

# Анализ структуры распределения генетических биомаркеров безопасности этиотропных препаратов для лечения COVID-19 у представителей этнических групп Поволжья и Дальнего Востока

\*С. Н. ТУЧКОВА<sup>1</sup>, Ш. П. АБДУЛЛАЕВ<sup>1</sup>, Н. П. ДЕНИСЕНКО<sup>1</sup>, А. В. КРЮКОВ<sup>1,2</sup>, И. И. ТЕМИРБУЛАТОВ<sup>1</sup>, С. Ш. СУЛЕЙМАНОВ<sup>3</sup>, Е. Ю. КИТАЕВА<sup>4</sup>, В. В. ШПРАХ<sup>5</sup>, Е. Э. СИДУКОВА<sup>6</sup>, И. В. СЫЧЕВ<sup>1</sup>, К. Б. МИРЗАЕВ<sup>1</sup>, Д. А. СЫЧЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup> Российско-японский медицинский центр «Саико», Хабаровск, Россия

<sup>4</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Россия

<sup>5</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

<sup>6</sup> Государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Козьмодемьянская межрайонная больница», Козьмодемьянск, Россия

## Резюме

Эффективность и безопасность применения фавипиравира может быть обусловлена полиморфизмами генов, кодирующих ферменты, участвующие в биотрансформации препарата — AOX1 и CYP1A2. Цель — анализ частоты распределения аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в биотрансформации фавипиравира, AOX1 (rs55754655, rs10931910) и CYP1A2\*F1 (rs762551) среди этнических групп Поволжья и Дальнего Востока. Материал и методы. В исследовании приняли участие 497 добровольцев из пяти этнических групп: русские, марийцы, мордвы, нанайцы, буряты. Определение принадлежности к этнической группе определялось путём двойной самоидентификации, определение носительства биомаркеров — методом ПЦР-РВ. Результаты. В отношении исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов наблюдались статистически значимые различия между этническими группами. Частота встречаемости мутантной аллели C rs10931910 AOX1 у нанайцев отличается от всех этнических групп, кроме бурят, а минорной аллели C rs55754655 AOX1 значимо отличалась у марийцев. В распределении аллели A rs762551 CYP1A2\*F1 обнаружена разница между группами бурят и русских. Паттерны распределения соответствовали частотам в больших популяциях, от которых произошли изучаемые суб-популяции. Частоты встречаемости аллели C rs55754655 AOX1 составили 10% у русских, 5% — у марийцев, 3% — у бурят, 7,5% — у мордвин, 3,5% — у нанайцев. Аллель C rs10931910 AOX1 выявлена у 48, 42, 86, 36 и 77,5%, соответственно, полиморфизм гена CYP1A2\*F1 rs762551 (мутантная аллель — A) — 65, 55, 68, 70 и 74%, соответственно. Заключение. Имеется неоднородность распределения полиморфизмов генов, ферментов-метаболизаторов лекарственных препаратов, в том числе фавипиравира, что может иметь значение при персонализации терапии пациентов-представителей отдельных этнических групп РФ.

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

**Для цитирования:** Тучкова С. Н., Абдуллаев Ш. П., Денисенко Н. П., Крюков А. В., Темирбулатов И. И., Сулейманов С. Ш., Китаева Е. Ю., Шпрах В. В., Сидукова Е. Е., Сычев И. В., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Анализ структуры распределения генетических биомаркеров безопасности этиотропных препаратов для лечения COVID-19 у представителей этнических групп Поволжья и Дальнего Востока. Антибиотики и химиотерапия. 2024; 69 (9–10): 24–30. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-24-30. EDN: IHXOIV.

## Analysis of the Distribution Pattern of Genetic Biomarkers of Safety of Etiotropic Drugs for the Treatment of COVID-19 in Representatives of Ethnic Groups of the Volga Region and the Far East

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: svetlanatuch1998@gmail.com



\*Correspondence to:  
E-mail: svetlanatuch1998@gmail.com



EDN: IHXOIV

\*SVETLANA N. TUCHKOVA<sup>1</sup>, SHERZOD P. ABDULLAEV<sup>1</sup>, NATALIA P. DENISENKO<sup>1</sup>, ALEXANDER V. KRYUKOV<sup>1,2</sup>, ILYAS I. TEMIRBULATOV<sup>1</sup>, SALAVAT S. SULEYMANOV<sup>3</sup>, ELENA Y. KITAEVA<sup>4</sup>, VLADIMIR V. SHPRAKH<sup>5</sup>, ELENA E. SIDUKOVA<sup>6</sup>, IVAN V. SYCHEV<sup>1</sup>, KARIN B. MIRZAEV<sup>1</sup>, DMITRY A. SYCHEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, *Moscow, Russia*

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov, *Moscow, Russia*

<sup>3</sup> Saiko Russian-Japanese Medical Center, *Khabarovsk, Russia*

<sup>4</sup> Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, *Russia*

<sup>5</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Irkutsk, Russia*

<sup>6</sup> Kozmodemyansk Interdistrict Hospital, *Kozmodemyansk, Mari El Republic, Russia*

## Abstract

The effectiveness and safety of favipiravir may be determined by polymorphisms of genes encoding enzymes involved in the biotransformation of the drug — *AOX1* and *CYP1A2*. The aim of the study was to analyze the distribution frequency of allelic variants of genes encoding enzymes involved in the biotransformation of favipiravir *AOX1* (rs55754655 and rs10931910) and *CYP1A2\*F1* (rs762551) among ethnic groups of the Volga region and the Far East. **Material and methods.** The study involved 497 volunteers from five ethnic groups: Russians, Mari, Mordvins, Nanai, and Buryats. The definition of belonging to an ethnic group was determined by double self-identification. Biomarker carriage was determined by the RT-PCR method. **Results.** Statistically significant differences between ethnic groups were observed in relation to the studied single nucleotide polymorphisms. The frequency of occurrence of the mutant allele C rs10931910 *AOX1* among the Nanai differs from all ethnic groups except the Buryats, and the minor allele C rs55754655 *AOX1* was significantly different among the Mari. A difference was found in the distribution of the A allele of rs762551 *CYP1A2\*F1* between the Buryat and Russian groups. Distribution patterns corresponded to frequencies in the larger populations from which the studied sub-populations originated. The frequencies of occurrence of the C allele of rs55754655 *AOX1* were 10% in Russians, 5% in Mari, 3% in Buryats, 7.5% in Mordvins, 3.5% in Nanai. Allele C rs10931910 *AOX1* was detected in 48%, 42%, 86%, 36%, and 77.5%, respectively, polymorphism of the *CYP1A2\*F1* gene rs762551 (mutant allele — A) — 65%, 55%, 68%, 70%, and 74%, respectively. **Conclusion.** There is heterogeneity in the distribution of polymorphisms of genes and enzymes that metabolize drugs, including favipiravir, which may be important when personalizing therapy for patients representing certain ethnic groups of the Russian Federation.

**Keywords:** pharmacogenetics; ethnic groups; COVID-19; favipiravir; *AOX1*; *CYP1A2*

**For citation:** Tuchkova S. N., Abdullaev Sh. P., Denisenko N. P., Kryukov A. V., Temirbulatov I. I., Suleymanov S. Sh., Kitaeva E. Yu., Shprakh V. V., Sidukova E. E., Sychev I. V., Mirzaev K. B., Sychev D. A. Analysis of the distribution pattern of genetic biomarkers of safety of etiotropic drugs for the treatment of COVID-19 in representatives of ethnic groups of the Volga Region and the Far East. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (9–10): 24–30. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-24-30>. EDN: IHXOIV.

## Введение

Согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России [1], назначение этиотропной терапии рекомендовано при появлении первых симптомов заболевания. Одним из представителей данной группы препаратов является фавипиравир. Фавипиравир был разработан в 2002 г. в качестве ингибитора репликации вируса гриппа. В 2014 г. препарат одобрен в Японии для лечения новых или вновь появляющихся вирусов гриппа [2]. 15 февраля 2020 г. препарат одобрен в Китае для лечения COVID-19 [3].

Препарат обладает широким спектром противовирусной активности: помимо подтипов и штаммов гриппа и коронавируса, фавипиравир так же эффективен в отношении аренавирусов, буньявирусов и филовирусов [4]. В отношении вируса SARS-CoV-2 в клинических исследованиях была показана его высокая эффективность в отношении улучшения клинического статуса, в том числе у пациентов с высоким риском тяжёлого течения COVID-19: пациенты пожилого возраста,

с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы).

Вместе с тем, при применении фавипиравира могут развиваться нежелательные реакции (НР), связанные с повреждением печени: на фоне приёма фавипиравира у пациентов нередко отмечается повышение уровня печёночных ферментов в крови. Так, в японском исследовании повышение трансаминаз фиксировалось у 15,52% пациентов [5]. Метаанализ 157 исследований показал, что в группе пациентов с COVID-19, принимающих фавипиравир, маркер повреждения печени аланинаминотрансфераза (АЛТ) был выше, чем в группе пациентов, принимающих стандартную терапию (OR=1,35,  $p<0,01$ ) [6].

Генетические особенности пациента вносят вклад до 50% лекарственного ответа на приём препарата. Так, важную роль в эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии могут играть генетические варианты генов метаболитов лекарственных средств. Метаболизм фавипиравира происходит в печени преимущественно под действием альдегид-оксидазы и в меньшей степени —

ксантинооксидазы [7]. Активность данных ферментов определяет интенсивность выведение препарата из организма, в том числе его токсичность. Изучение вклада генетических вариантов генов метаболитов фавипиравира может помочь в прогнозировании риска развития реакций на фоне его применения.

В предшествующих работах нашего коллектива (2023 г.) с включением 86 пациентов с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией COVID-19, было выявлено, что у пациентов-носителей аллельных вариантов дикого типа по rs10931910 и rs55754655 гена *AOXI* и минорного типа по rs762551 гена *CYP1A2\*F1* на фоне приёма фавипиравира изменялась динамика (разница до и после лечения) маркера повреждения печени АСТ [8].

Учитывая сохраняющуюся заболеваемость новой коронавирусной инфекцией среди населения, изучение маркеров вариативности ответа на фавипиравир и их распространённости среди отдельных этнических групп остаётся актуальным. В связи с этим, целью данной работы было изучить распространённость аллельных вариантов rs10931910 и rs55754655 гена *AOXI* и rs762551 гена *CYP1A2\*F1* среди русской этнической группы, как преобладающей части народонаселения России, и в отдельных этнических группах Поволжья (марийцы и мордвины) и Дальнего Востока (буряты и нанайцы).

## Материал и методы

В исследование был включён анализ результатов генотипирования 497 образцов условно здоровых добровольцев из 5 этнических групп, проживающих на территории Поволжья и Дальнего Востока: марийцы ( $n=100$ ), буряты ( $n=100$ ), мордвины ( $n=100$ ), нанайцы ( $n=100$ ) и русские ( $n=97$ ). Источник образцов — биоресурсная коллекция ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Для установления этнической принадлежности добровольцев был использован метод самоидентификации. Самоидентификация является надёжным способом отнесения к этнической группе, так как наблюдается высокая корреляция между самоидентифицированной этнической принадлежностью и этническими генетическими кластерами (Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies, 2005). Критерием включения было самоопределение к определённой этнической группе в двух поколениях. Критерий исключения — потомки межэтнических браков.

Все участники подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, забор и хранение биоматериалов, генетические анализы.

Для всех образцов изучались аллельные варианты rs55754655 и rs10931910 гена *AOXI* и rs762551 гена *CYP1A2\*F1*.

**Генотипирование.** Для получения ДНК использовалась цельная кровь из кубитальной вены. Кровь собиралась в одноразовые вакуумные пробирки с двукалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (К2ЭТДА) (Vacuette, Greiner Bio-One GmbH, Австрия). Выделение ДНК производилось с использованием набора реагентов «S-Сорб» для выделения ДНК на сорбенте («Синтол», Россия). Для определения носительства полиморфных маркеров использовались коммерче-

ские наборы реагентов для амплификации ДНК в молекулярно-генетических исследованиях (ООО «ТестГен», Россия). Амплификация производилась на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США). ПЦР производилась в соответствии с инструкцией производителя.

**Статистическая обработка.** Проверялось соответствие распределения аллелей закону Харди–Вайнберга (критерий  $\chi^2$ ). Для установления различий между частотами аллелей использовались  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Для устранения эффекта множественного сравнения использовалась поправка Бонферрони. С учётом данной поправки статистически значимыми считались результаты с  $p\text{-value}<0,0125$ , что соответствует попарному сравнению четырёх групп.

## Результаты

Распределение всех генотипов рассматриваемых генов соответствовало закону Харди–Вайнберга (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты множественного попарного сравнения частоты носительства *AOXI* rs10931910 С, *AOXI* rs55754655 С и *CYP1A2\*F1* rs762551 А.

Наибольшая гетерогенность между группами наблюдалась по rs10931910 гена *AOXI*. Наибольшая частота rs10931910 гена *AOXI* наблюдалась у бурятов — 86%, наименьшая — у мордвинов — 36%. Стоит отметить, что для групп бурятов и нанайцев аллель С является мажорной. Частота встречаемости мутантной аллели отличается от референтной группы русских (48%) у бурятов (86%,  $p<0,0001$ ), мордвинов (36%,  $p=0,0123$ ) и нанайцев (77,5%,  $p<0,0001$ ). Значимые различия обнаружены между группами бурятов и марийцев ( $p<0,0001$ ), бурятов и мордвинов ( $p<0,0001$ ), мордвинов и нанайцев ( $p<0,0001$ ).

Для rs55754655 гена *AOXI* распределение было относительно однородным. Минорная аллель наиболее часто встречалась у русских (10%), наиболее редко — у бурятов (3%). Статистически значимые различия наблюдались только между группами русских и бурятов ( $p=0,0105$ ).

Распределение генотипов по rs762551 гена *CYP1A2\*F1* из всех изучаемых популяций значимо отличалась только у марийцев, у которых аллель А встречалась с наименьшей частотой, равной 55%. Частота у данной этнической группы статистически значимо отличалась от бурятов (68%,  $p=0,0092$ ), мордвинов (70%,  $p=0,0027$ ), нанайцев (74%,  $p<0,0001$ ).

## Обсуждение

Россия является родиной многих народов и народностей, проживающих на территориях Европейской низменности и Дальнего Востока. За счёт территориальных, этноконфессиональных и культурных особенностей народонаселения России для нашей страны характерна высокая генетическая гетерогенность. Данная особенность ранее изучалась в ряде работ отечественных авторов,

**Таблица 1. Частота вариантов генотипов и оценка соответствия распределения закону Харди–Вайнберга**  
**Table 1. Frequency of genotype variants and assessment of the distribution's compliance with the Hardy–Weinberg principle**

Этническая группа	Генотип, <i>n</i>			Частота аллелей, %		<i>p</i>
<b>AOXI rs10931910</b>						
	ТТ	ТС	СС	Т	С	
Русские	24	52	21	52	48	0,480
Марийцы	35	45	20	58	42	0,428
Мордвины	37	54	9	64	36	0,086
Буряты	1	26	73	14	86	0,425
Нанайцы	6	33	61	22,5	77,5	0,591
<b>AOXI rs55754655</b>						
	ТТ	ТС	СС	Т	С	
Русские	80	15	2	90	10	0,207
Марийцы	90	10	0	95	5	0,599
Мордвины	85	15	0	92,5	7,5	0,417
Буряты	94	6	0	97	3	0,757
Нанайцы	93	7	0	96,5	3,5	0,717
<b>CYP1A2*F1 rs762551</b>						
	СС	АС	АА	С	А	
Русские	12	44	41	35	65	0,992
Марийцы	19	51	30	45	55	0,745
Мордвины	5	50	45	30	70	0,057
Буряты	8	47	44	32	68	0,349
Нанайцы	6	39	55	26	74	0,791

посвящённых анализу распределения основных фармакогенетических и других клинически значимых генетических маркеров среди различных этнических групп в России [9–11].

В работах ряда авторов отмечается относительно высокая частота развития НР на фоне лечения фавипиравиром у пациентов с COVID-19. Ретроспективное исследование с участием 357 пациентов с подтверждённым заболеванием показало, что 10,36% участников столкнулись с НР препарата. Самым частой НР было нарушение функции печени: оно наблюдалось у 7,28% принимавших препарат. Другие — диарея, тошнота, боль в животе и тромбоцитопения встречались с частотой 1,4, 0,84, 0,28 и 0,28%, соответственно [12]. Метаанализ 15 исследований, посвящённых частоте развития НР, показал, что пациенты, принимающие фавипиравир, имеют более высокий риск появления гиперурикемии (ОР=7,69, *p*<0,01). Другая НР, которая имела более высокий риск появления при применении фавипиравира, было повышение уровня АЛТ (ОР=1,35, *p*<0,01), что является биомаркером повреждения печени [6].

Неблагоприятная природа влияния фавипиравира на печень объясняется действием метаболитов препарата, образующихся под действием альдегидоксидазы 1 (AOXI). Существование полиморфизмов гена AOXI может обуславливать вариабельность активности данного фермента, что может соответственно сказываться на лекарственный ответ препаратов и частоту НР, что подтверждается рядом фармакогенетических исследований. Так, SNP rs55754655, ассоциирующийся

**Таблица 2. Множественное попарное сравнение частоты носительства исследуемых полиморфизмов в популяциях русских, марийцев, бурят, мордвин и нанайцев**

**Table 2. Multiple pair-by-pair comparison of the carriage frequency of the studied polymorphisms in the populations of Russians, Mari, Buryats, Mordvins and Nanai**

	Марийцы	Буряты	Мордвины	Нанайцы
<b>AOXI rs10931910</b>				
Русские	0,2354	<0,0001	0,0123	<0,0001
Марийцы	—	<0,0001	0,1831	<0,0001
Буряты	—	—	<0,0001	0,0278
Мордвины	—	—	—	<0,0001
<b>AOXI rs55754655</b>				
Русские	0,0685	0,0105	0,4176	0,0207
Марийцы	—	0,444	0,3017	0,6201
Буряты	—	—	0,0729	0,778
Мордвины	—	—	—	0,1247
<b>CYP1A2*F1 rs762551</b>				
Русские	0,0555	0,4974	0,2844	0,039
Марийцы	—	0,0092	0,0027	<0,0001
Буряты	—	—	0,6947	0,1633
Мордвины	—	—	—	0,3149

со снижением активности фермента, был связан с меньшей эффективностью азатиоприна. Препарат является пролекарством, которое активируется ферментом. Снижение активности AOXI приводило к более слабому ответу на терапию [13].

Исследование, проведённое с участием пациентов, перенёвших трансплантацию почки, показало, что носителям минорной аллели rs55754655 требуется более высокая доза азатиоприна для обеспечения эффективной иммуносупрессии.

Данные результаты согласуются с упомянутым выше исследованием о влиянии мутации в данном SNP на эффективность препарата [14].

Наличие мутантной аллели в rs10931910 гена *AOX1* у пациентов, страдающих от солидных опухолей, ассоциировано со снижением клиренса селективного ингибитора топоизомеразы II  $\beta$  ХК469 [15]. *AOX1* является главным ферментом, отвечающим за метаболизм данного препарата. Вероятно, мутация в точке rs10931910 приводит к снижению активности фермента.

Исследуемые SNP распределены в мире неравномерно: в популяциях европеоидов распространённость аллели А rs10931910 составляет 56%, тогда как среди групп из Восточной Азии — всего 16%. Частота встречаемости минорной аллели SNP rs55754655 в европеоидных популяциях равна 12%, а среди монголоидов встречаемость аллели стремится к нулю [16]. Паттерны в распределении нашей выборки согласуются с мировыми данными: этнические группы бурятов и нанайцев имеют более низкую частоту встречаемости мутантной аллели rs10931910 и более высокую встречаемость дикой аллели rs55754655 по сравнению с европеоидными группами русских, марийцев и мордвинцев.

В предшествующих работах нашего коллектива совместно с Лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича (заведующий — член-корр. РАН В. В. Поройков) был осуществлён поиск генов-кандидатов, был использован метод *in silico*. Поиск проводился с использованием компьютерной программы PASS 2022. Благодаря алгоритму анализа взаимосвязей «структура–активность» был предсказан профиль биологической активности по структурной формуле лекарственно-подобного органического соединения [8, 17]. Согласно полученному прогнозу, фавипиравир имеет сходство к цитохрому *CYP1A2*.

Фармакогенетические исследования показывают связь между SNP rs762551 (*CYP1A2\*F1*) и лекарственным ответом на тикагрелор и некоторые нейрорептики. Так, обнаружено, что аллель А связана со снижением уровня реактивности тромбоцитов у курильщиков. Таким образом, мутантная аллель усиливает парадокс курильщика [18]. Исследование с участием пациентов, страдающих шизофренией и принимающих антипсихотики, показало, что больные, имеющие две мажорные аллели С в rs762551 и принимающие хлорпромазин, имеют выше риск развития клинически значимого удлинения интервала QTc по сравнению с носителями одной или двух минорных аллелей [19].

Гетерогенность европейской и азиатской популяций в отношении частоты встречаемости аллелей по SNP rs762551 выражена не так ярко, как

по rs10931910 или rs55754655. Так, распространённость мутантной аллели *CYP1A2\*F1* среди народов Восточной Азии составляет 67%, Европы — 68% [16]. Отсутствие значимых различий прослеживается и в изучаемой выборке: только этническая группа марийцев значимо отличалась от других этносов.

Таким образом, изучение распространённости клинически значимых полиморфизмов генов *AOX1* и *CYP1A2* важно для разработки подходов к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии фавипиравиром у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, относящихся к отдельным этническим группам. В то же время данные о частоте изученных полиморфизмов могут быть использованы при исследовании варибельности ответа и параметров эффективности и безопасности других лекарственных препаратов, являющихся субстратами данных ферментов. Изучение этнофармакогенетических особенностей населения Российской Федерации представляется важной задачей для определения приоритетности внедрения геномных технологий в отдельных регионах и перехода к персонализированной фармакотерапии пациентов.

## Заключение

Изучение распределения вариантов клинически значимых генов, ответственных за фармакодинамику, фармакокинетику препаратов, определяющих их эффективность и безопасность, является важной задачей на пути внедрения подходов персонализированной медицины в широкую практику. Знание генетических особенностей местного населения позволяет выделить приоритетные для внедрения регионы, где разработка локальных алгоритмов дозирования и приоритетного выбора лекарственных препаратов с учётом результатов генетического тестирования будет клинически и клинико-экономически обоснованным. Нами было выявлено, что распределение аллельных вариантов между различными этническими группами неравномерна. Наибольшая гетерогенность наблюдалась в rs10931910 гена *AOX1*, наименьшая — в rs762551 гена *CYP1A2\*F1*.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Факторы, влияющие на развитие неблагоприятных реакций при применении лекарственных препаратов для этиотропной и патогенетической терапии пациентов с COVID-19» (ЕГИСУ НИОКТР №122021800155-3).

## Литература/References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 18-е изд., М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 18<sup>th</sup> ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2022. (in Russian)]
2. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & therapeutics*. 2020; 209: 107–112. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
3. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*. 2020; 14 (1): 58–60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
4. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2017; 93 (7): 449–463. doi: 10.2183/pjab.93.027.
5. Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan - 2020/5/15-Favipiravir Observational Study Group: [Internet]. Fujita Health University. [cited 2024 Jan 23]. Available from: [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf)
6. Hung D. T., Ghula S., Aziz J. M. A., Makram A. M., Taufik G. M., Abozaid A. A. et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis*. 2022; 120: 217–227. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.035.
7. Открытая база данных: DrugBank [Internet]. Favipiravir. 2020 — [cited 2024 Jan 24]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12466#pharmacology-header>
8. Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Петрова А. В. и др. Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотер*. 2023; 68 (5–6): 55–61. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61> [Temirbulatov I. I., Kryukov A. V., Mirzaev K. B., Denisenko N. P., Abdullaev Sh. P., Petrova A. V., et al. Pharmacogenetic markers of favipiravir safety in COVID-19 treatment. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 55–61. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61>. (in Russian)]
9. Мирзаев К. Б., Федоринов Д. С., Акмалова К. А., Абдуллаев Ш. П., Качанова А. А., Созаева Ж. А. и др. Анализ носительства клинически значимых аллельных вариантов генов TPMT и DPYD, ассоциированных с ответом на лекарственную терапию в онкогематологической практике, среди 9 этнических групп Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 43–51. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000719>. [Mirzaev K. B., Fedorin D. S., Akmalova K. A., Abdullaev Sh. P., Kachanova A. A., Sozaeva Zh. A., et al. Analysis of carrying clinically significant allelic variants of TPMT and DPYD genes associated with the response to drug therapy in cancer practice among 9 ethnic groups of the Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 43–51. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000719>. (in Russian)]
10. Эрдман В. В., Данилко К. В., Матуа А. З., Насибуллин Т. Р., Туктарова Е. А., Викторова Т. В. и др. Популяционный анализ полиморфного маркера rs1002149 гена глутатионредуктазы у жителей Республики Башкортостан и Абхазии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019; 5 (4): 65–77. doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5>. [Erdman V. V., Danilko K. V., Matua A. Z., Nasilullin T. R., Tuktarova E. A., Viktorova T. V. et al. Population analysis of the polymorphic marker rs1002149 of the glutathione reductase gene in residents of the Republic of Bashkortostan and Abkhazia. *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5 (4): 65–77. doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5> (in Russian)]
11. Батуринов В. А., Царукян А. А., Колодийчук Е. В. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014; 9 (1): 45–8. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09013> [Baturin V. A., Tsarukyan A. A., Kolodijchuk E. V. Study of CYP2C9 gene polymorphism in ethnic groups of the population of Stavropol region. *Medical news of the North Caucasus*. 2014; 9 (1): 45–8. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09013> (in Russian)]
12. Ergür F. Ö., Yıldız M., Şener M. U., Kavurgacı S., Oztürk A. et al. Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2022; 140: 372–377. doi: 10.1590/1516-3180.2021.0489.R1.13082021.
13. Smith M. A., Marinaki A. M., Arenas M., Shobowale-Bakre M., Lewis C. M., Ansari A. et al. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 30 (4): 375–384. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04057.x.
14. Kurzawski M., Dziewanowski K., Safranow K., Drozdziak M. Polymorphism of genes involved in purine metabolism (XDH, AOX1, MOCOS) in kidney transplant recipients receiving azathioprine. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2012; 34 (3): 266–274. doi: 10.1097/FTD.0b013e31824aa681.
15. Ramírez J., Kim T.W., Liu W., Myers J.L., Mirkov S., Owzar K. et al. A pharmacogenetic study of aldehyde oxidase 1 in patients treated with XK469. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24 (2): 129. doi: 10.1097/FPC.000000000000023.
16. Ensemble [Internet]. EMBL's European Bioinformatics Institute. [cited 2024 Jan 29]. Available from: [www.ebi.ac.uk/ensembl/](http://www.ebi.ac.uk/ensembl/)
17. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., Rudik A. V., Druzhilovskii D. S., Pogodin P. V., Poroikov V. V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014; 50: 444–457. doi: 10.1007/s10593-014-1496-1.
18. Park K. W., Park J. J., Jeon K. H., Kang S. H., Oh I. Y., Yang H. M. et al. Enhanced clopidogrel responsiveness in smokers: smokers' paradox is dependent on cytochrome P450 CYP1A2 status. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011; 31(3): 665–671. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.217182.
19. Tay J. K. X., Tan C. H., Chong S. A., Tan E. C. et al. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31 (6): 1297–1302. doi: 10.1016/j.pnpb.2007.05.013.

Поступила / Received 12.03.2024

Принята в печать / Accepted 15.04.2024

## Информация об авторах

Тучкова Светлана Николаевна — младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Денисенко Наталья Павловна — к. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала,

## About the authors

Svetlana N. Tuchkova — Junior Researcher of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752

Sherzod P. Abdullaev — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Natalia P. Denisenko — Ph. D. in Medicine, Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal,

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

*Крюков Александр Валерьевич* — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

*Темирбулатов Ильяс Ильдарович* — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

*Сулейманов Салават Шейхович* — д. м. н., профессор, генеральный директор, Российско-японский медицинский центр «Саико», Хабаровск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3176-2716

*Китаева Елена Юрьевна* — к. м. н., врач-клинический фармаколог, Иркутская городская клиническая больница № 1, Иркутск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9498-4503

*Шпрах Владимир Викторович* — д. м. н., профессор, директор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия. eLIBRARY SPIN-код: 5438-2670

*Сидукова Елена Эдуардовна* — заместитель главного врача по лечебной работе, Государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Козьмодемьянская межрайонная больница», Козьмодемьянск, Россия

*Сычев Иван Витальевич* — к. м. н., младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

*Мирзаев Карин Бадавиевич* — д. м. н., доцент, проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

*Сычев Дмитрий Алексеевич* — д. м. н., профессор, академик РАН, ректор; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

*Alexander V. Kryukov* — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

*Ilyas I. Temirbulatov* — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

*Salavat S. Suleymanov* — D. Sc. in Medicine, Professor, General Director of Saiko Russian-Japanese Medical Center, Khabarovsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3176-2716

*Elena Y. Kitaeva* — Ph. D. in Medicine, clinical pharmacologist, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9498-4503

*Vladimir V. Shprakh* — D. Sc. in Medicine, Professor, Director of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Irkutsk, Russia. SPIN-code: 5438-2670

*Elena E. Sidukova* — Deputy Chief Physician for Medical Work, Kozmodemyansk Interdistrict Hospital, Kozmodemyansk, Mari El Republic, Russia

*Ivan V. Sychev* — Ph. D. in Medicine, Junior Researcher of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

*Karin B. Mirzaev* — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

*Dmitry A. Sychev* — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680