

УДК 578.834:616.24



Распространённость полиморфизмов генов *АОХ1* и *СУР1А2*, ассоциированных с ответом на терапию фавипиравиром при новой коронавирусной инфекции COVID-19, среди этнических групп Северного Кавказа

А.Т. Лейнсоо^{1,2}, Н.П. Денисенко², Ш.П. Абдуллаев², С.Н. Тучкова²,
А.В. Крюков², С.Н. Маммаев³, Ж.А. Созаева², М.С.-Х. Созаева⁴, К.А. Акмалова²,
Л.З. Болиева⁵, А.И. Добросельская², М.Л. Максимов^{2,6}, К.Б. Мирзаев², Д.А. Сычев²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»

Департамента здравоохранения города Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 7, к. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 367012, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница»
Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики,
Россия, 360003, г. Нальчик, ул. Ногмова, д. 91

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

⁶ Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 420012, г. Казань ул. Бутлерова, д. 36

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Получена 03.01.2024

После рецензирования 28.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Чувствительность к лекарственным препаратам, в частности к фавипиравиру, может варьировать у представителей разных этнических групп. В исследованиях ранее показано, что носительство некоторых вариантов генов *АОХ1* и *СУР1А2* может ассоциироваться с повышенной частотой нежелательных реакций на фоне приёма фавипиравира у пациентов с COVID-19. Данная работа посвящена изучению распространённости мутантных вариантов rs55754655 и rs10931910 гена *АОХ1* и rs762551 гена *СУР1А2* в различных этнических группах Северного Кавказа.

Цель. Охарактеризовать структуру распределения вариантов *АОХ1* (rs55754655 и rs10931910) и *СУР1А2* (rs762551) среди народов Северного Кавказа (осетин, балкарцев, кабардинцев, аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков и лезгинов).

Материалы и методы. Изучена частота распределения вариантов генов *АОХ1* и *СУР1А2* среди 897 условно здоровых добровольцев (362 мужчин — 40,4% и 535 женщин — 59,6%; средний возраст — 34,6±6,3%), из 8 этнических групп Северного Кавказа: осетины, балкарцы, кабардинцы, аварцы, даргинцы, лакцы, кумыки и лезгины ($n=100$ для каждой), а также 97 русских (группа сравнения).

Для цитирования: А.Т. Лейнсоо, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, А.В. Крюков, С.Н. Маммаев, Ж.А. Созаева, М.С.-Х. Созаева, К.А. Акмалова, Л.З. Болиева, А.И. Добросельская, М.Л. Максимов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев. Распространённость полиморфизмов генов *АОХ1* и *СУР1А2*, ассоциированных с ответом на терапию фавипиравиром при новой коронавирусной инфекции COVID-19, среди этнических групп Северного Кавказа. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-

© А.Т. Лейнсоо, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, А.В. Крюков, С.Н. Маммаев, Ж.А. Созаева, М.С.-Х. Созаева, К.А. Акмалова, Л.З. Болиева, А.И. Добросельская, М.Л. Максимов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, 2024

For citation: A.T. Leinsoo, N.P. Denisenko, Sh.P. Abdullaev, S.N. Tuchkova, A.V. Kryukov, S.N. Mammaev, Zh.A. Sozaeva, M.S.-Kh. Sozaeva, K.A. Akmalova, L.Z. Bolieva, A.I. Dobroselskaya, M.L. Maksimov, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev. The polymorphisms of the *АОХ1* and *СУР1А2* genes associated with the response to favipiravir therapy of the COVID-19 prevalence in the ethnic groups of the North Caucasus. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-

Результаты. В результате анализа было обнаружено достоверное различие в частотах аллелей по генетическому полиморфизму rs10931910 AOX1 между балкарцами и русскими ($p < 0,05$), лакцами и русскими ($p < 0,05$) и в особенности между даргинцами и русскими ($p < 0,0001$). Статистически значимых различий в частотах аллелей гена CYP1A2 при сравнительном анализе этногрупп с группой сравнения обнаружено не было.

Заключение. Выявлены значимые различия в частоте полиморфизмов AOX1 (rs10931910, rs55754655) у народов Северного Кавказа относительно русской популяции. Наибольшие отклонения зафиксированы у даргинцев: снижение частоты минорного аллеля rs10931910 до 28,5% ($p < 0,0001$) и rs55754655 до 3,0% ($p = 0,0105$). Результаты могут быть полезны для оптимизации терапии препаратами, являющимися субстратами AOX1, в число которых входит фавипиравир, применяемый для лечения пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: фавипиравир; COVID-19; этнические группы; AOX1; CYP1A2

Список сокращений: НР — нежелательная реакция; AOX — альдегидоксидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ПЦР — полимеразная цепная реакция; дНТФ — дезоксинуклеотиды; TPMT — тиопуринметилтрансфераза.

The polymorphisms of the AOX1 and CYP1A2 genes associated with the response to favipiravir therapy of the COVID-19 prevalence in the ethnic groups of the North Caucasus

A.T. Leinsoo^{1,2}, N.P. Denisenko², Sh.P. Abdullaev², S.N. Tuchkova², A.V. Kryukov²,
S.N. Mammaev³, Zh.A. Sozaeva², M.S.-Kh. Sozaeva⁴, K.A. Akmalova², L.Z. Bolieva⁵,
A.I. Dobroselskaya², M.L. Maksimov^{2,6}, K.B. Mirzaev², D.A. Sychev²

¹ Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine,

3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, Russia, 129090

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

7 2nd Botkinsky Psge, room 2, Moscow, Russia, 125284

³ Dagestan State Medical University,

1 Lenin Sq., Makhachkala, Russia, 367012

⁴ Republican Clinical Hospital,

91 Nogmova Str., Nalchik, Russia, 360003

⁵ North Ossetian State Medical Academy,

40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Russia, 362019

⁶ Kazan State Medical Academy —

branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

36 Butlerov Str., Kazan, Russia, 420012

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Received 03 Jan 2024

After peer review 28 Feb 2024

Accepted 03 March 2024

Drug sensitivity, in particular to favipiravir, may vary among representatives of different ethnic groups. Studies have previously shown that the carriage of certain variants of the AOX1 and CYP1A2 genes may be associated with an increased frequency of adverse reactions while taking favipiravir in patients with COVID-19. This work is devoted to the study of the prevalence of mutant variants rs55754655 and rs10931910 of the AOX1 gene and rs762551 of the CYP1A2 gene in various ethnic groups of the North Caucasus.

The aim. To characterize the distribution of structural variants AOX1 (rs55754655 and rs10931910) and CYP1A2 (rs762551) among the peoples of the North Caucasus (Ossetians, Balkarians, Kabardians, Avars, Dargins, Laks, Kumyks and Lezgins).

Materials and methods. The frequency of distribution of AOX1 and CYP1A2 gene variants was studied among 897 healthy volunteers (362 men — 40.4% and 535 women — 59.6%; average age is 34.6±6.3%) from 8 ethnic groups of the North Caucasus: Ossetians, Balkars, Kabardians, Avars, Dargins, Laks, Kumyks and Lezgins ($n=100$ for each), as well as 97 Russians (the reference group).

Results. Russians and Balkarians ($p < 0.05$), Laks and Russians ($p < 0.05$), and especially Dargins and Russians ($p < 0.0001$) showed significant differences in allele frequencies in the rs10931910 AOX1 genetic polymorphism. There were no statistically significant differences in the frequencies of the CYP1A2 gene alleles in the comparative analysis of ethnic groups with the reference group.

Conclusion. Significant differences in the frequency of AOX1 polymorphisms (rs10931910, rs55754655) were revealed among the peoples of the North Caucasus relative to the Russian population. The greatest deviations were recorded in Dargins: a decrease in the frequency of the minor allele rs10931910 to 28.5% ($p < 0.0001$) and rs55754655 to 3.0% ($p = 0.0105$). The results may be useful for optimizing therapy with drugs that are substrates of AOX1, which include favipiravir, used to treat patients with COVID-19.

Keywords: favipiravir; COVID-19; ethnic groups; AOX1 gene; CYP1A2 gene

Abbreviations: AR — adverse reaction; AOX — aldehyde oxidase; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; PCR — polymerase chain reaction; dNTP — deoxynucleotides; TPMT — thiopurine methyltransferase.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала настоящим вызовом для систем здравоохранения во всем мире. Поиск и определение вариантов медикаментозного лечения в кратчайшие сроки имело решающее значение в борьбе со вспышкой заболевания в 2020–2021 гг. Было выявлено, что структура генома SARS-CoV-2 на 75–80% была идентична последовательности генома SARS-CoV [1]. Это обусловило разработку схем этиотропной терапии с помощью фавипиравира, в показаниях которого были обозначены лечение SARS и MERS инфекций. Вместе с тем, широкое использование фавипиравира показало, что для этого препарата характерно развитие спектра нежелательных реакций (НР), включая повышение количества печёночных ферментов (АСТ/АЛТ), лейкопению, гиперурикемию и желудочно-кишечные нарушения [2]. Недавний метаанализ 25 клинических исследований, посвящённых оценке использования фавипиравира для лечения COVID-19, показал, что его применение ассоциируется с увеличением частоты развития НР (ОР=1,27, 95% ДИ: 1,05–1,54; 18 РКИ, 4699 участников) [2].

В последнее десятилетие большое развитие получила область фармакогенетики, посвящённая исследованию вклада генетического профиля пациента на фармакологический эффект получаемой фармакотерапии. В контексте развития НР на фоне применения фавипиравира при COVID-19, вызывает интерес поиск возможных ассоциаций генетических маркёров с безопасностью препарата. Метаболизм фавипиравира происходит преимущественно под действием альдегидоксидазы 1 (АОХ1) с образованием неактивного метаболита Т705М1 и в незначительной степени — под действием ксантиноксидазы [3]. Возможные ассоциации мутаций в гене АОХ1 с безопасностью фавипиравира у пациентов с COVID-19 в настоящий момент изучены мало, тем не менее, использование подхода «ген—кандидат» позволяет предположить данную связь. Кроме того, методом *in silico* с использованием программы PASS 2022 было спрогнозировано, что фавипиравир также является субстратом CYP1A2 [4].

В нашем более раннем исследовании, включавшем пациентов с COVID-19, получавших в стационаре фавипиравир, удалось обнаружить ассоциации носительства вариантов rs55754655 и rs10931910 гена АОХ1 и rs762551 гена CYP1A2 с повышением уровня печёночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лейкоцитов [5]. Также имеются данные о влиянии полиморфизма rs55754655 гена АОХ1 на метаболизм пуриновых соединений, в частности азатиоприна [6]. Таким образом, можно выдвинуть предположение, что при наличии сопутствующих заболеваний, требующих применения препаратов, являющихся субстратами АОХ1, генотипирование последнего

позволит своевременно назначать адекватную терапию и предотвратить возможные осложнения. Исследования, посвящённые взаимосвязи вариантов гена цитохрома CYP1A2 и лекарственного ответа препаратов, используемых для лечения COVID-19, крайне немногочисленны. Так, на выборке из 60 пациентов было показано, что генетические полиморфизмы rs2069514 и rs762551 в гене CYP1A2 имеют статистически значимое прогностическое значение в отношении тяжести течения COVID-19 [7].

В работах ряда авторов было показано, что в России варьирует частота значимых фармакогенетических маркёров между популяциями и этническими группами [8–10]. Уровень генетической гетерогенности популяций России, например, по генам цитохромов, относительно невысок, но тесно связан с географическим положением проживания этих популяций. Особое внимание следует уделить Северному Кавказу, который является наиболее этнически разнообразным регионом и представляет собой идеальный объект для изучения различий в распределении генетических вариаций в этнических группах [11]. Определение характера носительства фармакогенетических маркёров среди местных популяций остаётся важной задачей в контексте перехода к персонализированной медицине. Знание структуры распределения маркёров может помочь выделить области и регионы, где внедрение тестирования будет наиболее приоритетным и обоснованным с точки зрения системы здравоохранения. Это также позволяет избежать ненужного и неоправданного назначения тестирования для всех пациентов без необходимости.

В связи с вышеизложенным, **ЦЕЛЬЮ** данного исследования было охарактеризовать структуру распределения вариантов АОХ1 (rs55754655 и rs10931910) и CYP1A2 (rs762551) среди народов Северного Кавказа (осетин, балкарцев, кабардинцев, аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков и лезгинов) для прогнозирования ответа на препараты-субстраты этих ферментов, включая фавипиравир.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено поперечное ретроспективное генетико-эпидемиологическое исследование на условно здоровых добровольцах для определения популяционной частоты полиморфизмов генов АОХ1 и CYP1A2, которые, согласно литературным данным [3, 5, 12], влияют на метаболизм и безопасность фавипиравира.

В исследовании приняли участие 897 условно здоровых добровольцев — мужчин ($n=362$) и женщин ($n=535$) из 9 этнических групп: по 100 участников из осетинской, балкарской, кабардинской, аварской, даргинской, лакской, кумыкской и лезгинской этнических групп (Северный Кавказ) и 97 русских.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, этническая принадлежность определялась путём самоидентификации участников и их родителей. Как показано в ранее проведённом исследовании [13], отмечается высокая корреляция между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркёров этнической принадлежности.

Критерии не включения: в исследование не включали потомков смешанных браков; отказ от участия в исследовании.

Условия исследования

Сбор биологического материала проводился на базах ГБУ Республики Дагестан «Лакская Центральная районная больница», Клинической больницы ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России и ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава КБР.

Продолжительность исследования

Биоматериал для анализа был получен из биоресурсной коллекции ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, сформированной в период с 2015 по 2021 гг. Лабораторное генотипирование и статистическая обработка данных проведены в 2024 г. Таким образом, работа представляет собой ретроспективный анализ распространённости аллелей в отобранных выборках.

Генотипирование

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Выделение ДНК проводили из 100 мкл венозной крови, собранной в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (VACUETTE, Greiner Bio-One, Австрия). Выделение ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия) и МагноПрайм ЮНИ (ООО «НекстБио», Россия) согласно инструкции производителя.

Наличие генетических полиморфизмов выявляли с помощью наборов реагентов, содержащих аллельспецифичные TaqMan® зонды (Applied Biosystems, США; ООО «ТестГен», Россия) на амплификаторах Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США). ПЦР проводили в реакционном объёме 10 мкл, содержащем геномную ДНК — 15 нг, олигонуклеотидные праймеры — 0,5 нМ, 10X ПЦР-буфер — 1 мкл, дезоксинуклеотиды (дНТФ) — 250 мкМ, хлорид магния — 3 мМ и ДНК-полимеразу — 0,25 U. Программа амплификации включала предварительную инкубацию при 95°C в течение 3 мин, затем в течение 50 циклов денатурацию при 95°C — 10 сек и отжиг при 60°C — 30 сек. Анализ основан на детекции флуоресцентного

сигнала после каждого цикла амплификации. Генотипы определяли по кривым нарастания флуоресценции в каналах FAM и VIC.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Этическим комитетом научных исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от 16.10.2021 г.). На этапе сбора биологического материала исследование было одобрено Локальным этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (протокол № 2 от 05.09.2016 г.); государственного бюджетного учреждения республики Дагестан «Лакская Центральная районная больница» (протокол № 12 от 22.09.2015 г.); Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11-3 от 16.11.2016 г.). Исследование проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2013 год; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005).

Все участники дали своё добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор, хранение генетического материала. По условиям информированного согласия все результаты исследования могут быть проанализированы и опубликованы в соответствующем научном журнале без раскрытия персональных идентификаторов.

Статистический анализ

Размер выборки (100 человек на этногруппу) определён на основе практики популяционно-генетических исследований изолированных популяций [11, 14].

Оценку соответствия независимому распределению аллелей по каждому гену по закону Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона ($p < 0,05$).

Распределение аллелей AOX1 (rs55754655 и rs10931910) и CYP1A2 (rs762551) внутри русской этнической группы использовали в качестве референсных значений.

В качестве референсной группы выбраны русские ($n=97$), представляющие крупнейший

этнос России. Это позволяет: интерпретировать результаты в контексте общероссийских клинических рекомендаций; сопоставлять данные с предыдущими фармакогенетическими исследованиями [8, 10, 15]; оценить специфику северокавказских популяций относительно доминирующей демографической группы страны.

Межгрупповые сравнения частот аллелей проводили критерием χ^2 (с поправкой Йейтса при малых ожидаемых частотах ($n=5-10$; $p < 0,05$). Нормальность распределения не анализировалась, так как работа с категориальными данными не требует параметрических тестов. Оценку результатов проводили в программе GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты генотипирования субъектов по частоте генотипов и носительству вариантов изучаемых маркёров представлены в таблицах 1–3.

В подавляющем большинстве случаев распределение генотипов *AOX1* и *CYP1A2* соответствовало закону равновесного распределения Харди-Вайнберга. Исключения составили *AOX1* rs10931910 T>C у кабардинцев ($p=0,0188$; табл. 1), где было представлено избыточное количество гетерозиготных аллелей, и *AOX1* rs55754655 T>C у даргинцев ($p=0,0018$). С одной стороны, закон Харди-Вайнберга описывает равновесие частот аллелей в популяции, однако в реальных условиях в популяциях могут действовать факторы, нарушающие это равновесие. С другой стороны, нужно принимать во внимание сравнительно редкую распространённость аллели rs55754655 у даргинцев в сравнении с другими этногруппами, могут иметь место статистические погрешности, требующие увеличения выборки даргинской этногруппы при дальнейших исследованиях данного генетического полиморфизма.

В контексте нашего исследования результаты анализа выявили достоверные различия в частотах аллелей по rs10931910 гена *AOX1* между балкарцами и русскими, даргинацами и русскими, а также лакцами и русскими; в отношении rs55754655 гена *AOX1* — между даргинцами и русскими (табл. 4).

Статистически значимых различий в частотах аллелей гена *CYP1A2* при сравнительном анализе этногрупп обнаружено не было.

Несмотря на относительно небольшую выборку в каждой из групп, статистически значимо отличающихся от группы сравнения, в этносах заметно неравномерное распределение частоты носительства аллельных вариантов. Так, наибольшая встречаемость минорного варианта rs10931910 гена *AOX1* составила 48,5% у аварцев и русских, наименьшая — 28,5% у даргинцев. Похожее распределение и у аллелей rs55754655 того же гена: наименьшая у даргинцев (3%), наибольшая у осетин (11,5%), чуть меньше у русских — 9,8%.

Однако для другого гена подобное не было характерно: наибольшим и наименьшим процентом встречаемости мутантной аллели обладали этногруппы лезгинов и осетин — 42,5 и 26,5% соответственно.

Согласно данным базы Ensemble 2024 [16], частота аллели C rs10931910 гена *AOX1* составляет 43,5%, что является наиболее низким показателем среди всех крупных этнических групп — для них данная аллель является мажорной. В изучаемых нами выборках доля минорного аллеля также не доходила до 50%. Частота мутантного аллеля C rs55754655 гена *AOX1* в европейской популяции, напротив, встречается чаще, чем в большинстве других, и составляет 12%. В наших выборках частоты данной аллели ниже, чем в среднем по популяции. Минорная аллель A rs762551 гена *CYP1A2*F1* в большой популяции имеет частоту 32%. Частота носительства данной аллели среди этногрупп Северного Кавказа была выше 32% за исключением осетин, балкарцев и аварцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено сравнение частоты встречаемости изучаемых вариантов аллелей в группах. Народы Северного Кавказа отличаются более компактной областью проживания по сравнению с русским этносом, который проживает относительно равномерно по всей территории России. Северный Кавказ является прекрасным примером региона, где на распределение генов могут значительно влиять географический фактор — горный изолированный характер расселения определяет генетическую структуру населения [15]. Так, в регионе Каспийского моря проживает 26 из 50 автохтонных народов Северного Кавказа. В наше исследование были включены 5 народов Республики Дагестан — аварцы, даргинцы, лакцы, кумыки, лезгины. Следующей этнической группой, включённой в наше исследование, являются осетины — ираноязычный народ, проживающий на северном и южном склоне Большого Кавказского хребта. Кабардинцы, народ, относящийся к абхазо-адыгской языковой группе, составляют большинство населения Кабардино-Балкарской республики. Вторым по численности этносом республики являются балкарцы — тюркоязычный народ алтайской языковой семьи. Выборка данных популяций была обусловлена тем критерием, что на генетическую изолированность могут так же влиять религиозная разобщённость и отсутствие общего языка (*lingua franca*) среди кавказских народов. В более ранних работах было показано, что распределение фармакологически значимых генетических маркёров согласуется с данной особенностью популяций, проживающих на территории Северного Кавказа — этнические группы значительно отличаются относительно распределения фармакогенетических маркёров [15, 17].

Таблица 1 – Оценка соответствия генотипов AOX1 rs10931910 T>C закону Харди-Вайнберга

Этническая группа (n)	Пол (n)	Возраст, лет (M±SD)	Частота	Генотип			Частота минорного аллеля, %	Соответствие распределению Харди-Вайнберга	
				TT	TC	CC		χ^2	p
Русские (n=97)	Муж (17) Жен (80)	43±12	набл.	24	52	21	48,45%	0,5196	0,4710
			ожд.	25,8	48,5	22,8			
			%	24,7%	53,6%	21,6%			
Осетины (n=100)	Муж (27) Жен (73)	33±11	набл.	35	42	23	44,00%	2,1823	0,1396
			ожд.	31,4	49,3	19,4			
			%	35,0%	42,0%	23,0%			
Балкарцы (n=100)	Муж (41) Жен (49)	46±19	набл.	34	56	10	38,00%	3,5515	0,0595
			ожд.	38,4	47,1	14,4			
			%	34,0%	56,0%	10,0%			
Кабардинцы (n=100)	Муж (38) Жен (62)	47±18	набл.	25	61	14	44,50%	5,5198	0,0188
			ожд.	30,8	49,4	19,8			
			%	25,0%	61,0%	14,0%			
Аварцы (n=100)	Муж (79) Жен (21)	24±9	набл.	27	50	23	48,00%	0,0003	0,9872
			ожд.	27,0	49,9	23,0			
			%	27,0%	50,0%	23,0%			
Даргинцы (n=100)	Муж (63) Жен (37)	31±15	набл.	51	41	8	28,50%	0,0036	0,9521
			ожд.	51,1	40,8	8,1			
			%	51,0%	41,0%	8,0%			
Лакцы (n=100)	Муж (53) Жен (47)	29±9	набл.	41	43	17	38,12%	0,9613	0,3269
			ожд.	38,7	47,6	14,7			
			%	40,6%	42,6%	16,8%			
Кумыки (n=100)	Муж (20) Жен (80)	34±11	набл.	37	41	22	42,50%	2,5961	0,1071
			ожд.	33,1	48,9	18,1			
			%	37,0%	41,0%	22,0%			
Лезгины (n=100)	Муж (24) Жен (76)	35±10	набл.	37	53	20	42,27%	0,0180	0,8933
			ожд.	36,7	53,7	19,7			
			%	33,6%	48,2%	18,2%			

Таблица 2 – Оценка соответствия генотипов AOX1 rs55754655 T>C закону Харди-Вайнберга

Этническая группа (n)	Пол (n)	Возраст, лет (M±SD)	Частота	Генотип			Частота минорного аллеля, %	Соответствие распределению Харди-Вайнберга	
				TT	TC	CC		χ^2	p
Русские (n=97)	Муж (17) Жен (80)	43±12	набл.	80	15	2	9,79%	1,5111	0,2190
			ожд.	78,9	17,1	0,9			
			%	82,5%	15,5%	2,1%			
Осетины (n=100)	Муж (27) Жен (73)	33±11	набл.	78	21	1	11,50%	0,1004	0,7513
			ожд.	78,3	20,4	1,3			
			%	78,0%	21,0%	1,0%			
Балкарцы (n=100)	Муж (41) Жен (49)	46±19	набл.	86	14	0	7,00%	0,5665	0,4516
			ожд.	86,5	13,0	0,5			
			%	86,0%	14,0%	0,0%			
Кабардинцы (n=100)	Муж (38) Жен (62)	47±18	набл.	83	17	0	8,50%	0,8630	0,3529
			ожд.	83,7	15,6	0,7			
			%	83,0%	17,0%	0,0%			
Аварцы (n=100)	Муж (79) Жен (21)	24±9	набл.	86	14	0	7,00%	0,5665	0,4516
			ожд.	86,5	13,0	0,5			
			%	86,0%	14,0%	0,0%			
Даргинцы (n=100)	Муж (63) Жен (37)	31±15	набл.	95	4	1	3,00%	9,7791	0,0018
			ожд.	94,1	5,8	0,1			
			%	95,0%	4,0%	1,0%			
Лакцы (n=100)	Муж (53) Жен (47)	29±9	набл.	91	9	0	4,50%	0,2220	0,6375
			ожд.	91,2	8,6	0,2			
			%	91,0%	9,0%	0,0%			
Кумыки (n=100)	Муж (20) Жен (80)	34±11	набл.	89	10	1	6,00%	1,2877	0,2565
			ожд.	88,4	11,3	0,4			
			%	89,0%	10,0%	1,0%			
Лезгины (n=100)	Муж (24) Жен (76)	35±10	набл.	88	12	0	6,00%	0,4074	0,5233
			ожд.	88,4	11,3	0,4			
			%	88,0%	12,0%	0,0%			

Таблица 3 – Оценка соответствия генотипов CYP1A2*F1 rs762551 A>C закону Харди-Вайнберга

Этническая группа (n)	Пол (n)	Возраст, лет (M±SD)	Частота	Генотип			Частота минорного аллеля, %	Соответствие распределению Харди-Вайнберга	
				AA	AC	CC		χ²	p
Русские (n=97)	Муж (17) Жен (80)	43±12	набл.	41	44	12	35,05%	0,0014	0,9707
			ожд.	40,9	44,2	11,9			
			%	42,3%	45,4%	12,4%			
Осетины (n=100)	Муж (27) Жен (73)	33±11	набл.	51	45	4	26,50%	2,4081	0,1207
			ожд.	54,0	39,0	7,0			
			%	51,0%	45,0%	4,0%			
Балкарцы (n=100)	Муж (41) Жен (49)	46±19	набл.	52	39	9	28,50%	0,1854	0,6667
			ожд.	51,1	40,8	8,1			
			%	52,0%	39,0%	9,0%			
Кабардинцы (n=100)	Муж (38) Жен (62)	47±18	набл.	38	56	6	34,00%	6,1391	0,0132
			ожд.	43,6	44,9	11,6			
			%	38,0%	56,0%	6,0%			
Аварцы (n=100)	Муж (79) Жен (21)	24±9	набл.	47	44	9	31,00%	0,0813	0,7755
			ожд.	47,6	42,8	9,6			
			%	47,0%	44,0%	9,0%			
Даргинцы (n=100)	Муж (63) Жен (37)	31±15	набл.	40	44	16	38,00%	0,4384	0,5079
			ожд.	38,4	47,1	14,4			
			%	40,0%	44,0%	16,0%			
Лакцы (n=100)	Муж (53) Жен (47)	29±9	набл.	38	42	20	41,00%	1,7390	0,1873
			ожд.	34,8	48,4	16,8			
			%	38,0%	42,0%	20,0%			
Кумыки (n=100)	Муж (20) Жен (80)	34±11	набл.	37	48	15	39,00%	0,0078	0,9297
			ожд.	37,2	47,6	15,2			
			%	37,0%	48,0%	15,0%			
Лезгины (n=100)	Муж (24) Жен (76)	35±10	набл.	35	45	20	42,50%	0,6286	0,4279
			ожд.	33,1	48,9	18,1			
			%	35,0%	45,0%	20,0%			

Таблица 4 – Частота носительства аллелей по генетическим маркерам AOX1 (rs55754655 и rs10931910) и CYP1A2 (rs762551) среди различных этногрупп Северного Кавказа в сравнении с популяцией русских

Этнические группы (n)	AOX1 rs10931910 T>C			AOX1 rs55754655 T>C			CYP1A2*F1 rs762551 A>C		
	Доля минорного аллеля, n (%)	χ²	p	Доля минорного аллеля, n (%)	χ²	p	Доля минорного аллеля, n (%)	χ²	p
Русские (n=97)	94 (48,5%)	—	—	19 (9,8%)	—	—	68 (35,1%)	—	—
Осетины (n=100)	88 (44,0%)	0,786	0,3754	23 (11,5%)	0,301	0,5832	53 (26,5%)	3,384	0,0658
Балкарцы (n=100)	76 (38,0%)	4,387	0,0362	14 (7,0%)	1,002	0,3169	57 (28,5%)	1,951	0,1624
Кабардинцы (n=100)	89 (44,5%)	0,619	0,4315	17 (8,5%)	0,199	0,6559	68 (34%)	0,048	0,8263
Аварцы (n=100)	96 (48,0%)	0,008	0,9282	14 (7,0%)	1,002	0,3169	62 (31,0%)	0,731	0,3925
Даргинцы (n=100)	57 (28,5%)	16,588	<0,0001	6 (3,0%)	6,548	0,0105	76 (38,0%)	0,369	0,5435
Лакцы (n=100)	77 (38,5%)	3,972	0,0463	9 (4,5%)	3,417	0,0645	82 (41,0%)	1,478	0,2241
Кумыки (n=100)	85 (42,5%)	1,408	0,2354	12 (6,0%)	1,955	0,162	78 (38,0%)	0,658	0,4172
Лезгины (n=100)	83 (41,5%)	1,924	0,1654	12 (6,0%)	1,955	0,162	85 (42,5%)	2,3	0,1294

Знание распределения клинически значимых маркеров среди этнических групп населения позволяет выделять регионы с повышенной чувствительностью к определённым препаратам. С практической точки зрения изучение вопросов носительства полиморфных аллелей генов,

участвующих в биотрансформации и эффектах препаратов в различных популяциях, представляется актуальным с позиции оптимизации проведения фармакогенетических исследований и внедрения подобного тестирования в рутинную практику в отдельных регионах.

Цитохром P450 (CYP) — суперсемейство монооксигеназ, содержащих гем в качестве кофактора и находящихся во всех клетках и тканях млекопитающих, за исключением созревших эритроцитов и клеток скелетной мышечной ткани [18]. CYP наиболее изучены в качестве ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Для CYP1A2, субстратом которого по данным *in silico* моделирования, является фавипиравир, выявлены некоторые взаимосвязи вариантов гена фермента с изменением лекарственного ответа на клозапин, пароксетин, опиоиды, эсциталопрам [19]. Частота НР на препараты выше у носителей аллелей, снижающих активность фермента, что приводит к снижению метаболизма и его выведению из организма, что и обуславливает проявление токсических эффектов. В контексте нашего исследования мы не выявили того, что частота аллеля rs762551 гена CYP1A2 различается в изученных группах. Таким образом, можно предполагать, что население Северокавказского региона не выделяется повышенной чувствительностью к фавипиравиру. Однако необходимо дальнейшее изучение вклада CYP1A2 и его вариантов на изменение метаболизма и эффектов препарата.

Альдегидоксидаза (АОХ) — молибденсодержащий флавофермент, участвующий в I фазе метаболизма лекарственных препаратов [20]. У млекопитающих идентифицировано 4 изоформы АОХ, но при этом функциональным геном из них является только АОХ1 [21]. Белок АОХ1 локализован в цитоплазме и представлен, главным образом, в виде мономеров и гомодимеров. Его функция заключается в катализе окисления множества различных альдегидов и гетероциклических молекул лекарственных препаратов, содержащих атомы азота, таких как азатиоприн, фамцикловир и метотрексат [22, 23], а также в катализе восстановления азотистых ароматических соединений, таких как нитразепам и дантролен [12, 24]. Результаты нескольких исследований указывают на клиническую значимость взаимодействий между молекулами лекарственных препаратов, являющихся субстратами АОХ1, например, между метотрексатом и фавипиравиром у пациента с остеосаркомой [25]. С учётом этого, ингибирование АОХ1 может стать эффективным подходом, блокирующим метаболизм метотрексата и тем самым повышающим его эффективность [26]. Таким образом, необходимо учитывать ферментативную активность АОХ1, когда при применении стандартных доз препаратов, являющихся субстратами АОХ1, у пациента не наблюдается адекватного ответа на терапию.

В нашем исследовании на выборке, включавшей по 100 добровольцев из различных этнических групп Северного Кавказа, были получены данные о неоднородности распределения полиморфизмов rs10931910 и rs55754655 гена АОХ1. Наибольшие

отличия от популяции русских среди народов Северного Кавказа демонстрировали варианты гена АОХ1. Так, помимо более низкой распространённости аллели С в полиморфизме rs55754655 у даргинцев (3% в сравнении с 9,8% у русских, $p=0,0105$), также наблюдается снижение частоты аллели риска С в rs10931910 Т>С по сравнению с русской популяцией (48,5%), балкарцами (38%), лакцами (38,5%) и даргинцами (28,5%; $p < 0,0001$). Данные наблюдения вероятно свидетельствуют о вырождении аллелей риска в гене АОХ1 в отдельных популяциях Северного Кавказа.

На сегодняшний день есть данные единичных исследований, в которых показана ассоциация отдельных полиморфизмов гена АОХ1 и ответом на терапию азатиоприном [27], аллопурином [28], противоопухолевым препаратом ХК469 [29]. Так, при наличии мутации rs55754655 Т>С в сочетании с повышенным уровнем тиопуринметилтрансферазы (ТРМТ) только 33% пациентов демонстрировали нормальный ответ на терапию азатиоприном. В обратном случае, когда оба данных фактора были благоприятными — аллель Т в rs55754655 в сочетании с нормальным уровнем ТРМТ — нормальный ответ на терапию азатиоприном наблюдали уже в 86% случаев [27]. Генетические полиморфизмы rs11678615 С>Т, rs3731722 А>Г и rs75995567 Т>С, в свою очередь, приводили к необходимости повышения дозы аллопуринола до 300 мг/сут и более [28]. Наконец мутация rs10931910 Т>С приводила к замедлению выведения из организма противоопухолевого препарата ХК469 на 41% в случае гетерозиготы ТС и на 67% в случае гомозиготы СС при терапии солидных опухолей [29].

В официальных инструкциях по медицинскому применению фавипиравира¹, доступных на сайте Государственного реестра лекарственных средств, есть указание на межлекарственное взаимодействие фавипиравира с пиразинамидом, репаглинидом, теофиллином, фамцикловиrom, сулиндаком, и именно взаимодействие с последними двумя лекарственными препаратами связано с ингибированием АОХ1 фавипиравиром.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение клинического значения полиморфизмов гена АОХ1 при назначении лекарственных препаратов, биотрансформация которых связана с ферментом АОХ1, а также межлекарственных взаимодействий на его уровне, в том числе фавипиравира, что особенно важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых могут быть назначены другие препараты-субстраты

¹ Фавипиравир. Государственный реестр лекарственных средств РФ. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=фавипиравир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®tpe=1%2c6&pageSize=10&token=aa088037-2cb7-4cb6-94aa-b1f60b5e5ba5&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>

АОХ1. Генотипирование исследованных нами полиморфизмов в дальнейшем может стать одним из важных способов повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с COVID-19.

Ограничения исследования

Основным ограничением работы является отсутствие предварительного расчёта мощности выборки. Хотя объём групп ($n=100$ для этносов Кавказа, $n=97$ для русских) соответствует стандартам популяционных исследований [11, 13, 15] и обеспечивает приемлемую точность для частот аллелей $>5\%$ (погрешность $\leq 7\%$), для редких вариантов (например, rs55754655 с частотой 3% у даргинцев) погрешность оценки достигает $3,4\%$ (95% ДИ: $0,6-8,5\%$), что могло повлиять на надёжность выявленных межгрупповых различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования охарактеризована популяционная частота

клинически значимых полиморфизмов генов АОХ1 (rs55754655, rs10931910) и CYP1A2 (rs762551) у этнических групп Северного Кавказа. Установлены статистически значимые различия в распределении аллелей АОХ1 между русской референсной группой и коренными народами региона: более низкие частоты минорного аллеля rs10931910 у балкарцев ($38,0$ vs $48,5\%$, $p=0,036$), лакцев ($38,5$ vs $48,5\%$, $p=0,046$) и даргинцев ($28,5$ vs $48,5\%$, $p<0,0001$); редкая встречаемость аллеля риска rs55754655 отмечена у даргинцев ($3,0$ vs $9,8\%$, $p=0,0105$).

Представленные данные создают основу для персонализированного назначения субстратов АОХ1, включая фавипиравир, в регионе Северного Кавказа. Носительство выявленных вариантов ассоциировано с изменением метаболизма препарата и риском НР (гепатотоксичность, лейкопения). Вместе с тем, клиническая значимость данных полиморфизмов требует дальнейшей верификации в проспективных исследованиях с участием пациентов, получающих терапию.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР № 122021800321-2).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Т. Лейнсоо — написание текста рукописи, выполнение лабораторной части исследований; Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев — критическая оценка результатов и текста рукописи; С.Н. Тучкова — статистическая обработка и оценка полученных результатов; А.В. Крюков, С.Н. Маммаев, Ж.А. Созаева, М.С.-Х. Созаева, К.А. Акмалова, Л.З. Болиева — отбор участников исследования, сбор биологического материала; А.И. Добросельская — выполнение лабораторной части исследований; М.Л. Максимов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев — научное консультирование. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary // Drug Res (Stuttg). — 2021. — Vol. 71, No. 3. — P. 166–170. DOI: 10.1055/a-1296-7935
2. Korula P., Alexander H., John JS., Kirubakaran R., Singh B., Tharyan P., Rupali P. Favipiravir for treating COVID-19 // Cochrane Database Syst Rev. — 2024. — Vol. 2, No. 2. — P. CD015219. DOI: 10.1002/14651858.CD015219.pub2
3. Madelain V., Nguyen TH., Olivo A., de Lamballerie X., Guedj J., Taburet AM., Mentré F. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials // Clin Pharmacokinet. — 2016. — Vol. 55, No. 8. — P. 907–923. DOI: 10.1007/s40262-015-0364-1
4. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource // Chem Heterocycl Compd. — 2014. — Vol. 50, No. 3. — P. 444–457. DOI: 10.1007/S10593-014-1496-1/METRICS
5. Темирбулатов И.И., Крюков А.В., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Петрова А.В., Ткач Е.П., Шипачева А.В., Сычев Д.А. Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 // Антибиотики и химиотерапия. — 2023. — Т. 68, № 5–6. — С. 55–61. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61
6. Kurzawski M., Dziewanowski K., Safranow K., Drozdziak M. Polymorphism of genes involved in purine metabolism (XDH, AOX1, MOCOS) in kidney

- transplant recipients receiving azathioprine // *Ther Drug Monit.* – 2012. – Vol. 34, No. 3. – P. 266–274. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31824aa681
7. Bozkurt I., Gözler T., Yüksel I., Ulucan K., Tarhan K.N. Prognostic Value of *CYP1A2* (rs2069514 and rs762551) Polymorphisms in COVID-19 Patients // *Balkan J Med Genet.* – 2023. – Vol. 26, No. 1. – P. 35–42. DOI: 10.2478/bjmg-2023-0005
 8. Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатьев И.В., Кукес В.Г., Каркищенко В.Н. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* у карачаевцев и черкесов // *Биомедицина.* – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 33–37. EDN: NTVJLV
 9. Батурин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена *CYP2C9* в этнических группах населения Ставропольского края // *Медицинский Вестник Северного Кавказа.* – 2014 – Т. 9, № 1. – С. 45–48. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09013
 10. Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia // *Pharmacogenomics.* – 2019. – Vol. 20, No. 11. – P. 847–865. DOI: 10.2217/pgs-2019-0013
 11. Абдуллаев Ш.П., Денисенко Н.П., Мирзаев К.Б., Шувев Г.Н., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Маммаев С.Н., Касаева Э.А., Гафуров Д.М., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов *CYP2C8*, *PTGS-1*, *2*, ассоциированных с чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, среди этнических групп Северного Кавказа // *Терапевтический архив.* – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1334–1339. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201220
 12. Demir E., Sütcüoğlu O., Demir B., Ünsal O., Yazıcı O. A possible interaction between favipiravir and methotrexate: Drug-induced hepatotoxicity in a patient with osteosarcoma // *J Oncol Pharm Pract.* – 2022. – Vol. 28, No. 2. – P. 445–448. DOI: 10.1177/10781552211031304
 13. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardia S.L., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies // *Am J Hum Genet.* – 2005. – Vol. 76, No. 2. – P. 268–275. DOI: 10.1086/427888
 14. Yunusbayev B., Kutuev I., Khusainova R., Guseinov G., Khusnutdinova E. Genetic structure of Dagestan populations: a study of 11 Alu insertion polymorphisms // *Hum Biol.* – 2006. – Vol. 78, No. 4. – P. 465–476. DOI: 10.1353/hub.2006.0059
 15. Балановская Е.В., Абдуллаев Ш.П., Горин И.О., Белов Р.О., Мукатдарова Е.А., Пылёв В.Ю. Геногеография фармакогенетически значимых ДНК-маркеров *CYP2C19* суперсемейства цитохромов в народонаселении России и сопредельных стран // *Вестник РГМУ.* – 2023. – № 5. – С. 27–41. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.039
 16. Harrison P.W., Amode M.R., Austine-Orimoloye O., et al. Ensembl 2024 // *Nucleic Acids Res.* – 2024. – Vol. 52, No. D1. – P. D891–D899. DOI: 10.1093/nar/gkad1049
 17. Балановская Е.В., Петрушенко В.С., Кошель С.М., Почешхова Э.А., Черневский Д.К., Мирзаев К.Б., Абдуллаев Ш.П., Балановский О.П. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран // *Вестник РГМУ.* – 2020. – № 6. – С. 39–52. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.080
 18. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, No. 18. – P. 1824–1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
 19. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Whaley R., Klein T.E. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110, No. 3. – P. 563–572. DOI: 10.1002/cpt.2350
 20. Ueda H., Narumi K., Furugen A., Saito Y., Kobayashi M. Thers35217482 (T755I) single-nucleotide polymorphism in aldehyde oxidase-1 attenuates protein dimer formation and reduces the rates of phthalazine metabolism // *Drug Metab Dispos.* – 2022. – DMD-AR-2022-000902. DOI: 10.1124/dmd.122.000902
 21. Garattini E., Fratelli M., Terao M. Mammalian aldehyde oxidases: genetics, evolution and biochemistry // *Cell Mol Life Sci.* – 2008. – Vol. 65, No. 7–8. – P. 1019–1048. DOI: 10.1007/s00018-007-7398-y
 22. Obach R.S., Huynh P., Allen M.C., Beedham C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs // *J Clin Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44, No. 1. – P. 7–19. DOI: 10.1177/0091270003260336
 23. Kitamura S., Sugihara K., Ohta S. Drug-metabolizing ability of molybdenum hydroxylases // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2006. – Vol. 21, No. 2. – P. 83–98. DOI: 10.2133/dmpk.21.83
 24. Konishi K., Fukami T., Gotoh S., Nakajima M. Identification of enzymes responsible for nitrazepam metabolism and toxicity in human // *Biochem Pharmacol.* – 2017. – Vol. 140. – P. 150–160. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.06.114
 25. Amano T., Fukami T., Ogiso T., Hirose D., Jones J.P., Taniguchi T., Nakajima M. Identification of enzymes responsible for dantrolene metabolism in the human liver: A clue to uncover the cause of liver injury // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – Vol. 151. – P. 69–78. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.002
 26. Morgan S.L., Baggott J.E. The importance of inhibition of a catabolic pathway of methotrexate metabolism in its efficacy for rheumatoid arthritis // *Med Hypotheses.* – 2019. – Vol. 122. – P. 10–15. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.10.002
 27. Smith M.A., Marinaki A.M., Arenas M., Shobowale-Bakre M., Lewis C.M., Ansari A., Duley J., Sanderson J.D. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 30, No. 4. – P. 375–384. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04057.x
 28. Carroll M.B., Smith D.M., Shaak T.L. Genomic sequencing of uric acid metabolizing and clearing genes in relationship to xanthine oxidase inhibitor dose // *Rheumatol Int.* – 2017. – Vol. 37, No. 3. – P. 445–453. DOI: 10.1007/s00296-016-3592-2
 29. Ramírez J., Kim T.W., Liu W., Myers J.L., Mirkov S., Owzar K., Watson D., Mulkey F., Gamazon E.R., Stock W., Undevia S., Innocenti F., Ratain M.J. A pharmacogenetic study of aldehyde oxidase I in patients treated with XK469 // *Pharmacogenet Genomics.* – 2014. – Vol. 24, No. 2. – P. 129–132. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000023

АВТОРЫ

Лейнсоо Арво Тоомасович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4006-6787. E-mail: aequorin@yandex.ru

Денисенко Наталья Павловна – кандидат медицинских наук заместитель директора НИИ молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941. E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – кандидат биологических наук, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Тучкова Светлана Николаевна – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752. E-mail: svetlanatuch1998@gmail.com

Крюков Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977. E-mail: alex.kryukov90@yandex.ru

Маммаев Сулейман Нураттинович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8898-8831. E-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Созаева Жаннет Алимовна – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5166-7903. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru

Созаева Мариям Султан-Хамитовна –

врач, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава КБР. ORCID ID: 0000-0002-5616-8836. E-mail: msozaeva@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна – научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3505-8520. E-mail: kriistinkaa@mail.ru

Болиева Лаура Зелимхановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1820-7726. E-mail: bolievalz@mail.ru

Добросельская Алина Игоревна – лаборант отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0009-0009-5130-5860. E-mail: dobroselskayaAI@rmapo.ru

Максимов Максим Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8979-8084. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Мирзаев Карин Бадавиевич – доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе и инновациям, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994. E-mail: karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dimasychev@mail.ru