

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025134683-694>

EDN: ZRAIYR

## Фармакогенетика — молекулярные ключи от персонализированной медицины

И.А. Трофимов, А.В. Блинова✉

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Блинова Алиса Владимировна, [blinova-alisa@mail.ru](mailto:blinova-alisa@mail.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Фармакогенетика — это междисциплинарная специальность, находящаяся на стыке генетики и клинической фармакологии. Полиморфизмы отдельных генов могут быть ассоциированы с различной скоростью метаболизма лекарственных препаратов, риском развития многих побочных эффектов, явлениями лекарственной резистентности. В профессиональном сообществе продолжается дискуссия о том, какие именно полиморфизмы каких конкретно генов стоит рассматривать как значимые детерминанты вариабельности фармакокинетики препаратов. Решением проблемы может стать создание «мультигенных» панелей, позволяющих одномоментно обнаруживать множество олигонуклеотидных полиморфизмов, или напротив — поиск и анализ генов немногочисленных, но связанных с метаболизмом сразу нескольких классов препаратов.

**Цель** — обобщить и представить достижения и перспективы развития фармакогенетики, возможности и преимущества ее применения в повседневной клинической практике.

**Материалы и методы.** В обзор литературы включено 50 статей на русском и английском языках, опубликованных в период с 2020 по 2025 годы, в журналах с импакт-фактором выше 3, размещенных на платформах PubMed и Cochrane и отобранных по ключевым словам: фармакогенетика, фармакогеномика, генетический полиморфизм, генетически обусловленные побочные эффекты лекарственных средств, генетика взаимодействия лекарственных препаратов. Из них 27 — это систематические обзоры и мета-анализы, 23 — оригинальные клинико-лабораторные исследования. В обзор включались поперечные исследования и исследования с дизайном «случай–контроль», проведенные на выборках объемом более 50 человек.

**Заключение.** Медицина будущего — это персонализированная медицина. Она предполагает разработку стратегий лечения и профилактики заболеваний на основе многих индивидуальных факторов со стороны пациента: пола, возраста, образа жизни, компонентов окружающей среды и, разумеется, особенностей генетического кода. Геномный анализ в будущем может стать важным элементом в подборе точной и безопасной медикаментозной терапии. В данном обзоре были приведены лишь некоторые, наиболее яркие примеры подобных клинико-генетических аспектов.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; однонуклеотидный полиморфизм; клопидогрел; карбамазепин.

### Для цитирования:

Трофимов И.А., Блинова А.В. Фармакогенетика — молекулярные ключи от персонализированной медицины // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 4. С. 683–694. doi: 10.23888/HMJ2025134683-694 EDN: ZRAIYR

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025134683-694>

EDN: ZRAIYR

## Pharmacogenetics is the Molecular Key to Personalized Medicine

Il'ya A. Trofimov, Alisa V. Blinova<sup>✉</sup>

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

*Corresponding author:* Alisa V. Blinova, [blinova-alisa@mail.ru](mailto:blinova-alisa@mail.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Pharmacogenetics is an interdisciplinary specialty that lies at the intersection of genetics and clinical pharmacology. Polymorphisms of certain genes can be associated with different rates of drug metabolism, the risk of developing numerous side effects and drug resistance phenomena. In the professional community, a discussion continues about what exact polymorphisms of what specific genes should be considered significant determinants of drug pharmacokinetic variability. A solution could be the creation of 'multi-gene' panels that allow for the simultaneous detection of multiple oligonucleotide polymorphisms, or, conversely, the search for and analysis of genes that are few in number but are associated with the metabolism of several drug classes.

**AIM:** To summarize and present the achievements and prospects for the development of pharmacokinetics, and the opportunities and advantages of its application in everyday clinical practice.

**MATERIALS AND METHODS:** The literature review includes 50 articles in Russian and English, published between 2020 and 2025 in journals with an impact factor greater than 3, posted on the PubMed and Cochrane platforms and the articles were selected using the keywords: pharmacogenetics, pharmacogenomics, genetic polymorphism, genetically determined adverse drug reactions, drug-drug interaction genetics. Of these, 27 were systematic reviews and meta-analyses, 23 were original clinical laboratory studies. The review included cross-sectional studies and 'case-control' studies conducted on samples of more than 50 participants.

**CONCLUSION:** The medicine of the future is personalized medicine. This suggests the development of strategies for treatment and prevention of diseases based on many individual patient factors: gender, age, lifestyle, environment components, and, certainly, peculiarities of genetic code. In the future, genomic analysis may become an important element in the selection of precise and safe drug therapy. This review provides only a few, most vivid examples of such clinical and genetic aspects.

**Keywords:** pharmacogenetics; single nucleotide polymorphism; clopidogrel; carbamazepine.

### To cite this article:

Trofimov IA, Blinova AV. Pharmacogenetics is the Molecular Key to Personalized Medicine. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(4):683–694. doi: 10.23888/HMJ2025134683-694 EDN: ZRAIYR

## Введение

Фармакогенетика — это междисциплинарная специальность, находящаяся на стыке генетики и клинической фармакологии и изучающая влияние отдельных генов на лекарственный ответ организма. Белки, кодируемые нуклеотидными последовательностями, принимают участие во всех фармакокинетических процессах (всасывании, распределении, выведении) и обеспечивают физическую основу фармакодинамики препаратов (построение рецепторов, ферментных каскадов, мембранных транспортных сетей). На любом из этих этапов генетическая вариабельность конкретного пациента может обеспечить как гипо-, так и гиперергическую реакцию на лекарственное средство [1]. В основе фармакогенетики лежит изучение полиморфизма генов, которое стало возможным после успешного секвенирования человеческого генома и создания общедоступных баз генетических данных. Исследования типа «случай–контроль», проведенные методом полногеномного поиска ассоциаций (*genome-wide association studies*, GWAS), позволяют постепенно создавать исчерпывающие «каталоги» самых разных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития каких-либо побочных эффектов препаратов, лекарственной резистентности и других особенностей метаболизма [2]. Среди разнообразия генетических полиморфизмов особое значение имеет однонуклеотидный полиморфизм (*single nucleotide polymorphism*, SNP) — отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид. В отличие от структурно аналогичных точечных однонуклеотидных мутаций (*single nucleotide changes*) или однонуклеотидных вставок (*single nucleotide insertions*) и делеций (*single nucleotide deletions*), они встречаются в популяции достаточно часто и считаются вариантами нормы, а не генетическим заболеванием [3]. По состоянию на апрель 2022 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) насчитывало более 400 олигонуклеотидных мутаций,

связанных с метаболизмом более чем 300 различных лекарственных препаратов [4].

**Цель** — обобщить и представить достижения и перспективы развития фармакогенетики, возможности и преимущества ее применения в повседневной клинической практике.

## Материалы и методы

В настоящем обзоре литературы использовано 50 статей на русском и английском языках, опубликованных в период с 2020 по 2025 год в журналах с импакт-фактором выше 3 и размещенных на платформах PubMed и Cochrane, библиографических базах Scopus и Web of Science, отобранных по ключевым словам: фармакогенетика, фармакогеномика, генетический полиморфизм, генетически обусловленные побочные эффекты лекарственных средств, генетика взаимодействия лекарственных препаратов. Из них 27 представляли собой систематические обзоры и мета-анализы, 23 — оригинальные клиничко-лабораторные исследования. Среди оригинальных статей в обзор включались поперечные исследования и исследования с дизайном «случай–контроль», проведенные на выборках объемом более 50 человек.

**Критерии исключения:** малый объем выборки (в том числе статьи — клинические случаи), описательный характер исследования (отсутствие контрольной группы), применение неадекватных статистических инструментов для анализа данных.

## Прогнозирование побочных эффектов лекарственных средств

Большинство побочных эффектов лекарственных препаратов имеют взаимосвязь с полиморфизмами в генах ключевых метаболических белков. В связи с длительностью приема лекарств и их цитотоксичностью, ценность методов фармакогенетики особенно велика в онкологической практике. Так, мета-анализ Mokbel K. и соавт. (2024) определил мутацию в гене, кодирующем фактор свер-

тывания крови V (проакцелерин, или фактор Лейдена) как статистически значимый предиктор тромбоземболических осложнений у женщин с гормонозависимым раком молочной железы, получающих тамоксифен — антагонист эстрогеновых рецепторов [5]. В этой же выборке пациентов SNP в гене, кодирующем белок остеопротегерин — замена гуанина на цитозин в позиции 118.951.813 в хромосоме 8 — оказалась связана с мышечно-скелетной токсичностью, возникающей на фоне приема ингибиторов ароматазы: анастрозола и летроззола [6]. Эметогенное действие противоопухолевых веществ также можно «предсказать», основываясь на данных генетического секвенирования. Так, носители мутации в гене *COLQ*, кодирующем одну из субъединиц асимметричной ацетилхолинэстеразы, имеют в 2,67 раз больший риск возникновения тошноты и рвоты на фоне приема цитостатиков [7].

За пределами онкологии, генетические особенности связаны, например, с побочными эффектами антибактериальных препаратов. Так, Gaafar D. и соавт. (2024) обнаружили генетические детерминанты повышенного риска необратимой нейросенсорной тугоухости, связанной с приемом аминогликозидов [8]. Мета-анализ показал, что этот побочный эффект чаще встречается у людей с «m.1555 A> G» и «m.1494 C> T» вариантами митохондриальной гена *MT-RNR1* (замена аденина на гуанин в 1555 позиции гена и цитозина на тимин в позиции 1494 соответственно). Известно также, что мутации в этом гене связаны с редкой митохондриальной сенсоневральной тугоухостью.

### **Прогнозирование фармакокинетики препаратов**

Помимо побочных реакций на фармакотерапию, существуют генетически детерминированные особенности метаболизма препаратов, напрямую влияющие на их эффективность. Это явление также обуславливает необходимость предварительного изучения генома пациентов. Например, установлено, что более 14 ге-

нов имеют связь с развитием резистентности пациентов к аспирину: начиная с последовательностей, кодирующих липоксигеназы и тромбоксан, заканчивая генами мембранных транспортеров и пуринорецепторов [9]. Генетическими различиями может быть обусловлена индивидуальная вариабельность реакции на  $\beta$ -адреноблокаторы. В первую очередь, разумеется, это касается различных вариантов  $\beta$ -2-адренергического рецептора. Так, наличие в 16-й позиции данного белка аргинина вместо глицина вследствие мутации гена *ADRB2* ассоциировано с более низкими рисками артериальной гипотензии на фоне приема лекарств данной группы [10]. Согласно отчету Голландской рабочей группы по фармакогенетике, однонуклеотидные мутации в гене *SLCO1B1*, кодирующем специфический белок-переносчик статинов из крови в клетки печени, значительно влияют на фармакокинетику данного класса препаратов [11]. Другой мета-анализ сообщает о наличии связи между эффективностью коррекции дислипидемии статинами и геном аполипопротеина E [12]. Этой же рабочей группой отмечено генно-лекарственное взаимодействие между вариантами гена цитохрома *P450IID6* и метаболизмом антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина: венлафаксина и дулоксетина [13].

Огромное значение определение генетических детерминант имеет для персонализированного подбора химиотерапевтических препаратов в онкологической практике. Так, в случаях колоректального рака для подбора терапии фторпиримидинами (капецитабин, тегафур) рекомендуется определять генетический профиль пациента относительно фермента дигидропиримидиндегидрогеназы [14], при лечении острого миелоидного лейкоза цитарабином — относительно генов белков-переносчиков нуклеозидов 1-го типа [15], а для подбора дозы противосудорожных препаратов — пептидов, входящих в семейство цитохрома P450 [16].

### **Фармакогенетика в кардиологической практике: механизмы развития резистентности к клопидогрелу**

Рассмотрели возможность применения принципов фармакогенетики в кардиологической практике. Одна из основных причин смертей пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всем мире — тромботические осложнения. У 10% пациентов с острым коронарным синдромом ишемические эпизоды наблюдаются в течение нескольких месяцев после первой «атаки» [17]. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, в стандарты лечения больных с острым коронарным синдромом входит двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом [18].

*Клопидогрел* — это препарат из группы тиенопиридинов, снижающий способность тромбоцитов к агрегации. Он селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов. В клетках печени клопидогрел претерпевает биологическую трансформацию с помощью целого каскада изоферментов цитохрома P450. В результате образуется активный метаболит — тиольное производное. Однако не у всех пациентов наблюдается одинаковый антиагрегантный эффект — например, среди людей, перенесших эндоваскулярные вмешательства, доля тех, у кого, по данным световой трансмиссионной агрегометрии, на фоне приема клопидогрела агрегация тромбоцитов снижается меньше, чем на 10% от исходной, достигает 83,3% [19]. Недостаточный антиагрегантный эффект клопидогрела может рассматриваться как предиктор рецидива инфаркта миокарда, острой окклюзии периферических артерий, ишемического инсульта. Феномен «резистентности» к клопидогрелу может быть связан с генетическими особенностями пациентов — при этом может иметь значение полиморфизм многих генов, кодирующих разные молекулярные мишени.

**Полиморфизм генов, кодирующих рецептор P2Y<sub>12</sub>.** Пуриnergический хемо-

рецептор P2Y<sub>12</sub> расположен на поверхности мембран тромбоцитов. При связывании с молекулой АДФ, в результате каскада химических реакций происходит активация белков, блокирующих работу аденилатциклазы — фермента, осуществляющего тонкую регуляцию внутриклеточных процессов в ответ на внешние сигналы за счет образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Снижение концентрации цАМФ в цитоплазме тромбоцита приводит к дезактивации протеинкиназ, реорганизации цитоскелета тромбоцита, а значит — росту и стабилизации тромба. Активный метаболит клопидогрела селективно блокирует рецепторы P2Y<sub>12</sub>. Установлено, что ген, кодирующий домены рецептора P2Y<sub>12</sub>, имеет 2 аллеля: H1 и H2. Наблюдения показали, что диплотипы H2/H2 и H2/H1 ассоциированы с вдвое большим уровнем агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ, по сравнению с носителями генотипа H1/H1 [20]. В контролируемых исследованиях пациенты, имеющие H2/H2 варианты гена, имеют в среднем в 1,98 раз больший риск развития ишемического инсульта даже на фоне приема клопидогрела [21].

**Полиморфизм гена транспортного белка ABCB1.** Ген *ABCB1* кодирует трансмембранный белок-переносчик Р-гликопротеин. Он осуществляет эффлюкс многих препаратов, в том числе, и клопидогрела, из клеток кишечника, таким образом ограничивая их последующую биодоступность. Скрининг гена выявил, что существуют два его варианта, в зависимости от типа нуклеотида в позиции 3435 — аллель С (в позиции находится цитозин) и Т (в позиции находится тимин). Аллель С связан с нормальной функцией белка, аллель Т — с повышенной. У гомозигот типа \*ТТ экспрессия Р-гликопротеина в тонком кишечнике более чем в 2 раза превышает таковую у гомозигот по аллелю \*СС или гетерозигот \*СТ [22]. Поперечное исследование пациентов с двумя вариантами Т-аллеля продемонстрировало, что скорость агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела у них была в

2,31 раза выше [23]. Такие люди, по данным Biswas M. И соавт. (2020), имеют в 1,33 раза больший риск развития тромбоэмболических осложнений даже на фоне приема препарата [24].

***Полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующие в биотрансформации клопидогрела: CYP2C19, CYP3A.***

Одним из первых изоферментов цитохрома P450, с которым взаимодействует клопидогрел в клетках печени, является изофермент CYP2C19, трансформирующий его в 2-оксиклопидогрел. Ген, кодирующий данный изофермент, имеет несколько аллелей, и пациенты с разными генотипами демонстрируют разный уровень активности изофермента [25]. Нормально функционирующим аллелем является CYP2C19\*1, в то время как аллели CYP2C19 \*2 и CYP2C19 \*3 с аденином вместо гуанина в позициях 681 и 636 соответственно — не функциональны, так как замена нуклеотида влечет за собой образование преждевременного стоп-кодона. Люди, имеющие два нормальных аллеля (CYP2C19\*1/\*1) считаются «нормальными метаболиторами» клопидогрела. Гетерозиготы, имеющие один не функциональный аллель (например, диплотип CYP2C19\*1/\*2) демонстрируют промежуточную скорость метаболизма. Носительство двух не функциональных аллелей (например, CYP2C19 \*2/\*3) позволяет отнести пациента к «медленным метаболиторам».

Кроме того, в популяции встречается вариант аллеля CYP2C19\*17 с SNP в промоторной зоне, что приводит к повышенной активности считывания. Диплотипы с одним аллелем нормальной функции и одним аллелем повышенной функции (например, CYP2C19\*1/\*17), классифицируются как быстрые метаболиторы, а диплотип с двумя аллелями с повышенной функцией (например, CYP2C19\*17/\*17) — как сверхбыстрые. По данным мета-анализа, проведенного Cargnin S. и соавт. (2024), в клинике метаболиторы с низкой активностью имеют в 2 раза больший риск повторного инсульта и транзиторной ишемической ата-

ки на фоне приема клопидогрела [26]. В клинической практике у пациентов с генотипом CYP2C19\*2/\*2 и CYP2C19\*3/\*3 даже увеличение дозы клопидогрела до 300 мг/сут не приводит к эффективности ингибирования агрегации тромбоцитов, сопоставимой с таковой у нормальных или промежуточных метаболиторов [27]. С другой стороны, носители высокофункциональных аллелей имеют на 16% меньший риск неблагоприятных сосудистых событий, в сочетании с повышенным риском развития кровотечений [28].

На финишных этапах биохимической цепочки клопидогрел трансформируется изоферментом CYP3A цитохрома P450 до активного тиольного метаболита. Существует два изофермента этого подсемейства: CYP3A4 и CYP3A5 [29]. Ген, кодирующий CYP3A5 полиморфен, выявлены 2 его аллельных варианта — CYP3A5\*1 и CYP3A5\*3 [30]. У лиц с генотипами \*1/\*1 и \*1/\*3 данный изофермент экспрессируется, а у лиц с генотипом \*3/\*3 — нет. По данным Sharma A.R. и соавт. (2021), пациенты, являющиеся \*3/\*3 гомозиготами, демонстрируют в среднем на 20% большую степень агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела, по сравнению с обладателями других генотипов — и эти различия статистически значимы как через 4 и 24 часа после приема препарата, так и спустя 7 дней после начала терапии [31].

***Фармакогенетика в неврологии и психиатрии: нежелательные реакции на прием карбамазепина***

В 2005 году FDA рекомендовала фармакогеномные микрочиповые тест-системы для индивидуального подбора антидепрессантов. По другую сторону Атлантики, упоминаемая выше Голландская рабочая группа по фармакогенетике разработала рекомендации по включению генетического тестирования в протокол работы с карбамазепином, фенитоином и ламотриджином, широко применяющимися врачами-неврологами для лечения эпилепсии [32]. Разнообразные неврологиче-

ские заболевания и психические расстройства занимают весомое место в структуре заболеваемости во всем мире. Так, кумулятивная заболеваемость эпилепсией, по данным мета-анализов, достигает 67,77 на 100 тысяч человек, а симптомы невралгии тройничного нерва или миофасиальной лицевой боли встречаются у 0,3% людей [33]. Всемирная организация здравоохранения в 2019 году сообщила, что до 22,1% населения страдают теми или иными формами психопатий, 34,0% — имеют признаки депрессивного расстройства личности [34].

*Карбамазепин* — препарат первой линии для лечения эпилепсии и невралгий, нормотимическое действие которого также используется в психиатрии. Эффект карбамазепина обусловлен блокировкой натриевых и кальциевых каналов в периферических нервах, что закономерно приводит к уменьшению высокочастотной импульсации нейронов. Активный метаболит карбамазепина — карбамазепин-10,11-эпоксид — образуется в печени при участии изоферментов цитохрома P450, впоследствии стабилизируется рядом ферментов до транс-дигидродиола и выводится с мочой. К наиболее частым нежелательным реакциям на карбамазепин со стороны центральной нервной системы относятся нарушения сна, головокружение, головная боль, нарушения памяти, атаксия и диплопия; со стороны желудочно-кишечного тракта — анорексия, тошнота, рвота. Клинические наблюдения показывают, что до 10% пациентов на фоне приема карбамазепина демонстрируют кожные аллергические реакции различной степени тяжести [35]. Обычно кожные реакции протекают в легкой форме, однако такие состояния, как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами потенциально опасны для жизни [36]. Выраженность токсико-аллергических реакций на карбамазепин может изменяться в зависимости от генетического профиля пациента — и как в случае с клопидогрелом, мо-

гут иметь значение гены, кодирующие белки, занимающие разнообразные места в фармакокинетической цепи препарата.

**Полиморфизм гена *SCN1A***, расположенного на длинном плече второй хромосомы и кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала, встречающегося в нервной ткани. Этот канал обеспечивает быструю деполаризацию мембран нейронов, что важно для оперативной передачи нервного импульса. В связи с тем, что механизм действия карбамазепина связан с натриевыми каналами, полиморфизм данного гена может значительно влиять на фармадинамику препарата. Так, люди с однонуклеотидной заменой цитозина на тимин в позиции 166.036.278 гена *SCN1A* имеют в 3,19 раз большую вероятность резистентности к карбамазепину [37]. Клинические наблюдения Nazish H.R. и соавт. (2018) подтвердили, что даже через 6 месяцев терапии у людей с данным генотипом частота возникновения судорожных приступов не изменялась по сравнению со стартом терапии [38]. Носительство аналогичного SNP в позиции 166.909.544 также связана с более низкими концентрациями карбамазепина в плазме крови (менее 4 мг/л), и к тому же, сама по себе является неблагоприятным прогностическим фактором развития идиопатического судорожного синдрома [39].

**Полиморфизм гена *EPHX1* микросомальной эпоксидгидролазы.** Данный фермент, активно транслирующийся на рибосомах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, играет важную роль в метаболизме полициклических углеводов — в том числе, и карбамазепина. С его помощью активный метаболит карбамазепина метаболизируется до водорастворимой молекулы карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола, утилизирующейся мочевыделительной системой. Замена аминокислоты тирозин на гистидин в 113-м положении белка, вызванная SNP в гене *EPHX1*, снижает активность фермента примерно на 40% [40]. Поиск GWAS демонстрирует, что у таких пациентов риск

развития синдрома Стивенса–Джонсона на фоне приема карбамазепина возрастает в среднем на 50% — и эти различия статистически значимы [41].

**Полиморфизм генов HLA (*human leukocyte antigen*) — человеческого лейкоцитарного антигена.** HLA-область генома человека также известна как главный комплекс гистосовместимости (англ.: *major histocompatibility complex*, MHC), так как она содержит более 200 генов, кодирующих белки, участвующие в иммунном ответе. Гены *HLA* расположены в трех регионах короткого плеча шестой хромосомы — эти регионы называются «классами» I, II и III. Белки MHC I и II класса участвуют в презентации антигенов на поверхности клеток, а белки MHC III класса формируют систему комплемента. В составе каждого класса выделяют также локусы, обозначаемые буквенными кодами — например, в комплексе MHC I класса выделяют локусы HLA-A, HLA-B и HLA-C. Помимо этого, сами локусы отличаются чрезвычайной вариативностью — например, известно о существовании в человеческой популяции более 7 тысяч аллелей локуса HLA-A, 130 аллелей HLA-B, 250 локусов HLA-C [42].

Белки MHC I класса можно обнаружить на мембранах всех ядерных клеток организма — через них Т-лимфоцитам презентуются внутриклеточные антигены (в отличие от белков MHC II класса, презентующих антигены, обнаруженные за пределами клетки). Таким образом клеточный иммунитет осуществляет мониторинг тканей организма, уничтожая, например, мутантные или пораженные вирусами клетки. По всей видимости, молекула карбамазепина, попавшая в цитоплазму, в том числе, и кератиноцитов, также может презентоваться белками MHC I класса. Подобный несвойственный организму эпитоп активирует цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры, что ведет к некрозу эпидермиса [43]. Однако интенсивность этого процесса неодинакова для разных HLA-генотипов.

Объем исследований типа «случай–контроль», подтверждающих генетическую обусловленность кожных побочных реакций на карбамазепин, крайне велик. Результаты мета-анализов подобных наблюдений показывают, что носители аллеля HLA-B\*38:02 часто сталкиваются с макулопапулезной сыпью на фоне приема препарата [44]. Принимающие карбамазепин пациенты азиатского происхождения с вариантом гена HLA-B\*15:11 имеют в 17,43 раз большую вероятность столкнуться с синдромом Стивенса–Джонсона по сравнению с носителями аллеля HLA-B\*58:01, у 57% пациентов с жизнеугрожающими токсико-аллергическими реакциями имеется вариант гена HLA-B\*15:02 [45]. Среди европейцев подобным «аллелем высокого риска» может считаться HLA-A\*31:01 — у его носителей риск развития аллергической кожной реакции выше в 5,92 раз по сравнению с аллелями, не ассоциированными с аллергией на карбамазепин [46].

#### ***Перспективы дальнейших исследований в области фармакогенетики***

Важным ограничением, не позволяющим повсеместно внедрить генетическое тестирование перед назначением лекарственных препаратов, является высокая стоимость такого исследования и отсутствие его в системе обязательного медицинского страхования. Однако отдельные исследования показывают, что, например, при назначении клопидогрела, предварительное генетическое тестирование позволяет сократить совокупные затраты на одного пациента с 3205 до 2971 долларов — в основном, за счет уменьшения расходов на госпитализацию по поводу ишемических осложнений [47]. Создание мультигенных панелей, позволяющих одновременно обнаруживать множество олигонуклеотидных полиморфизмов, или напротив — поиск и анализ генов немногочисленных, но связанных с метаболизмом сразу нескольких классов препаратов (например, генов цитохрома P450) — перспективные направления исследований в

области фармакогенетики, которые могли бы еще больше повысить ее экономическую эффективность [48].

В профессиональном сообществе продолжается дискуссия о том, какие именно полиморфизмы каких конкретно генов стоит рассматривать как значимые детерминанты вариабельности фармакокинетики препаратов. Так, Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) разработал систему оценки степени ассоциации фармакогенов с эффектом лекарственных препаратов — и проведение генетического тестирования пациента рекомендуется лишь для верхних уровней доказательности «А» и «В» [49]. Похожие шкалы имеют Голландская рабочая группа по фармакогенетике и база PharmGKB. Для более объективной оценки диагностической ценности конкретных полиморфизмов требуются дальнейшие контролируемые исследования в как можно более разнообразных популяциях, а также их последующие мета-анализы. По данным систематического анализа 2022 года, прове-

денного CPIC, более 70,0% исследований, посвященных фармакогенетике, в настоящее время проводятся с участием пациентов из Северной Америки и Европы (51,5%), а также Азии (28,3%) — таким образом, остаются мало изученными гено- и фенотипы жителей Южной Америки, Африки, малых коренных народов [50].

### Заключение

Медицина будущего — это персонализированная медицина. Она предполагает разработку стратегий лечения и профилактики заболеваний на основе многих индивидуальных факторов со стороны пациента: пола, возраста, образа жизни, компонентов окружающей среды и, разумеется, особенностей генетического кода. Геномный анализ в будущем может стать важным элементом в подборе точной и безопасной медикаментозной терапии — в настоящем обзоре литературы были приведены лишь некоторые, наиболее яркие, примеры подобных клинико-генетических аспектов.

### Список источников | References

1. McDermott JH, Newman W. Introduction to pharmacogenetics. *Drug Ther Bull.* 2023;61(11): 168–172. doi: 10.1136/dtb.2023.000009 EDN: GZDEVJ
2. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol.* 2018;1793:37–49. doi: 10.1007/978-1-4939-7868-7\_4
3. Wu K, Kong F, Zhang J, et al. Recent Progress in Single-Nucleotide Polymorphism Biosensors. *Biosensors (Basel).* 2023;13(9):864. doi: 10.3390/bios13090864 EDN: LNJHKF
4. King CHS, Keeney J, Guimera N, et al. Communicating regulatory high-throughput sequencing data using BioCompute Objects. *Drug Discov Today.* 2022;27(4):1108–1114. doi: 10.1016/j.drudis.2022.01.007 EDN: NXPAMY
5. Mokbel K, Weedon M, Moye V, Jackson L. Pharmacogenetics of Toxicities Related to Endocrine Treatment in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2024;21(5):421–438. doi: 10.21873/cgp.20461 EDN: CKRTKE
6. Hertz DL, Smith KL, Zong Y, et al. Further evidence that OPG rs2073618 is associated with increased risk of musculoskeletal symptoms in patients receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Front Genet.* 2021;12:662734. doi: 10.3389/fgene.2021.662734 EDN: KEMGAO
7. Eliassen A, Dalhoff K, Mathiasen R, et al. Pharmacogenetics of antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 149:102939. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102939 EDN: HYRJPJ
8. Gaafar D, Baxter N, Cranswick N, et al. Pharmacogenetics of aminoglycoside-related ototoxicity: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(7):1508–1528. doi: 10.1093/jac/dkac106 EDN: GYLMZU
9. Silva GFD, Lopes BM, Moser V, Ferreira LE. Impact of pharmacogenetics on aspirin resistance: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(01):062–073. doi: 10.1055/s-0042-1758445 EDN: HFJDUT
10. Castaño-Amores C, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, et al. Genetic polymorphisms in ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 genes and response to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2023;169:115869. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115869 EDN: KLASVC
11. Wolhuis DFGJ, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group guideline for the gene-drug interaction between SLCO1B1 and statins and CYP2C9 and sulfonylureas. *Eur J Hum Genet.* 2025;33(4):413–420. doi: 10.1038/s41431-024-01769-7

12. Zhang ZH, Yue Sun LC, Gu HY, et al. Associations between SLCO1B1, APOE and CYP2C9 and lipid-lowering efficacy and pharmacokinetics of fluvastatin: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2023;24(8):475–484. doi: 10.2217/pgs-2023-0004
13. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP2C19 and non-SSRI/non-TCA antidepressants. *Eur J Hum Genet*. 2024;32(11):1371–1377. doi: 10.1038/s41431-024-01648-1
14. de Moraes FCA, de Almeida Barbosa AB, Sano VKT, et al. Pharmacogenetics of DPYD and treatment-related mortality on fluoropyrimidine chemotherapy for cancer patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Cancer*. 2024; 24(1):1210. doi: 10.1186/s12885-024-12981-5
15. Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Solana-Altabella A, et al. Systematic review of pharmacogenetics of ABC and SLC transporter genes in acute myeloid leukemia. *Pharmaceutics*. 2022;14(4): 878. doi: 10.3390/pharmaceutics14040878
16. Milosavljevic F, Manojlovic M, Matkovic L, et al. Pharmacogenetic variants and plasma concentrations of antiseizure drugs: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):2425593. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.25593
17. Valgimigli M, Hong SJ, Gagnano F, et al. De-escalation to ticagrelor monotherapy versus 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with and without acute coronary syndromes: a systematic review and individual patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2024;404(10456): 937–948. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01616-7
18. Rustomyan AV, Kondrashin SA, Fomin VV. Therapy with original and generic forms of clopidogrel after implantation of Russian drug-eluting coronary stents. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2): 62–66. doi: 10.17116/Cardiobulletin20241902162
19. Kim Y, Weissler EH, Pack N, et al. A systematic review of clopidogrel resistance in vascular surgery: current perspectives and future directions. *Ann Vasc Surg*. 2023;91:257–265. doi: 10.1016/j.avsg.2022.12.071
20. Su C, Zhang Z, Chen J, et al. Association between P2Y1 and P2Y12 polymorphisms and acute myocardial infarction and ADP-induced platelet aggregation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):41. doi: 10.1186/s12872-023-03075-4
21. Peng P, Xiao Y, Peng X, et al. Genetic variability in stroke patients: CYP2C19 polymorphisms unraveled. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):109. doi: 10.1186/s12920-024-01886-8
22. Elmeliogy M, Vourvahis M, Guo C, et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59(6):699–714. doi: 10.1007/s40262-020-00867-1
23. Zhang J, Dong ZF, Bian CX, et al. The correlation between MDR1 gene polymorphism and clopidogrel resistance in people of the Hui and Han nationalities. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296211073272. doi: 10.1177/10760296211073272
24. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, et al. Effects of the ABCB1 C3435T single nucleotide polymorphism on MACE in acute coronary syndrome or coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;12:1605–1616. doi: 10.1080/14740338.2020.1836152
25. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(5):959–967. doi: 10.1002/cpt.2526
26. Cargnin S, Ferrari F, Terrazzino S. Impact of CYP2C19 genotype on efficacy and safety of clopidogrel-based antiplatelet therapy in stroke or transient ischemic attack patients: an updated systematic review and meta-analysis of non-east Asian studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38 (6):1397–1407. doi: 10.1007/s10557-023-07534-0
27. Xi Z, Fang F, Wang J, et al. CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(2):229–240. doi: 10.1080/09537104.2017.1413178
28. Alakbarzade V, Huang X, Ster IC, et al. High on-clopidogrel platelet reactivity in ischaemic stroke or transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104877. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104877
29. Zhang Y, Wang Z, Wang Y, et al. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. *Peer J*. 2024;12:18636. doi: 10.7717/peerj.18636
30. Maurya MR, Gautam S, Raj JP, et al. Evaluation of genetic polymorphism of CYP3A5 in normal healthy participants from western India - A cross-sectional study. *Indian J Pharmacol*. 2022;54 (2):97–101. doi: 10.4103/ijp.ijp\_279\_21
31. Sharma AR, Patagi S, Uk AR, et al. MirSNPs in clopidogrel metabolism genes predict cardiovascular disease risk: a case-control study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2021;22(2):99–113. doi: 10.2217/pgs-2020-0110
32. Manson LEN, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2C9, HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs. *Eur J Hum Genet*. 2024;32(8):903–911. doi: 10.1038/s41431-024-01572-4
33. Gerwin R. Chronic facial pain: trigeminal neuralgia, persistent idiopathic facial pain, and myofascial pain syndrome—an evidence-based narrative

- review and etiological hypothesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7012. doi: 10.3390/ijerph17197012
34. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2022;61(2):287–305. doi: 10.1111/bjc.12333
35. Skryabin VYu, Zastrozhin MS, Bryun EA, et al. Pharmacogenetics of carbamazepine adverse drug reactions. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(4):70–74. doi: 10.17116/pain2022004170
36. Ralte R, Mendhe D. Carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome progressing to toxic epidermal necrolysis: a rare clinical image. *Pan Afr Med J*. 2024;6:44. doi: 10.11604/pamj.2024.47.44.42577
37. Zhang X, Liu J, Ye J. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine responsiveness in epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2021;176:106627. doi: 10.1016/j.eplesyres.2021.106627
38. Nazish HR, Ali N, Ullah S. The possible effect of SCN1A and SCN2A genetic variants on carbamazepine response among Khyber Pakhtunkhwa epileptic patients, Pakistan. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2305–2313. doi: 10.2147/TCRM.S180827
39. Zhao GX, Zhang Z, Cai WK, et al. Associations between CYP3A4, CYP3A5 and SCN1A polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2021;173:106615. doi: 10.1016/j.eplesyres.2021.106615
40. Vázquez M, Fagiolino P. The role of efflux transporters and metabolizing enzymes in brain and peripheral organs to explain drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022;7(1):47–58. doi: 10.1002/epi4.12542
41. Nakkam N, Konyoung P, Amornpinyo W, et al. Genetic variants associated with severe cutaneous adverse drug reactions induced by carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(2):773–786. doi: 10.1111/bcp.15022
42. Robinson J, Barker DJ, Marsh SGE. 25 years of the IPD-IMGT/HLA Database. *HLA*. 2024;103(6):e15549. doi: 10.1111/tan.15549
43. Mifsud NA, Illing PT, Lai JW, et al. carbamazepine induces focused t cell responses in resolved Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases but does not perturb the immunopeptidome for T cell recognition. *Front Immunol*. 2021;12:653710. doi: 10.3389/fimmu.2021.653710
44. Meng Q, Gu H, Zhang Q, et al. Carbamazepine cutaneous adverse reactions and HLA gene variation in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2023; 24(8):459–474. doi: 10.2217/pgs-2023-0054
45. Fang H, Xu X, Kaur K, et al. A Screening Test for HLA-B\*15:02 in a Large United States Patient Cohort Identifies Broader Risk of Carbamazepine-Induced Adverse Events. *Front Pharmacol*. 2019; 10:149. doi: 10.3389/fphar.2019.00149
46. Biswas M, Ershadian M, Shobana J, et al. Associations of HLA genetic variants with carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: An updated meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2022; 15(8):1887–1905. doi: 10.1111/cts.13291
47. Ho TT, Bell G, Gammal RS, et al. A clinician's guide for counseling patients on results of a multi-gene pharmacogenomic panel. *Am J Health Syst Pharm*. 2022;79(19):1634–1644. doi: 10.1093/ajhp/zxac189
48. Just KS, Pott LM, Sommer J, et al. Association of Polymorphic Cytochrome P450 Enzyme Pathways with Falls in Multimedicated Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2024;25(11):105235. doi: 10.1016/j.jamda.2024.105235
49. Deb S, Hopefl R, Reeves AA, et al. ADME Gene-Related Pharmacogenomic Labeling of FDA-Approved Drugs: Comparison with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Evidence Levels. *Medicines (Basel)*. 2024;11(3):6. doi: 10.3390/medicines11030006
50. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, et al. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(6):1318–1328. doi: 10.1002/cpt.2754

## Дополнительная информация

**Этическая экспертиза.** Не применимо.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рецензирование.** В рецензировании участвовали два рецензента и член редакционной коллегии издания.

**Ethics approval.** Not applicable.

**Funding sources.** No funding.

**Disclosure of interests.** The authors have no relationships, activities or interests related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality.** The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating work.

**Generative AI.** Generative AI technologies were not used for this article creation.

**Peer-review.** Two reviewers and a member of the editorial board participated in the review.

**Об авторах:**

**Трофимов Илья Алексеевич**, студент 6 курса лечебного факультета;  
eLibrary SPIN: 4733-1613;  
ORCID: 0009-0004-5825-9434;  
e-mail: maddissonxd@mail.ru

✉ **Блинова Алиса Владимировна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры пародонтологии;  
адрес: Российская Федерация, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4;  
eLibrary SPIN: 4239-05194  
ORCID: 0000-0002-4315-163X;  
e-mail: blinova-alisa@mail.ru

**Вклад авторов:**

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя точностью и добросовестность любой ее части.

**Authors' Info:**

**Ilya A. Trofimov**, 6th-Year Student of the Faculty of Medicine;  
eLibrary SPIN: 4733-1613;  
ORCID: 0009-0004-5825-9434;  
e-mail: maddissonxd@mail.ru

✉ **Alisa V. Blinova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Lecturer of the Department of Periodontology;  
address: 4 Sovetskaya st, Tver, Russian Federation, 170100;  
eLibrary SPIN: 4239-0519;  
ORCID: 0000-0002-4315-163X;  
e-mail: blinova-alisa@mail.ru

**Author contributions:**

All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.