i>	Инттоксикация <i>Intoxication</i>
		Доцетаксель <i>Docetaxel</i>	Миелотоксичность <i>Myelotoxicity</i>
CYP3A5*3	Снижение активности фермента CYP3A5 <i>Decreased CYP3A5 enzyme activity</i>	Фентанил <i>Fentanyl</i>	Инттоксикация <i>Intoxication</i>
		Такролимус <i>Tacrolimus</i>	Требуется низкая доза у пациентов после пересадки почки <i>Low dose required in kidney transplant patients</i>
		Кетоконазол <i>Ketoconazole</i>	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме <i>Prolongation of the QT interval on the electrocardiogram</i>
DPYD	Снижение активности фермента DPYD <i>Decreased DPYD enzyme activity</i>	5-фторурацил <i>5-fluorouracil</i>	Повышенный риск тяжелых или даже фатальных нежелательных реакций <i>Increased risk of severe or even fatal adverse reactions</i>
TPMT, NUDT15	Снижение активности фермента TPMT <i>Decreased TPMT enzyme activity</i>	Азатиоприн, меркаптопурин <i>Azathioprine, mercaptopurine</i>	Лейкопения, нейтропения, миелосупрессия <i>Leukopenia, neutropenia, myelosuppression</i>
UGT1A1 (UGT1A28)	Снижение активности фермента UGT <i>Decreased UGT enzyme activity</i>	Иринотекан <i>Irinotecan</i>	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>
UGT1A1			Диарея <i>Diarrhea</i>
UGT1A1*1B, UGT1A1*26, UGT1A1*60			Гипербилирубинемия <i>Hyperbilirubinaemia</i>
UGT1A1		Атазанавир <i>Atazanavir</i>	Гипербилирубинемия и желтуха <i>Hyperbilirubinaemia and jaundice</i>
UGT2B15*2		Лоразепам <i>Lorazepam</i>	Выраженный седативный эффект <i>Pronounced sedative effect</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
UGT2B7	Снижение активности фермента UGT <i>Decreased UGT enzyme activity</i>	Морфин <i>Morphine</i>	Снижение концентрации метаболита морфин-6-глюкуронида <i>Decreased concentration of morphine-6-glucuronide metabolite</i>
UGT1A1*6, UGT2B7*3		Карведилол <i>Carvedilol</i>	Снижение глюкуронирования карведилола <i>Decreased glucuronidation of carvedilol</i>
UGT1A1, UGT1A9		Фуросемид <i>Furosemide</i>	Снижение клиренса фуросемида <i>Decreased clearance of furosemide</i>
NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. <i>NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 etc.</i>	Снижение активности фермента NAT2 <i>Decreased NAT2 enzyme activity</i>	Изониазид <i>Isoniazid</i>	Полиневриты <i>Polyneuritis</i>
		Сульфасалазин <i>Sulfasalazine</i>	Диспепсия <i>Dyspepsia</i>
		Гидралазин <i>Hydralazine</i>	Волчаночноподобный синдром <i>Lupus-like syndrome</i>
		Прокаинамид <i>Procainamide</i>	Волчаночноподобный синдром <i>Lupus-like syndrome</i>
NAT	Увеличение активности фермента NAT <i>Increased NAT enzyme activity</i>	Левосимендан <i>Levosimendan</i>	У «быстрых» метаболизаторов в сравнении с «медленными» C_{max} активного метаболита OR-1896 значительно выше, AUC активного метаболита OR-1896 в 3,5 раза выше <i>In rapid metabolisers, in comparison with poor metabolisers, C_{max} of the OR-1896 active metabolite is significantly higher, the AUC of the OR-1896 active metabolite is 3.5 times higher</i>
EPHX1	Снижение активности фермента EPHX1 <i>Decreased EPHX1 enzyme activity</i>	Фенитоин <i>Phenytoin</i>	Врожденные аномалии плода у женщин, принимающих во время беременности фенитоин <i>Congenital foetal anomalies in women taking phenytoin during pregnancy</i>
GSTT1 (нулевые аллели) или GSTM1 (нулевые аллели) <i>GSTT1 (null alleles) or GSTM1 (null alleles)</i>	Снижение активности фермента GSTT1 или GSTM1 <i>Decreased GSTT1 or GSTM1 enzyme activity</i>	Троглитазон <i>Troglitazone</i>	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
GSTM1 (нулевые аллели) <i>GSTM1 (null alleles)</i>	Снижение активности фермента GSTM1 <i>Decreased GSTM1 enzyme activity</i>	Пеницилламин <i>Penicillamine</i>	Повышение эффективности терапии ревматоидного артрита <i>Increased efficacy of rheumatoid arthritis therapy</i>
GSTP1 (GSTP1*A/*B)	Снижение активности фермента GSTP1 <i>Decreased GSTP1 enzyme activity</i>	Доцетаксел <i>Docetaxel</i>	Миелотоксичность <i>Myelotoxicity</i>
ABCB1: C3534T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности Р-гликопротеина / экспрессии гена <i>Decreased P-glycoprotein activity/gene expression</i>	Дигоксин <i>Digoxin</i>	Гликозидная интоксикация <i>Glycoside intoxication</i>
		Лоперамид <i>Loperamide</i>	Миоз (сужение зрачка) <i>Miosis (pupil constriction)</i>
		Нортриптилин <i>Nortriptyline</i>	Гипотензия <i>Hypotension</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
ABCB1: C3534T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности Р-гликопротеина / экспрессии гена <i>Decreased P-glycoprotein activity/gene expression</i>	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	Нефротоксичность и нейротоксичность <i>Nephrotoxicity and neurotoxicity</i>
ABCB1: C3534T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности Р-гликопротеина / экспрессии гена <i>Decreased P-glycoprotein activity/gene expression</i>	Такролимус <i>Tacrolimus</i>	Нейротоксичность <i>Neurotoxicity</i>
		Фексофенадин <i>Fexofenadine</i>	Сонливость <i>Drowsiness</i>
		Блокаторы медленных кальциевых каналов <i>Slow calcium channel blockers</i>	Гиперплазия десен <i>Gum hyperplasia</i>
		Доцетаксел <i>Docetaxel</i>	Миелотоксичность <i>Myelotoxicity</i>
OATP-C: T1628G	Снижение активности OATP <i>Decreased OATP activity</i>	Правастатин, аторвастатин <i>Pravastatin, atorvastatin</i>	Повышение риска развития миопатии <i>Increased risk of myopathy</i>
OATP-C: G-11187A		Репаглинид <i>Repaglinide</i>	Гипогликемия <i>Hypoglycaemia</i>
BCRP (носительство аллели А по полиморфному маркеру C421A) <i>BCRP (carriage of the A allele of C421A polymorphism)</i>	Снижение активности фермента BCRP <i>Decreased BCRP enzyme activity</i>	Розувастатин <i>Rosuvastatin</i>	Удлинение периода полувыведения, увеличение AUC, максимальной концентрации, снижение клиренса <i>Prolongation of the half-life, increased AUC and maximum concentration, decreased clearance</i>
SLCO1B1	Снижение активности фермента SLCO1B1 <i>Decreased SLCO1B1 enzyme activity</i>	Симвастатин <i>Simvastatin</i>	Миопатия, рабдомиолиз <i>Myopathy, rhabdomyolysis</i>
HLA-B*57:01	–	Абакавир <i>Abacavir</i>	Реакция гиперчувствительности <i>Hypersensitivity reaction</i>
HLA-B*15:02	–	Фенитоин <i>Phenytoin</i>	Синдром Стивенса–Джонсона <i>Stevens–Johnson Syndrome</i>
		Карбамазепин <i>Carbamazepine</i>	Синдром Стивенса–Джонсона, экзантема или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами <i>Stevens–Johnson Syndrome, exanthema or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
		Окскарбазепин <i>Oxcarbazepine</i>	Синдром Стивенса–Джонсона <i>Stevens–Johnson Syndrome</i>
HLA-B*58:01	–	Аллопуринол <i>Allopurinol</i>	Тяжелые кожные нежелательные реакции <i>Severe skin adverse reactions</i>
MT-RNR1	–	Аминогликозиды <i>Aminoglycosides</i>	Потеря слуха <i>Hearing loss</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Аллельные варианты генов / гены <i>Allelic variants of genes / genes</i>	Изменение активности фермента <i>Changes in enzyme activity</i>	Лекарственные средства <i>Medicines</i>	Изменение фармакологического ответа или клинические последствия <i>Changes in pharmacological response or clinical consequences</i>
<i>RYR1</i> или <i>CACNA1S</i> <i>RYR1 or CACNA1S</i>	–	Летучие анестетики и сукцинилхолин <i>Volatile anesthetics and succinylcholine</i>	Злокачественная гипертермия <i>Malignant hyperthermia</i>
<i>VKORC1</i>	–	Варфарин <i>Warfarin</i>	Кровотечения <i>Bleeding</i>

Примечание. «–» – не связано с активностью ферментов; ЦНС – центральная нервная система; CCC – сердечно-сосудистая система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; $C_{\max}$ – максимальная (пиковая) концентрация лекарственного вещества в сыворотке крови; AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время»; *ABCB1* – ген множественной лекарственной устойчивости, ранее известный как ген *MDR1*; BCRP – белок резистентности рака молочной железы; *CACNA1S* – субъединица $\alpha 1S$ кальциевого канала с регулируемым напряжением; CYP – цитохром P-450; DPYD – дигидропириимидиндегидрогеназа; EPHX – эпоксидгидролаза; GST – глутатион S-SH-трансфераза классов μ (GSTM), θ (GSTT), π (GSTP); HLA – лейкоцитарный антиген человека; *MT-RNR1* – ген митохондриальной субъединицы 12S рРНК; NAT – N-ацетилтрансфераза; *NUDT15* – ген Nudix гидролазы; OATP – семейство органических анион-транспортирующих полипептидов; *RYR1* – ген рианодинного рецептора; *SLCO1B1* – ген белка семейства переносчиков органических анионов-переносчиков растворенных веществ 1B1; TPMT – тиопурин-S-метилтрансфераза; UGT – уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза; *VKORC1* – ген субъединицы 1 эпоксид-K редуктазного комплекса.

Note. – not related to enzyme activity; $C_{\max}$ – maximum (or peak) serum concentration; AUC – area under the pharmacokinetic curve; *ABCB1* – multiple drug resistance gene formerly known as *MDR1* gene; BCRP – breast cancer resistance protein; *CACNA1S* – calcium voltage-gated channel subunit $\alpha 1S$; CYP – cytochrome P-450; DPYD – dihydropyrimidine dehydrogenase; EPHX – epoxide hydrolase; GST – glutathione S-transferases classes μ (GSTM), θ (GSTT), π (GSTP); HLA – human leukocyte antigen; *MT-RNR1* – Mitochondrially encoded 12S ribosomal RNA (Ribonucleic acid) gene; NAT – N-acetyltransferase; *NUDT15* – Nudix hydrolase 15 gene; OATP – organic-anion-transporting polypeptides; *RYR1* – ryanodine receptor 1 gene; *SLCO1B1* – solute carrier organic anion transporter family member 1B1; TPMT – thiopurine S-methyltransferase; UGT – uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase; *VKORC1* – vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 gene.

а также отсутствие надлежащего терапевтического ответа или повышенный риск развития НР. Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС [7–27], представлены в таблице 1.

Ферменты семейства цитохрома P-450 (CYP), например CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, в основном ответственны за катализирование реакций I фазы метаболизма ЛС [7]. Примером полиморфно экспрессируемого фермента CYP является CYP2C9. Субстраты для CYP2C9 – фенитоин, глипизид, S-варфарин (активный энантиомер) и др. Фенотипические вариации CYP2C9 могут варьироваться от «быстрого», «экстенсивного», «промежуточного» до «медленного» метаболизатора, причем фенотип CYP2C9 можно прогнозировать на основе генотипа пациента. Носителям аллелей *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3* обычно требуется меньшая начальная доза варфарина, чем пациентам, являющимся носителями аллеля дикого типа, однако при этом необходимо учитывать другие генетические и клинические факторы, влияющие на подбор дозы варфарина. Кроме того, гомозиготы по аллелям *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3* имеют более высокий

риск серьезных кровотечений из-за снижения элиминации активного энантиомера варфарина [28, 29].

Во время II фазы метаболизма происходит соединение (конъюгация) ЛС и/или их метаболитов с эндогенными веществами посредством реакций глюкуронирования, ацетилирования, S-метилирования, сульфатирования, водной конъюгации или конъюгации с глутатионом [7]. Большинство конъюгированных метаболитов фармакологически неактивны, но есть примеры конъюгированных метаболитов, которые являются биологически активными, в частности метаболит морфина – морфин-6-глюкуронид [7].

Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма ЛС. Данная реакция представляет собой присоединение УДФ-глюкуроновой кислоты к субстрату UGT [7]. Иринотекан, высокоэффективный цитостатик, применяющийся для лечения колоректального рака, метаболизируется в печени под действием карбоксилэстеразы до активного метаболита 7-этил-10-гидроксикамптотецина (SN-38) с последующим глюкуронированием с помощью фермента UGT1A1. Пациенты с синдромом Жильбера (причиной которого является снижение активности UGT в результате мутации в гене

UGT1A1), носители генотипов *UGT1A1*28/*28* или *UGT1A1*6/*6* предрасположены к жизнеугрожающей миелосупрессии на фоне применения иринотекана [7, 30].

Ацетилирование осуществляется ферментом NAT с использованием кофактора А. Генетический полиморфизм гена *NAT2* может приводить к снижению активности фермента NAT2 и кумуляции ЛС в организме, что в свою очередь может приводить к развитию НР [7].

TPMT является ферментом, который катализирует реакцию S-метилирования производных тиопурина — основной путь метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина (меркаптопурина, тиогуанина и азатиоприна) [7]. Меркаптопурин используется для лечения острого лимфобластного лейкоза, а также в качестве иммунодепрессанта при воспалительных заболеваниях кишечника [31]. Меркаптопурин частично инактивируется реакцией S-метилирования посредством фермента TPMT [6]. В ряде исследований было выявлено, что у носителей определенных аллелей гена *TPMT* тиопурина-S-метилтрансфераза неактивна или ее активность низкая, что приводит к повышению концентрации одного из активных метаболитов меркаптопурина — 6-тиогуанинового нуклеотида в сыворотке крови и тем самым может вызвать развитие тяжелой супрессии костного мозга [32].

Реакции водной конъюгации катализирует фермент EPHX, однонуклеотидная мутация (rs1051740) в гене *EPHX1* приводит к низкой активности фермента EPHX1 в амниоцитах, что является серьезным фактором риска врожденных аномалий развития плода у женщин, принимавших фенитоин во время беременности [7, 33, 34].

Конъюгация с глутатионом катализируется ферментом GST, выявленные ассоциации между аллельными вариантами генов *GST* и изменениями фармакологического ответа представлены в таблице 1.

III фаза биотрансформации осуществляется посредством транспортеров ЛС, которые играют существенную роль не только в выведении ЛС, но и в других фармакокинетических процессах — всасывании и распределении ЛС в организме. Среди наиболее важных транспортеров ЛС выделяют P-гр, кодируемый *ABCB1*, белки BCRP, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, транспортеры олигопептидов PEPT1, PEPT2, транспортеры органических анионов OATP-A, OATP-B, OATP-C, OAT1, OAT2, OAT3 и транспортеры органических катионов OCT [7]. Полиморфизм генов, кодирующих транспортеры ЛС, может существенно

влиять на фармакокинетику ЛС, изменяя фармакодинамику и, в конечном счете, эффективность и безопасность ЛС.

P-гр — один из основных участников адаптационного механизма защиты организма человека от воздействия ксенобиотиков, основной функцией которого является предотвращение всасывания ксенобиотиков, а при их попадании в организм — скорейшее выведение. P-гр, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток, представляет собой АТФ-зависимый насос, который осуществляет выведение ксенобиотиков, включая ЛС, в кишечник, в желчь, в мочу, а локализованный на эндотелиоцитах гистогематических барьеров — препятствует проникновению ЛС в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Было продемонстрировано, что полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего этот гликопротеин, служит причиной сниженной функции P-гр, вследствие чего концентрация в плазме крови ЛС, относящихся к субстратам данного транспортера, при применении в общепринятой дозе может быть выше референсных значений за счет увеличенной абсорбции, уменьшенного клиренса и увеличенного проникновения в ЦНС (табл. 1). Это может повысить риск развития НР, в том числе ЛИЗ, при применении ЛС — субстратов P-гр. Примером может служить развитие гликозидной интоксикации у носителей генотипа ТТ (rs1045642) при приеме дигоксина [35].

OAT, OATP и OCT — трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану большого числа соединений, включая эндогенные субстраты (гормоны, нутриенты, метаболиты), клинически значимые ЛС и их метаболиты в печени, почках, головном мозге и кишечнике. Они играют важную роль во всасывании, распределении и, самое главное, выведении ЛС из организма. OCT и OAT участвуют в активной секреции гидрофильных ЛС в мочу в проксимальных почечных канальцах, а OATP — в секреции ЛС из гепатоцитов в желчь [7]. Хорошо изучено влияние генетического полиморфизма OATP-C на фармакокинетику статинов. Носительство определенных аллельных вариантов гена, кодирующего полипептид С, транспортирующий органические анионы (*SLCO1B1*), приводит к снижению активности OATP-C, что проявляется увеличением периода полувыведения и AUC со снижением клиренса ряда статинов (питавастин, правастатин, розувастатин, симвастатин), гиполипидемического препарата эзетимиба и его глюкуронида

(активный метаболит), сахароснижающего ЛС репаглинида [7]. Носители аллеля с.521С гена *SLC01B1* (rs4149056) предрасположены к миопатии, индуцированной симвастатином, причем риск наиболее высок у гомозиготных носителей. Поэтому пациентам с этим генотипом рекомендуется начинать терапию симвастатином с более низких доз или рассмотреть возможность назначения альтернативного препарата [21]. Цисплатин широко используется для лечения солидных опухолей, его прием ассоциирован с нефротоксичностью и ототоксичностью. У пациентов с минимальной экспрессией генов *OCT1* и *OCT2* или только *OCT2* вероятность развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности меньше [36].

Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации генов белков, являющихся фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), а также других белков, тем или иным образом связанных с фармакодинамикой ЛС.

VKORC1 — ген трансмембранного белка, основного фермента цикла витамина К, который служит фармакологической мишенью для варфарина [37]. Фермент *VKORC1* превращает неактивный эпноксид витамина К в активный витамин К, который необходим для синтеза нескольких факторов свертывания крови, включая VII, IX и X. Замена -1639G>A снижает активность промотора гена *VKORC1* и экспрессию белка *VKORC1*. Таким образом, пациенты с генотипом 1639AA имеют более высокий риск развития НР, ассоциированных с приемом варфарина, и им следует назначать более низкие поддерживающие дозы препарата. Особенно это касается пациентов со сниженной ферментативной активностью *CYP2C9* (носители аллелей *2 и *3) [6].

Большинство провоспалительных эффектов брадикинина реализуются через B_2 -брадикининовые рецепторы. Генетический полиморфизм в промоторной области -58C/T гена, кодирующего B_2 -брадикининовые рецепторы, может влиять на развитие сухого кашля, индуцированного применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [7].

Применение некоторых ЛС вызывает удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) [38], а у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT — повышает риск возникновения опасных для жизни аритмий, поэтому

такие препараты абсолютно противопоказаны для данной категории пациентов. Причиной удлинения интервала QT является носительство вариантов генов, кодирующих калиевые каналы или белки, регулирующие трансмембранные токи ионов калия и натрия [7].

Изменение фармакодинамики ЛС может также происходить вследствие полиморфизма гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, который ответствен за защиту от окисления сульфгидрильных групп белков клеточных мембран. У носителей подобных полиморфизмов из-за недостаточной активности данного фермента возникает гемолиз эритроцитов при применении таких ЛС, как дапсон, фуразолидон, нитрофуран, нитрофурантоин, сульфаметоксазол, сульфаниламид, сульфацил, сульфасалазин, хинидин, налидиксовая кислота, стрептоцид [7].

Еще один вариант изменения фармакодинамики является причиной возникновения такого жизнеугрожающего состояния, как злокачественная гипертермия. В основе его патогенеза лежит увеличение концентрации внутриклеточного кальция, возникающее при применении местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза, сукцинилхолина. Возникновение злокачественной гипертермии связывают с носительством ряда аллельных вариантов гена *RYR1*, кодирующего рианодинные рецепторы *RyR1*, которые отвечают за высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула в клетку, в связи с чем обсуждается вопрос о целесообразности идентификации этих мутаций перед применением указанных ЛС [7].

Генетические факторы, способствующие развитию реакций гиперчувствительности II типа

Ключевой молекулой иммунного ответа является антиген HLA, представляющий собой гликопротеины, которые находятся на поверхности всех ядерных клеток организма. Основная функция HLA — распознавать вирусы или бактерии и передавать информацию эффекторным клеткам иммунной системы (Т-киллеры, Т-хелперы, система комплемента). Существуют три основных класса этих антигенов: HLA класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C), HLA класса II (HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP) и HLA класса III [1].

Результаты нескольких фармакогенетических исследований продемонстрировали важную роль генов *HLA* в развитии ряда НР, которые

ранее рассматривали как идиосинкразические реакции на ЛС [2]. На 3-й хромосоме находится локус, содержащий большое количество генов *HLA* классов I и II, связанных с иммунной системой человека, которые важны для ее нормального функционирования [39]. В ряде исследований показано наличие ассоциаций между аллелями *HLA* и развитием НР, наиболее распространенные из которых — лекарственное поражение печени и реакции гиперчувствительности. Серьезными НР, связанными с полиморфизмом гена *HLA*, являются тяжелые кожные реакции гиперчувствительности [2] немедленного или отсроченного типа [40]. Развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа (типа I) опосредовано иммуноглобулином E, и роль генетических полиморфизмов в этом типе реакции не ясна. Реакция гиперчувствительности отсроченного типа (типа II) зависит от Т-клеток иммунной системы и варьируется от легкой кожной сыпи до очень тяжелого синдрома гиперчувствительности, причем могут развиваться не только серьезные поражения кожи, но и других органов и тканей, в том числе синдром Стивенса–Джонсона (токсический эпидермальный некролиз) [2, 40].

Прием карбамазепина наиболее часто вызывает синдром Стивенса–Джонсона у носителей аллельного варианта гена *HLA-B*1502* (rs3909184 и rs2844682) [41]. Население Азии подвержено более высокому риску развития карбамазепин-индуцированного синдрома Стивенса–Джонсона из-за более высокой частоты встречаемости аллелей *HLA-B*1502* (rs3909184 и rs2844682) у лиц данной популяции по сравнению с европеоидами [41]. У пациентов европеоидной расы с развитием синдромом Стивенса–Джонсона ассоциировано наличие аллельного варианта гена *HLA-A*3101* (rs1061235) [42]. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) было принято решение об использовании для карбамазепина специальной маркировки «black box» («предупреждение черного ящика»), которая является рекомендацией для потребителей, что применение данного препарата может иметь серьезные и потенциально опасные побочные эффекты. Маркировка представляет собой заметный ярлык, размещенный

в черном квадрате, весь текст напечатан жирным шрифтом и заглавными буквами [1].

Другие важные ассоциации между генотипами *HLA* и синдромом Стивенса–Джонсона [43, 44] представлены в таблице 2 (опубликована на сайте журнала¹). Для прогнозирования *HLA*-ассоциированных реакций гиперчувствительности у пациентов монголоидной расы перед началом терапии ЛС, прием которых ассоциирован с повышенным риском развития таких реакций, используют фармакогенетическое тестирование *HLA*.

Рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики

В 2009 г. был создан Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC)², который объединил членов исследовательской сети фармакогеномики (Pharmacogenomics Research Network, PGRN)³, сотрудников базы данных по фармакогеномике (Pharmacogenomics Knowledgebase, PharmGKB)⁴ и экспертов в области фармакогенетики, фармакогеномики и лабораторной медицины. На сайтах PGRN и PharmGKB в открытом доступе размещена структурированная информация для клиницистов об имеющихся знаниях в области фармакогенетики, позволяющая рационально использовать фармакогенетические тесты для повышения эффективности фармакотерапии и предотвращения НР, в том числе ЛИЗ. Представленные на сайтах данных регулярно обновляются и дополняются.

Группой экспертов CPIC на сегодняшний день опубликовано 26 клинических рекомендаций по дозированию некоторых ЛС на основе фармакогенетических тестов⁵. В таблице 2 (опубликована на сайте журнала⁶) обобщены рекомендации CPIC по применению ЛС, для которых развитие НР ассоциировано с различными генетическими вариациями: варфарин [8], эфавиренз [10], вориконазол [14], атазанавир [20], симvastатин [21], абакавир [22], фенитоин [23], карбамазепин [24], окскарбазепин [24], аллопуринол [25], некоторые представители групп нестероидных противовоспалительных препаратов [9], ингибиторов протонной помпы [13], селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64-tabl>

² <https://cpicpgx.org>

³ <https://www.pgrn.org>

⁴ <https://www.pharmgkb.org>

⁵ <https://cpicpgx.org/guidelines>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64-tabl>

[15], трициклических антидепрессантов [16], опиоидов [17], 5-фторурацила [18], тиопуринов [19], аминогликозидов [26], летучих анестетиков и сукцинилхолина [27]. Информация по клопидогрелу, представленная в таблице 2, касается только генетических вариаций, которые могут привести к развитию НР. Данные о генетических вариациях, способствующих снижению эффективности этого препарата [11, 12], в таблице 2 не включены, поскольку выходят за рамки тематики статьи. В таблице 2 также не вошла информация о ЛС, которые не зарегистрированы в Российской Федерации (расбуриказа [45]), а также ЛС, применение которых у пациентов с некоторыми генетическими полиморфизмами может сопровождаться снижением эффективности (ивакафор [46], атомоксетин [47], ондансетрон и трописетрон [48], тамоксифен [49], такролимус [50], рибавирин, пэгинтерферон альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2b [51]).

Заключение

В результате анализа данных, представленных в литературе, выявлен ряд генетических факторов, которые способны повышать риск развития НР или вызвать ЛИЗ. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС (CYP, UGT, NAT, TPMT, EPHX, GST и др.) или переносчики (транспортеры) ЛС (P-gp, BCRP, MRP, OATP, OCT и др.), может изменять фармакокинетику ЛС, что влияет на их эффективность и безопасность. Полиморфизм генов *RYR1*, *CACNA1S*, *MT-RNR1*,

VKORC1 и др., кодирующих рецепторы-мишени ЛС и ген *HLA* лейкоцитарного антигена человека, может влиять на фармакодинамику ЛС, модифицируя мишени ЛС или же нарушая биологические пути, которые изменяют чувствительность организма к фармакологическим эффектам ЛС. Учитывая, что генетические факторы риска относятся к немодифицируемым, использование фармакогенетических тестов позволит персонализированно подойти к лечению пациента и принять меры для предотвращения или своевременного выявления потенциально возможного развития НР на фоне проводимой терапии — например, оптимизировать режим дозирования ЛС, проводить тщательный мониторинг состояния пациента, обучить пациента замечать у себя развитие определенных НР и своевременно обращаться к врачу. Перед назначением ЛС, рассмотренных в статье, врачам целесообразно изучить информацию, размещенную на официальных сайтах PGRN, PharmGKB, а также представленную в клинических рекомендациях CPIC.

Обобщение и анализ результатов активно проводящихся в настоящее время клинических исследований по изучению влияния полиморфизма генов на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность ЛС, а также по изучению оптимальных режимов дозирования ЛС в зависимости от генотипа пациента, в ближайшем будущем позволят повысить персонализированность выбора фармакотерапии и предотвратить развитие многих НР.

Литература / References

1. Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
2. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Med*. 2013;5(1):5. <https://doi.org/10.1186/gm409>
3. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):779–808. <https://doi.org/10.1124/pr.113.007450>
4. Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*. 2011;63(2):437–59. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003533>
5. Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician*. 2008;77(11):1553–60. PMID: 18581835
6. Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.45>
7. Кукес ВГ, ред. *Клиническая фармакогенетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Kukes VG, ed. *Clinical pharmacogenetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.)]
8. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics — guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
9. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191–200. <https://doi.org/10.1002/cpt.1830>
10. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2B6 and efavirenz-containing antiretroviral

- therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):726–33. <https://doi.org/10.1002/cpt.1477>
11. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010;121(4):512–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194>
12. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317–23. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.105>
13. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, Rouby NE, et al. Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1417–23. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>
14. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):45–51. <https://doi.org/10.1002/cpt.583>
15. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127–34. <https://doi.org/10.1002/cpt.147>
16. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen J, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):37–44. <https://doi.org/10.1002/cpt.597>
17. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888–96. <https://doi.org/10.1002/cpt.2149>
18. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210–16. <https://doi.org/10.1002/cpt.911>
19. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095–105. <https://doi.org/10.1002/cpt.1304>
20. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for UGT1A1 and atazanavir prescribing. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(4):363–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.269>
21. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):423–8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.125>
22. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):499–500. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.38>
23. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing: 2020 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(2):302–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>
24. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantrata W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574–81. <https://doi.org/10.1002/cpt.1004>
25. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(1):36–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.161>
26. McDermott JH, Wolf J, Hoshitsuki K, Huddart R, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(2):366–72. <https://doi.org/10.1002/cpt.2309>
27. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for the use of potent volatile anesthetic agents and succinylcholine in the context of RYR1 or CACNA1S genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1338–44. <https://doi.org/10.1002/cpt.1319>
28. Aquilante CL, Langaey TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, Mohuczy D, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(4):291–302. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.011>
29. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA.* 2002;287(13):1690–8. <https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1690>

30. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:61–8. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108656>
31. Booth RA, Ansari MT, Loit E, Tricco AC, Weeks L, Doucette S, et al. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154(12):814–23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00009>
32. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(2):149–54. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.119>
33. Azzato EM, Chen RA, Wacholder S, Chanock SJ, Klebanoff MA, Caporaso NE. Maternal EPHX1 polymorphisms and risk of phenytoin-induced congenital malformations. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(1):58–63. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328334b6a3>
34. Tao J, Li N, Liu Z, Deng Y, Li X, Chen M, et al. The effect on congenital heart diseases of maternal EPHX1 polymorphisms modified by polycyclic aromatic hydrocarbons exposure. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30):e16556. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016556>
35. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(7):3473–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.050585397>
36. Filipiński KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(4):396–402. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.139>
37. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2285–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044503>
38. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–7. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–7 (In Russ.)]
39. Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Genetic variations in drug-induced liver injury (DILI): resolving the puzzle. *Front Genet*. 2012;3:253. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00253>
40. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev*. 2001;53(3):357–79. PMID: 11546834
41. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486. <https://doi.org/10.1038/428486a>
42. McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>
43. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07873-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07873-X)
44. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>
45. Relling MV, McDonagh EM, Chang T, Caudle KE, McLeod HL, Haidar CE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(2):169–74. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.97>
46. Clancy JP, Johnson SG, Yee SW, McDonagh EM, Caudle KE, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of CFTR genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(6):592–7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.54>
47. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for cytochrome P450 (CYP)2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1002/cpt.1409>
48. Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hinkins K, Prows CA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(2):213–8. <https://doi.org/10.1002/cpt.598>
49. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):770–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.1007>
50. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(1):19–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>
51. Muir AJ, Gong L, Johnson SG, Lee MTM, Williams MS, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon-α-based regimens. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(2):141–6. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.203>

Вклад авторов. Д.А. Сычев — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр содержания рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; М.С. Черняева — сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, написание текста, обработка данных, подготовка табличного материала; О.Д. Остроумова — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста, критический пересмотр его содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Д.А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Dmitry A. Sychev—participation in the elaboration of the study concept and design, review and analysis of literature, interpretation of the study results, revision of the paper; approval of the final version of the paper for publication; Marina S. Chernyaeva—review and analysis of literature, interpretation of the study results, writing of the text, processing of the data and preparation of the tables; Olga D. Ostroumova—participation in the elaboration of the study concept and design, review and analysis of literature, interpretation of the study results, writing and editing of the paper; revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Черняева Марина Сергеевна, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>
doctor@cherniaeva.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
ostroumova.olga@mail.ru

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Marina S. Chernyaeva, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>
doctor@cherniaeva.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила 20.09.2021
После доработки 31.01.2022
Принята к печати 11.03.2022

Article was received 20 September 2021
Revised 31 January 2022
Accepted for publication 11 March 2022