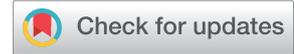


УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-204-214>

Обзорная статья | Review



# Идиосинкратическая лекарственная гепатотоксичность — от патогенеза к снижению риска

И.А. Мазеркина<sup>✉</sup>

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Мазеркина Ирина Анатольевна [mazerkina@expmed.ru](mailto:mazerkina@expmed.ru)

## РЕЗЮМЕ

Идиосинкратическая лекарственная гепатотоксичность (ИЛГТ) — редкое и труднопрогнозируемое осложнение лекарственной терапии, в тяжелых случаях приводящее к смерти пациента или вызывающее необходимость пересадки печени.

**Цель работы** — обзор современных представлений об иммунном патогенезе ИЛГТ и возможностях прогнозирования и предупреждения риска его развития.

Печень обладает высокой иммунотолерантностью, что обеспечивается комплексом механизмов с участием различных клеток (антигенпрезентирующих клеток, Т-лимфоцитов), цитокинов и других молекул, препятствующих развитию иммунных ответных реакций при попадании в организм ксенобиотиков. Показано, что идиосинкратическое лекарственное повреждение печени развивается при комбинации нескольких взаимоусиливающих неблагоприятных факторов, нарушающих иммунотолерантность печени на разных уровнях. К ним относят химические свойства лекарственных средств, определяющие их гепатотоксичность, и индивидуальные особенности организма, в том числе генетически обусловленное строение и функционирование компонентов адаптивной иммунной системы. Многофакторность и разноуровневость патогенеза ИЛГТ не позволяет определить биомаркер риска для конкретного лекарственного средства. Анализ данных литературы показал, что на доклиническом этапе снизить риск гепатотоксичности препарата-кандидата и/или метаболита может оценка его способности вызывать повреждение митохондрий, образовывать нековалентные связи, активные формы кислорода, участвовать в высвобождении молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs). Ассоциации ИЛГТ при применении некоторых лекарственных средств с полиморфизмами генов у пациентов благодаря высокой отрицательной прогностической ценности могут использоваться в клинической практике для исключения ИЛГТ или выявления гепатотоксичного лекарственного средства при полипрагмазии. Перспективным представляется выявление комбинаций нескольких аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития ИЛГТ, что повысит прогностическую ценность генных исследований и может быть использовано в персонализированной медицине.

**Ключевые слова:** идиосинкразия; лекарственное повреждение печени; патогенез лекарственной гепатотоксичности; иммунотолерантность; Т-клетки; сигнальные пути активации; генетические факторы риска; человеческий лейкоцитарный антиген

**Для цитирования:** Мазеркина И.А. Идиосинкратическая лекарственная гепатотоксичность — от патогенеза к снижению риска. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):204–214. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-204-214>

© И.А. Мазеркина, 2023

# Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: From Pathogenesis to Risk Reduction

I.A. Mazerkina<sup>✉</sup>

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: Irina A. Mazerkina [mazerkina@expmed.ru](mailto:mazerkina@expmed.ru)

## ABSTRACT

Idiosyncratic drug-induced liver injury (iDILI) is a rare and poorly predictable adverse drug reaction that may lead to death or liver transplantation in severe cases.

**The aim of the study** was to review contemporary concepts of the immune-mediated pathogenesis of iDILI and possible ways to predict and prevent the risk of developing this condition.

The liver is characterised by high immune tolerance due to a complex of mechanisms involving various cells (antigen-presenting cells, T-cells), cytokines, and other molecules, which prevents severe immune responses to xenobiotics entering the body. Previous research has shown that iDILI results from a combination of multiple synergistic unfavourable factors that impair liver immune tolerance at different levels. These factors include the hepatotoxicity-associated chemical properties of medicines and the individual characteristics of the patient, including the genetically determined structure and function of the adaptive immune system components. Since iDILI has a multilevel and multifactor pathogenesis, it is difficult to determine a risk biomarker for a particular medicine. According to the literature review, the risk of hepatotoxicity of a drug candidate and/or a metabolite can be reduced at the preclinical level by assessing the ability to cause mitochondrial damage, form non-covalent bonds, produce reactive oxygen species, and release damage-associated molecular patterns (DAMPs). The association of iDILI with gene polymorphisms in patients receiving certain medicines has a high negative predictive value and can be used in clinical practice to rule out iDILI or identify hepatotoxic medicinal products in polypharmacy. The identification of the allele combinations associated with an increased risk of iDILI seems promising for enhancing the predictive value of genetic studies and may be used in personalised medicine.

**Key words:** idiosyncrasy; drug-induced hepatotoxicity; iDILI; pathogenesis of idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity; immune tolerance; T-cells; signalling pathway activation; genetic risk factors; human leukocyte antigen; HLA

**For citation:** Mazerkina I.A. Idiosyncratic drug-induced liver injury: from pathogenesis to risk reduction. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):204–214. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-204-214>

## Введение

Идиосинкратическая лекарственная гепатотоксичность (иЛГТ) может стать причиной тяжелых гепатоцеллюлярных повреждений, приводящих к летальному исходу или необходимости трансплантации печени. В США и ряде европейских стран иЛГТ стала основанием для запрета применения или ограничения показаний к применению нимесулида (нестероидное противовоспалительное средство), троглитазона (противодиабетическое средство), ксимелагатрана (антикоагулянтное средство), мипомерсена (гиполипидемическое средство) и других лекарственных средств [1–3].

Идиосинкратическое лекарственное повреждение печени, в отличие от прямого, имеет более продолжительный латентный период, не воспроизводится в общепринятых тестах на токсичность *in vivo* и не обладает прямой дозозависимостью [4]. Низкая частота развития иЛГТ в общей популяции, около 1:1000 – 1:10000, снижает вероятность ее выявления в дорегистрационных клинических исследованиях [5]. Значительным шагом вперед в плане недопущения лекарственных средств (ЛС) с потенциалом идиосинкратической гепатотоксичности на фармацевтический рынок было внедрение в дорегистрационные клинические

исследования мониторинга гепатоцеллюлярных повреждений печени<sup>1</sup>, основанного на выявлении их связи с изменениями показателей ряда биохимических маркеров. Обнаруженная закономерность, получившая название закон Хая (Hu's Law), заключается в присоединении к признакам повреждения печени (повышение активности трансаминаз) повышение уровня общего билирубина (выше 2 верхних границ нормы) при отсутствии других явных причин его повышения (гепатит, обструкция желчных путей) [6]. Если при проведении дорегистрационных клинических исследований регистрируется один случай, соответствующий критериям закона Хая, это вызывает настороженность, а два случая считаются прогностически значимым фактором гепатотоксичного потенциала у ЛС при его применении в большой популяции.

Клинические испытания являются последним этапом разработки ЛС, к этому времени уже затрачены значительные ресурсы, и важным направлением поиска является выявление факторов, которые позволили бы исключить потенциально гепатотоксичное ЛС на более раннем этапе. Ключевым моментом для определения потенциала ЛС вызывать идиосинкратическое повреждение печени является понимание лежащих в его основе патогенетических процессов. При прямой лекарственной гепатотоксичности клеточный стресс от непосредственного воздействия ЛС и/или его метаболитов запускает механизмы дезактивации и адаптации, что в итоге приводит к некрозу или апоптозу. Пути идиосинкратического лекарственного повреждения печени сложнее: при ИЛГТ так же, как и при прямой лекарственной гепатотоксичности, имеет место повреждающее действие ЛС или метаболита на клетки печени, но ведущая роль отводится реакции на эти повреждения со стороны адаптивной иммунной системы [7].

**Цель работы** — обзор современных представлений об иммунном патогенезе идиосинкратического лекарственного повреждения печени и возможностях прогнозирования и предупреждения риска его развития.

### Механизмы развития ИЛГТ

Предрасположенность к развитию ИЛГТ связывают с разными факторами, такими как пожилой возраст, женский пол и генетические особенности, ни один которых не является прогностически значимым [7–10].

В настоящее время основной механизм развития ИЛГТ связывают с адаптивной иммунной системой. В клиническом течении ИЛГТ присутствуют общие черты с идиосинкратическими повреждениями других систем. Чаще всего ИЛГТ развивается через 1–3 мес. после начала приема ЛС и при повторном назначении латентный период укорачивается, однако в некоторых случаях реакция развивается после первого приема или не развивается при повторном назначении у одного и того же пациента [8, 9]. Также типичным считается отсутствие прямой дозозависимости, однако ИЛГТ редко развивается при применении ЛС в дозах менее 10 мг/сут [10]. Имеются данные, что применение ингибиторов иммунных контрольных точек может повысить риск ИЛГТ [11]. Самый значимый фактор риска, указывающий на иммунный механизм, — ассоциация ИЛГТ при использовании некоторых ЛС с определенными гаплотипами человеческого лейкоцитарного антигена (human leucocyte antigen, HLA), однако при этом у большинства носителей таких «гаплотипов риска» развития ИЛГТ не происходит [12].

Печень является иммунотолерантным органом, что означает наличие механизмов, препятствующих выраженной иммунной реакции на воспалительные молекулы и патогены, попадающие в нее через желудочно-кишечный тракт. Избежать значительных повреждений печени в результате активации адаптивной иммунной системы при попадании в организм ксенобиотиков позволяет комплекс проверяющих и ограничительных механизмов с участием различных клеток (например, регуляторных Т-лимфоцитов), цитокинов и других молекул, включая молекулы иммунных контрольных точек: белок запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4). Сбой на каком-то этапе и приводит к возникновению идиосинкратического повреждения печени [13–15].

Главными исполнительными клетками адаптивного иммунного ответа в организме являются цитотоксические клетки CD8<sup>+</sup> (Т-киллеры) и В-клетки, которые после активации становятся плазматическими клетками, продуцирующими антитела. Иногда при ИЛГТ определяются антитела к ЛС или аутоантитела, но гистологические данные указывают, что преобладает

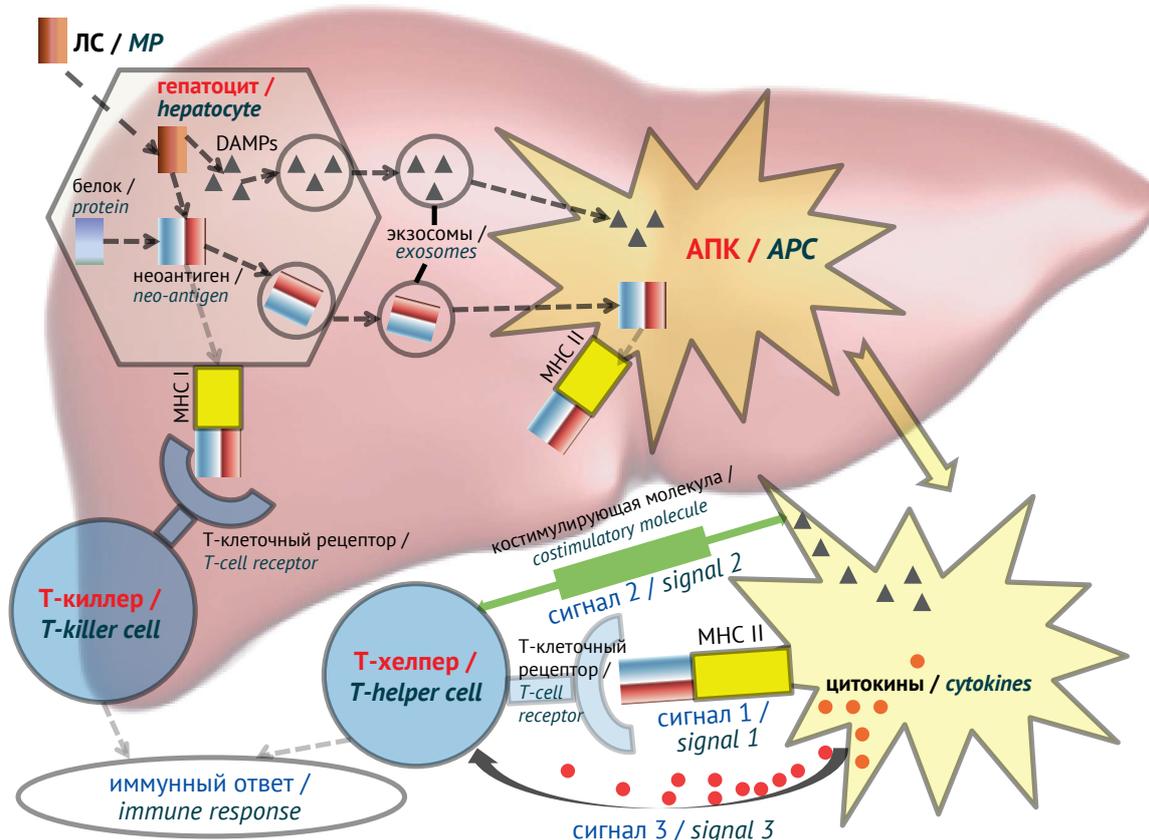
<sup>1</sup> Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. Guidance for industry. FDA; 2009.

иммунное повреждение с участием клеток CD8<sup>+</sup> [16]. Регуляция адаптивного иммунного ответа осуществляется с участием клеток CD4<sup>+</sup> (Т-хелперов) [9, 13, 14]. Схема иммунного механизма развития ИЛГТ представлена на *рисунке 1*.

Для активации регулирующих клеток CD4<sup>+</sup> необходимо три сигнала, в том числе с участием клеток врожденной иммунной системы [9].

**1 сигнал: модификация ЛС, формирование неоантигена и его связывание с главным комплексом гистосовместимости класса II антигенпрезентирующих клеток (АПК).** К АПК относятся клетки, экспрессирующие главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC, он же HLA) класса II (MHCII): дендритные клетки, В-лимфоциты, эпителиальные клетки печеночных синусов и макрофаги. Химически активные вещества (метаболиты, образовавшиеся под воздействием изоферментов цитохрома P450 или других, активные формы кислорода,

в некоторых случаях – сами ЛС), связываясь с белками клеток печени или другими макромолекулами, могут их модифицировать с образованием неоантигенов. Модифицированные молекулы-неоантигены могут быть восприняты как чужеродные и захвачены АПК для дальнейшей их презентации лимфоцитам. Образование неоантигенов происходит преимущественно в гепатоцитах, так как АПК имеют мало ферментов. Для того чтобы быть презентируемыми иммунной системе в комплексе MHCII, неоантигены должны попасть из гепатоцитов в АПК. Неоантигены могут попасть из гепатоцитов в АПК двумя путями. АПК может фагоцитировать гепатоцит, находящийся в процессе апоптоза или погибший в результате токсического действия ЛС. Такой путь малопродуктивен, поскольку обновление гепатоцитов происходит достаточно медленно, а большинство ЛС, вызывающих ИЛГТ, обладают слабой цитотоксичностью. Более



**Рис. 1.** Механизм идиосинкратического лекарственного повреждения печени (объяснения в тексте). ЛС – лекарственное средство; АПК – антигенпрезентирующая клетка; DAMPs – молекулярные паттерны, связанные с повреждением; MHC I – главный комплекс гистосовместимости класса I; MHC II – главный комплекс гистосовместимости класса II

**Fig. 1.** Mechanism of idiosyncratic drug-induced liver injury (see explanations in the text). MP, medicinal product; APC, antigen-presenting cell; DAMPs, damage-associated molecular patterns; MHC, major histocompatibility complex

вероятный путь — попадание модифицированных белков из гепатоцитов в АПК в экзосомах. В АПК белки-неоантигены расщепляются на пептиды и в качестве составной части МНСII презентуются клеткам CD4<sup>+</sup>, у которых экспрессирован рецептор, способный распознать такой пептид.

**2 сигнал: экспрессия на АПК костимулирующих молекул.** Костимулирующие молекулы, такие как CD80, CD86 и CD40, образуют связи с корецепторами CD4<sup>+</sup>. В этом участвуют высвобожденные в межклеточное пространство или на поверхность клеток фрагменты молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Появление DAMPs происходит при нарушениях, вызванных действием активных метаболитов, митохондриальным повреждением, ингибированием помпы выведения желчных кислот (bile salt export pump, BSEP), реакцией на несвернутые белки (unfolded protein response, UPR), оксидативным стрессом. В соответствии с гипотезой опасности (danger hypothesis) [17] для возникновения иммунного ответа необходима совместная стимуляция запускающих механизмов с участием DAMPs, появление которых сигнализирует о повреждении, то есть иммунная система будет игнорировать чужеродное вещество, пока оно не вызвало повреждение или клеточный стресс. DAMPs через рецепторы, распознающие паттерны (pattern recognition receptors, PRRs), такие как Toll-подобный рецептор, активируют АПК, что приводит к экспрессии на АПК костимулирующих молекул. К DAMPs относятся белки теплового шока, хроматин-связанные белки группы высокой мобильности B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1), фрагменты ДНК и РНК и др. [18]. Основным средством перемещения DAMPs из мест образования к иммунным клеткам являются экзосомы [19].

**3 сигнал: продукция цитокинов.** Выделение цитокинов из умерших или находящихся в состоянии стресса клеток является сигналом для активации и пролиферации клеток CD4<sup>+</sup>, тип и количество цитокинов определяет, какой тип Т-хелпера производить. Т-хелперы имеют разные функции: клетки Th1 активируют адаптивный клеточный ответ (клетки CD8<sup>+</sup>), клетки Th2 — адаптивный гуморальный ответ (образование антител), клетки Th17 обладают провоспалительным действием, регулирующие Т-клетки обеспечивают иммунную толерантность. АПК могут активировать клетки

CD4<sup>+</sup> Treg, которые подавляют иммунный ответ, а также могут высвобождать подавляющие иммунный ответ цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 10 [9].

Белки, модифицированные в гепатоцитах активными метаболитами ЛС, могут быть презентированы на поверхности гепатоцитов в комплексе с МНСI (в отличие от АПК все ядерные клетки имеют МНСI). Комплекс МНСI/пептид связывается с рецепторами клеток CD8<sup>+</sup>, что приводит к цитотоксическому иммунному ответу. Однако до тех пор, пока пептиды, модифицированные ЛС, не будут распознаны рецепторами МНСII, МНСI и Т-хелперов, полноценного адаптивного иммунного ответа и значимого повреждения печени не произойдет.

Не все ЛС, вызывающие идиосинкратические реакции, при биотрансформации образуют активные метаболиты. Существует концепция *p-i* — фармакологическое взаимодействие ЛС с антиген-специфичными иммунными рецепторами (pharmacological interaction with immune receptors), согласно которой некоторые ЛС могут нековалентно связываться с МНС и быть презентированы Т-клеткам через их рецепторы [20]. Например, ксимелагатран не образует метаболитов, однако может вызывать ИЛГТ [21]. Также есть свидетельства ассоциации ИЛГТ со специфичными Т-клеточными рецепторами [22].

Другие механизмы развития ИЛГТ — образование активных метаболитов и активных форм кислорода, нековалентное связывание, ингибирование помпы выведения желчных кислот (BSEP), отклик на неструктурированные белки (unfolded protein response), повреждение митохондрий — являются дополняющими факторами развития идиосинкратической реакции, участвуя в образовании модифицированных белков и DAMPs [23].

## Пути снижения риска развития ИЛГТ

### Доклинические исследования

**Исследования *in vitro*.** В исследованиях *in vitro* используют различные клеточные культуры, выращенные в различных конфигурациях, для проведения скрининга ЛС на наличие общей цитотоксичности, возможности участия ЛС в образовании активных метаболитов и активных форм кислорода, в нековалентном связывании с МНС, способности ЛС вызывать повреждение митохондрий, взаимодействие с транспортерами и ферментами, а также участвовать в межлекарственном взаимодействии на уровне транспортеров и ферментов,

в образовании DAMPs, в отклике на неструктурированные белки и др. [23]. Следует отметить, что эти свойства определяются у ЛС с уже известным идиосинкратическим потенциалом для подтверждения их роли в развитии иЛГТ, и данные таких исследований не являются прогностическими.

Шагом вперед в исследованиях иЛГТ *in vitro* стало определение сигнализации между клетками печени и иммунной системы. M.O. Ogese и соавт. [24] при изучении воздействия различных ЛС с идиосинкратическим гепатотоксическим потенциалом (амоксициллин, флуклоксациллин, нитрозо-сульфаметоксазол, изониазид) на культуре первичных гепатоцитов показали, что транспортированные в экзосомах модифицированные белки из гепатоцитов фагоцитировались дендритными клетками, вызывая выделение различных цитокинов, и вызывали активацию наивных Т-клеток. Ранее B.D. Cosgrove и соавт. [25] в исследованиях на клеточных моделях было продемонстрировано, что одновременное воздействие ЛС, имеющих потенциал вызывать иЛГТ, с липосахаридами и/или цитокинами (фактор некроза опухоли TNF $\alpha$ , гамма-интерферон (IFN $\gamma$ ), ИЛ1 $\alpha$  и ИЛ6) приводит к синергизму цитотоксического действия. Авторы предложили для скрининга потенциала идиосинкратической гепатотоксичности, связанной с воспалением, использовать воздействие комбинации ЛС и смеси цитокинов на первичные гепатоциты человека. S. Oda и соавт. [26] разработали систему *in vitro* с использованием мононуклеарных клеток периферической крови (hPBMCs) как источника иммунных клеток при совместном культивировании с клетками HepG2 для прогнозирования потенциала ЛС вызывать иЛГТ.

Перспективным для прогнозирования развития иЛГТ представляется использование технологий Big Data: транскриптомики [27, 28], протеомики [29], метаболомики [30]. Эти технологии позволяют получить большое количество данных, отражающих изменения, происходящие в клетке при воздействии различных веществ, на уровне транскрипции, синтеза белков и метаболизма.

**Исследования *in vivo*.** Модели гепатотоксичности на лабораторных животных не всегда релевантны даже при исследовании прямой ЛГТ вследствие межвидовых различий [31]. Тем не менее есть несколько моделей, позволяющих исследовать механизмы иЛГТ.

**Модель с подавлением иммунной толерантности** была разработана на основе гипотезы, что иммунная толерантность предупреждает повреждение печени при воздействии антигенов и в патогенезе иЛГТ нарушение иммунной толерантности играет одну из главных ролей. Для таких исследований используют мышей с нокаутированным геном PD-1 с добавлением антител к CTLA-4 для подавления иммунного ответа. Так, в исследовании I.G. Metushi и соавт. [31] у мышей с нокаутированным геном PD-1 препарат амодиахинин вызывал более тяжелое повреждение печени, чем у мышей дикого типа, у которых нарушения функции печени проходили самопроизвольно. Дополнительное подавление антителами цитотоксического CTLA-4, который играет одну из ведущих ролей в иммунотолерантности, приводило к развитию более тяжелых повреждений печени, сходных с иЛГТ у человека. Отмечалось увеличение количества Т-клеток CD8 $^+$  и макрофагов, а также регуляторных Т-клеток, вероятно, с целью подавления повреждения. В дальнейшем это привело к уменьшению количества Т-клеток CD8 $^+$  и уменьшению повреждения [32]. Использование этой модели позволяет продемонстрировать участие нескольких факторов в повреждении клеток печени при иЛГТ, а также способность иммунной системы восстанавливать иммунную толерантность. В другом исследовании на мышах с нарушенной иммунотолерантностью за счет обеднения клеток-супрессоров миелоидного происхождения было показано, что гепатотоксичность галотана развивается по иммуноаллергическому механизму с образованием антител [33].

**Гуманизированные модели мышей:** 1) модели мышей с гуманизированными тканями, в которых иммунодефицитным мышам подсаживают клетки печени человека [34, 35]; 2) трансгенные мыши с интегрированными человеческими генами [36]. Основной проблемой таких моделей остается экспрессия человеческих генов в организме мышей, что может привести к непредсказуемой регуляции различных процессов и затрудняет использование гуманизированных моделей для прогнозирования развития нарушений у человека. Прогностическое значение таких моделей для клинической практики также низкое, поскольку их дизайн основан на наличии предрасположенности к конкретным видам повреждений [37].

Механизм развития идиосинкратического повреждения является многофакторным и связан с индивидуальными особенностями иммунной системы, поэтому вызывает сомнения существование маркера, который позволил бы определить *in vitro* идиосинкратический гепатотоксический потенциал нового ЛС с учетом индивидуальных особенностей.

Тем не менее доклинические исследования имеют важное значение для понимания механизмов повреждений, сигналов, метаболизма и восстановления при ИЛГТ. Скрининг *in vitro* позволяет исключить из ЛС-кандидатов вещества с высоким цитотоксическим потенциалом, способностью образовывать высокоактивные метаболиты и вызывать повреждение митохондрий.

### Генетические исследования

Индивидуальные особенности любого звена функционирования иммунной системы, в том числе генетически обусловленные, могут быть факторами риска нарушения иммуноtolерантности и развития ИЛГТ. Подробный обзор о роли генетических факторов в развитии ИЛГТ представлен С. Stephens и соавт. [38].

В работах по исследованию полиморфизма генов, вовлеченных в разные звенья процесса развития гепатотоксичности, первой мишенью стали гены, кодирующие ферменты процессов биотрансформации и нейтрализации ЛС. Выводы таких исследований были противоречивы. Например, в работе К. Pachkoria и соавт. [39] генотипирование 60 пациентов, у которых были обнаружены поражения печени при применении различных ЛС, не выявило аллелей гена цитохрома P450 CYP2C9, ассоциированных с гепатотоксичностью. В других исследованиях, напротив, была выявлена ассоциация гепатотоксичности некоторых ЛС (вальпроевая кислота, эфавиренц, противотуберкулезные средства) с определенными аллелями CYP [40–42]. Результаты исследования ассоциаций лекарственной гепатотоксичности с полиморфизмом ферментов II фазы биотрансформации и транспортеров также были неоднозначны [43–48]. Частично это можно объяснить небольшим размером выборок и их этнической неоднородностью.

При изучении ассоциаций между лекарственной гепатотоксичностью и полиморфизмом генов HLA, в том числе у различных этнических групп, была выявлена ассоциация полиморфизма гена HLA I с гепатотоксичностью препаратов триметоприм+сульфаметоксазол [49], тиклопидин [50], а также при применении растения

*Polygonum multiflorum* у китайцев [51, 52]. С полиморфизмом гена HLA II ассоциировалась гепатотоксичность препарата амоксициллин+клавулановая кислота [53]. Также была показана ассоциация полиморфизма гена ИЛ-10 с лекарственной гепатотоксичностью при применении диклофенака [54].

**Полногеномный поиск ассоциаций.** Значительным шагом вперед в исследовании связи генетических факторов с ИЛГТ стала возможность проведения полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study, GWA), позволяющего изучать полиморфизм одного нуклеотида (single-nucleotide polymorphism, SNP). Полногеномный поиск ассоциаций основан на технологии с использованием SNP-микрочипов и позволяет анализировать большое количество однонуклеотидных полиморфизмов одновременно без предварительного выбора локального гена [55]. Эти исследования не подтвердили ассоциации полиморфизма генов, участвующих в метаболизме, с предрасположенностью к лекарственной гепатотоксичности, за исключением ассоциации генотипа медленного ацелирования с гепатотоксичностью противотуберкулезного лечения у тайских пациентов [56].

Полногеномные исследования ассоциаций выявили значительное количество ассоциаций полиморфизма гена HLA обоих классов с ИЛГТ. Для HLA I были определены ассоциации следующих полиморфизмов с развитием ИЛГТ: A\*02:01 — амоксициллин+клавулановая кислота [57], A\*31:01 — карбамазепин [58], A\*33:01 — тербинафин, фенофибрат, тиклопидин [59], B\*35:02 — миноциклин [60], B\*39:01 — инфликсимаб [61], B\*57:01 — флуклоксациллин [62, 63]. Аналогичные ассоциации определены для HLA II: DRB1\*07 — ксимелагатран [64], DRB1\*07:01 — лапатиниб [65, 66], DRB1\*15:01-DQB1\*06:02 — люмиракоксиб [67], DRB1\*16:01-DQB1\*05:02 — флупиритин [68].

Е.Т. Cirulli и соавт. при исследовании пациентов разных этнических групп с лекарственной гепатотоксичностью ( $n=2048$ , контроль  $n=12429$ ) была показана ассоциация ИЛГТ, развившейся при применении различных ЛС, с полиморфизмом rs2476601 гена PTPN22, кодирующего протеиновую тирозинфосфатазу [69], которой отводится важная роль в регуляции активации Т-клеток и эффекторного ответа [70].

Установленные ассоциации подтверждают роль иммунных механизмов в развитии ИЛГТ. Следует отметить, что большинство аллелей, ассоциированных с повышенным риском

развития иЛГТ, имеют слабую положительную прогностическую ценность, что подтверждает многофакторность патогенеза иЛГТ. Это делает нецелесообразным рутинное генетическое тестирование с целью выявления риска при назначении ЛС [71]. С другой стороны, генетические факторы риска развития иЛГТ имеют высокую отрицательную прогностическую ценность и поэтому их исследование может быть полезным в клинических ситуациях, когда необходимо исключить или подтвердить диагноз иЛГТ [72], а также для выявления препарата – наиболее вероятного гепатотоксиканта при одновременном назначении нескольких ЛС.

### Заключение

В настоящее время имеется значительная доказательная база иммунного механизма развития иЛГТ. Иммунная толерантность печени осуществляется за счет нескольких механизмов, на разных уровнях предохраняющих печень от развития повреждения в результате активации адаптивной иммунной системы. Ослабление иммунной толерантности с развитием иЛГТ может произойти при совпадении нескольких неблагоприятных факторов, связанных как с химическими свойствами ЛС, так и с генетическими особенностями пациента.

На этапе доклинических исследований снизить риск гепатотоксичности новых ЛС позволя-

ет изучение общей токсичности ЛС-кандидата, выявление его способности образовывать активные метаболиты и активные формы кислорода, участвовать в высвобождении DAMPs, вызывать повреждение митохондрий, способности образовывать нековалентные связи, взаимодействовать с транспортерами, а также изучение межлекарственного взаимодействия на уровне транспортеров и ферментов.

Клинические исследования генетических особенностей пациентов, у которых наблюдалась иЛГТ, позволяют определить аллели, ассоциированные с повышенным риском идиосинкратического повреждения печени. Однако их результаты имеют слабую положительную прогностическую ценность из-за многофакторности патогенеза иЛГТ. В то же время их высокая отрицательная прогностическая ценность может использоваться в клинике для исключения иЛГТ или для выявления гепатотоксичного ЛС при полипрагмазии. От полногеномных исследований ассоциаций можно ожидать выявления комбинаций нескольких аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития иЛГТ, что увеличит положительную прогностическую ценность и сможет использоваться в персонализированной медицине. Изучение механизмов развития иЛГТ также может стать шагом к разработке ЛС, способных остановить идиосинкратическую реакцию.

### Литература / References

1. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
2. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open*. 2014; 4(1):e004221. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004221>
3. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016;14:10. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0553-2>
4. Chen M, Will Y. *Drug-induced liver toxicity*. New York: Humana New York; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7677-5>
5. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x>
6. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáiz I, González-Jiménez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–18.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>
7. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>
8. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2014;146(4):914–28. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.032>
9. Jee A, Sernoskie SC, Uetrecht J. Idiosyncratic drug-induced liver injury: mechanistic and clinical challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2954. <https://doi.org/10.3390/ijms22062954>
10. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008;47(6):2003–9. <https://doi.org/10.1002/hep.22272>
11. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1365–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1302338>

12. Daly AK, Day CP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev.* 2012;44(1):116–26. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.605790>
13. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S54–62. <https://doi.org/10.1002/hep.21060>
14. Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:60–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.020>
15. Zheng M, Tian Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance. *Front Immunol.* 2019;10:2525. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02525>
16. Foureau DM, Walling TL, Maddukuri V, Anderson W, Culbreath K, Kleiner DE, et al. Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(1):40–51. <https://doi.org/10.1111/cei.12558>
17. Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis – potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology.* 2002;181–182:55–63. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00255-x](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00255-x)
18. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:493–518. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847>
19. Fleshner M, Crane CR. Exosomes, DAMPs and miRNA: features of stress physiology and immune homeostasis. *Trends Immunol.* 2017;38(10):768–76. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.002>
20. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):301–5. <https://doi.org/10.1097/00130832-200208000-00003>
21. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):407–18. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0_13)
22. Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, Chen YT, Hung SI. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1266–76.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.013>
23. Segovia-Zafra A, Di Zeo-Sánchez DE, López-Gómez C, Pérez-Valdés Z, García-Fuentes E, Andrade RJ, et al. Preclinical models of idiosyncratic drug-induced liver injury (iDILI): moving towards prediction. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(12):3685–726. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.11.013>
24. Ogese MO, Jenkins RE, Adair K, Taylor A, Meng X, Faulkner L, et al. Exosomal transport of hepatocyte-derived drug-modified proteins to the immune system. *Hepatology.* 2019;70(5):1732–49. <https://doi.org/10.1002/hep.30701>
25. Cosgrove BD, King BM, Hasan MA, Alexopoulos LG, Farazi PA, Hendriks BS, et al. Synergistic drug-cytokine induction of hepatocellular death as an in vitro approach for the study of inflammation-associated idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;237(3):317–30. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.04.002>
26. Oda S, Matsuo K, Nakajima A, Yokoi T. A novel cell-based assay for the evaluation of immune- and inflammatory-related gene expression as biomarkers for the risk assessment of drug-induced liver injury. *Toxicol Lett.* 2016;241:60–70. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.029>
27. Lowe R, Shirley N, Bleackley M, Dolan S, Shafee T. Transcriptomics technologies. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(5):1005457. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005457>
28. De Abreu KN, Overmann GJ, Adams RL, Tiesman JP, Dunavent J, Shan YK, et al. A novel transcriptomics based in vitro method to compare and predict hepatotoxicity based on mode of action. *Toxicology.* 2015;328:29–39. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.11.008>
29. Ölander M, Wiśniewski JR, Artursson P. Cell-type-resolved proteomic analysis of the human liver. *Liver Int.* 2020;40(7):1770–80. <https://doi.org/10.1111/liv.14452>
30. Cuykx M, Rodrigues RM, Laukens K, Vanhaecke T, Covaci A. In vitro assessment of hepatotoxicity by metabolomics: a review. *Arch Toxicol.* 2018;92(10):3007–29. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2286-9>
31. Sakai C, Iwano S, Yamazaki Y, Ando A, Nakane F, Kouno M, et al. Species differences in the pharmacokinetic parameters of cytochrome P450 probe substrates between experimental animals, such as mice, rats, dogs, monkeys, and microminipigs, and humans. *J Drug Metab Toxicol.* 2014;5:6. <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000173>
32. Metushi IG, Hayes MA, Uetrecht J. Treatment of PD-1(-/-) mice with amodiaquine and anti-CTLA4 leads to liver injury similar to idiosyncratic liver injury in patients. *Hepatology.* 2015;61(4):1332–42. <https://doi.org/10.1002/hep.27549>
33. Chakraborty M, Fullerton AM, Semple K, Chea LS, Proctor WR, Bourdi M, et al. Drug-induced allergic hepatitis develops in mice when myeloid-derived suppressor cells are depleted prior to halothane treatment. *Hepatology.* 2015;62(2):546–57. <https://doi.org/10.1002/hep.27764>
34. Kakuni M, Morita M, Matsuo K, Katoh Y, Nakajima M, Tateno C, Yokoi T. Chimeric mice with a humanized liver as an animal model of troglitazone-induced liver injury. *Toxicol Lett.* 2012;214(1):9–18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.08.001>
35. Ekdahl A, Weidolf L, Baginski M, Morikawa Y, Thompson RA, Wilson ID. The metabolic fate of fenclozic acid in chimeric mice with a humanized liver. *Arch Toxicol.* 2018;92(9):2819–28. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2274-0>
36. Song B, Aoki S, Liu C, Susukida T, Ito K. An animal model of abacavir-induced HLA-mediated liver injury. *Toxicol Sci.* 2018;162(2):713–23. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy001>
37. McGill MR, Jaeschke H. Animal models of drug-induced liver injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(5):1031–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.037>
38. Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Genetic risk factors in the development of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(2):153–69. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1854726>

39. Pachkoria K, Lucena MI, Ruiz-Cabello F, Crespo E, Cabello MR, Andrade RJ. Genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 are not related to drug-induced idiosyncratic liver injury (DILI). *Br J Pharmacol*. 2007;150(6):808–15.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707122>
40. Zhao M, Zhang T, Li G, Qiu F, Sun Y, Zhao L. Associations of CYP2C9 and CYP2A6 polymorphisms with the concentrations of valproate and its hepatotoxin metabolites and valproate-induced hepatotoxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(2):138–43.  
<https://doi.org/10.1111/bcpt.12776>
41. Yimer G, Amogne W, Habtewold A, Makonnen E, Ueda N, Suda A, et al. High plasma efavirenz level and CYP2B6\*6 are associated with efavirenz-based HAART-induced liver injury in the treatment of naïve HIV patients from Ethiopia: a prospective cohort study. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(6):499–506.  
<https://doi.org/10.1038/tpj.2011.34>
42. Hu X, Zhang M, Bai H, Wu L, Chen Y, Ding L, et al. Antituberculosis drug-induced adverse events in the liver, kidneys, and blood: clinical profiles and pharmacogenetic predictors. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):326–34.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.924>
43. Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, Swainsbury RA, Dang TS, Day CP. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology*. 2007;132(1):272–81.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.023>
44. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukhinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, et al. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1364–9.  
<https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0310>
45. Sharma SK, Jha BK, Sharma A, Sreenivas V, Upadhyay V, Jaisinghani C, et al. Genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 2 & susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2016;144(6):924–8.  
[https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_684\\_14](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_684_14)
46. Du H, Chen X, Fang Y, Yan O, Xu H, Li L, et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013;40(5):3591–6.  
<https://doi.org/10.1007/s11033-012-2433-y>
47. Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-Oka L, et al. NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2018;28(7):167–76.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000339>
48. Zhang M, Wang S, Wilffert B, Tong R, van Soolingen D, van den Hof S, Alffenaar JW. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2747–60.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
49. Li YJ, Phillips EJ, Dellinger A, Nicoletti P, Schutte R, Li D, et al. Human leukocyte antigen B\*14:01 and B\*35:01 are associated with trimethoprim-sulfamethoxazole induced liver injury. *Hepatology*. 2021;73(1):268–81.  
<https://doi.org/10.1002/hep.31258>
50. Hirata K, Takagi H, Yamamoto M, Matsumoto T, Nishiya T, Mori K, et al. Ticlopidine-induced hepatotoxicity is associated with specific human leukocyte antigen genomic subtypes in Japanese patients: a preliminary case-control study. *Pharmacogenomics J*. 2008;8(1):29–33.  
<https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500442>
51. Li C, Rao T, Chen X, Zou Z, Wei A, Tang J, et al. HLA-B\*35:01 allele is a potential biomarker for predicting Polygonum multiflorum-induced liver injury in humans. *Hepatology*. 2019;70(1):346–57.  
<https://doi.org/10.1002/hep.30660>
52. Yang WN, Pang LL, Zhou JY, Qiu YW, Miao L, Wang SY, et al. Single-nucleotide polymorphisms of HLA and Polygonum multiflorum-induced liver injury in the Han Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1329–39.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1329>
53. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, Mills PR. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut*. 2000;47(5):717–20.  
<https://doi.org/10.1136/gut.47.5.717>
54. Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, Sonchit N, Leathart JB, Alexander G, et al. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology*. 2004;39(5):1430–40.  
<https://doi.org/10.1002/hep.20205>
55. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;(1):59.  
<https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
56. Suvichapanich S, Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Chuchottawon C, Kantima T, et al. Genome-wide association study confirming the association of NAT2 with susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(8):e02692–18.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.02692-18>
57. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011;141(1):338–47.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.001>
58. Nicoletti P, Barrett S, McEvoy L, Daly AK, Aithal G, Lucena MI, et al. Shared genetic risk factors across carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(5):1028–36.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.1493>
59. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, et al. Association of liver injury from specific drugs, or groups of drugs, with polymorphisms in HLA and other genes in a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1078–89.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.016>
60. Urban TJ, Nicoletti P, Chalasani N, Serrano J, Stolz A, Daly AK, et al. Minocycline hepatotoxicity: clinical characterization and identification of HLA-B\*35:02 as a risk factor. *J Hepatol*. 2017;67(1):137–44.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.010>

61. Bruno CD, Fremd B, Church RJ, Daly AK, Aithal GP, Björnsson ES, et al. HLA associations with infliximab-induced liver injury. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(5):681–6. <https://doi.org/10.1038/s41397-020-0159-0>
62. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009;41(7):816–9. <https://doi.org/10.1038/ng.379>
63. Nicoletti P, Aithal GP, Chamberlain TC, Coulthard S, Alshabeeb M, Grove JJ, et al. Drug-induced liver injury due to flucloxacillin: relevance of multiple human leukocyte antigen alleles. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):245–53. <https://doi.org/10.1002/cpt.1375>
64. Kindmark A, Jawaid A, Harbron CG, Barratt BJ, Bengtsson OF, Andersson TB, et al. Genome-wide pharmacogenetic investigation of a hepatic adverse event without clinical signs of immunopathology suggests an underlying immune pathogenesis. *Pharmacogenomics J.* 2008;8(3):186–95. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500458>
65. Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, Bing N, Cox CJ, King KS, et al. HLA-DQA1\*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):667–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3197>
66. Parham LR, Briley LP, Li L, Shen J, Newcombe PJ, King KS, et al. Comprehensive genome-wide evaluation of lapatinib-induced liver injury yields a single genetic signal centered on known risk allele HLA-DRB1\*07:01. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(2):180–5. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.40>
67. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, Yang F, Zhao X, Klickstein L, et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet.* 2010;42(8):711–4. <https://doi.org/10.1038/ng.632>
68. Nicoletti P, Werk AN, Sawle A, Shen Y, Urban TJ, Coulthard SA, et al. HLA-DRB1\*16: 01-DQB1\*05: 02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(5):218–24. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000209>
69. Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, Andrade RJ, Björnsson ES, Chalasani N, et al. A missense variant in PTPN22 is a risk factor for drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1707–1716.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.034>
70. Zhang X, Yu Y, Bai B, Wang T, Zhao J, Zhang N, et al. PTPN22 interacts with EB1 to regulate T-cell receptor signaling. *FASEB J.* 2020;34(7):8959–74. <https://doi.org/10.1096/fj.201902811RR>
71. Alfirevic A, Pirmohamed M. Predictive genetic testing for drug-induced liver injury: considerations of clinical utility. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(3):376–80. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.107>
72. Kaliyaperumal K, Grove JJ, Delahay RM, Griffiths WJH, Duckworth A, Aithal GP. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): molecular biology to clinical applications. *J Hepatol.* 2018;69(4):948–57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.013>

**Вклад авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400082-4).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

**Мазеркина Ирина Анатольевна**, канд. мед. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>  
[mazerkina@expmed.ru](mailto:mazerkina@expmed.ru)

Поступила 05.04.2023

После доработки 30.05.2023

Принята к публикации 06.06.2023

**Irina A. Mazerkina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>  
[mazerkina@expmed.ru](mailto:mazerkina@expmed.ru)

Received 5 April 2023

Revised 30 May 2023

Accepted 6 June 2023