

# Влияние носительства полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* и *CYP3A4\*22* на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19

\*И. И. ТЕМИРБУЛАТОВ<sup>1,2</sup>, А. В. КРЮКОВ<sup>1,2</sup>, К. Б. МИРЗАЕВ<sup>1</sup>,  
Н. П. ДЕНИСЕНКО<sup>1</sup>, Ш. П. АБДУЛЛАЕВ<sup>1</sup>, А. С. ЖИРЯКОВА<sup>1</sup>, Ю. В. ШЕВЧУК<sup>1</sup>,  
В. И. ВЕЧОРКО<sup>2</sup>, О. В. АВЕРКОВ<sup>2</sup>, Д. А. СЫЧЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ 111539, Москва, Россия

## The Effect of Carriage of *CYP3A5\*3* and *CYP3A4\*22* Polymorphic Variants on the Safety of Remdesivir Therapy in Patients with COVID-19

\*ILYAS I. TEMIRBULATOV<sup>1,2</sup>, ALEXANDER V. KRYUKOV<sup>1,2</sup>, KARIN B. MIRZAEV<sup>1</sup>,  
NATALYA P. DENISENKO<sup>1</sup>, SHERZOD P. ABDULLAEV<sup>1</sup>, ANNA S. ZHIRYAKOVA<sup>1</sup>,  
YULIYA V. SHEVCHUK<sup>1</sup>, VALERY I. VECHORKO<sup>2</sup>, OLEG V. AVERKOV<sup>2</sup>, DMITRY A. SYCHEV<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia

### Резюме

**Цель исследования** — оценить ассоциации полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* 6986 A > G rs776746 и *CYP3A4\*22* rs35599367 C > T с параметрами безопасности терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19.

**Материал и методы.** В исследование было включено 156 пациентов, госпитализированных в ГКБ № 15 ДЗМ с диагнозом COVID-19, получавших ремдесивир в качестве противовирусного препарата. Частота побочных реакций (брадикардии, диспепсические расстройства), а также различные лабораторные параметры (уровни АЛТ, АСТ, креатинина, ферритина, интерлейкина-6 и д-димера) сравнивались между носителями «дикого» и полиморфных вариантов изучаемых генов.

**Результаты.** У носителей полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* (GA+AA) уровень АЛТ после терапии ремдесивиром был выше, чем у носителей дикого варианта (GG). При сравнении уровня интерлейкина-6 после терапии ремдесивиром носители полиморфного варианта *CYP3A4\*22* (CT) гена имели достоверно больший показатель этого цитокина.

**Заключение.** Выявили ассоциацию носительства полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* с повышением уровня печёночных ферментов. Полиморфные варианты *CYP3A4\*22* ассоциировались с более высокими уровнями интерлейкина-6. Для оценки возможностей персонализации противовирусной терапии COVID-19 требуются дополнительные фармакогенетические исследования.

**Ключевые слова:** полиморфные варианты генов; носительство; безопасность терапии; ремдесивир

**Для цитирования:** Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Жирякова А. С., Шевчук Ю. В., Вечорко В. И., Аверков О. В., Сычев Д. А. Влияние носительства полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* и *CYP3A4\*22* на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 7–8: 45–50. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-45-50>.

### Abstract

**The aim of the study** was to assess the association of polymorphic variants *CYP3A5\*3* 6986 A>G rs776746 and *CYP3A4\*22* rs35599367 C>T with the safety parameters of remdesivir therapy in patients with COVID-19.

**Material and methods.** The study included 156 patients admitted to the City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Health Department with COVID-19 diagnosis, who received remdesivir as an antiviral drug. The frequency of adverse reactions (bradycardia, dyspeptic disorders), as well as various laboratory parameters (ALT, AST, creatinine, ferritin, interleukin-6, and d-dimer levels) were compared between the carriers of wild-type and polymorphic variants of the studied genes.

**Results.** Carriers of *CYP3A5\*3* polymorphic variants (GA+AA) had higher ALT levels after the treatment with remdesivir than carriers of the wild variant (GG). When comparing the level of interleukin-6 after therapy with remdesivir, carriers of the polymorphic variant of the *CYP3A4\*22* (CT) gene had a significantly higher level of this cytokine.

**Conclusion.** An association between the carriage of polymorphic variants of *CYP3A5\*3* and an increase in the level of liver enzymes was found. Polymorphic variants of *CYP3A4\*22* were associated with higher levels of interleukin-6. Additional pharmacogenetic studies are required to assess the possibilities of personalizing antiviral therapy for COVID-19.

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, РМАНПО, г. Москва, Россия, 125993.  
E-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 2/1, building 1 Barricadnaya st., РМАСРЕ, Moscow, 125993 Russia.  
E-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

**Keywords:** *polymorphic gene variants; carriage; therapy safety; remdesivir*

**For citation:** *Temirbulatov I. I., Kryukov A. V., Mirzaev K. B., Denisenko N. P., Abdullaev Sh. P., Zhiryakova A. S., Shevchuk Yu. V., Vechorko V. I., Averkov O. V., Sychev D. A. The effect of carriage of CYP3A5\*3 and CYP3A4\*22 polymorphic variants on the safety of remdesivir therapy in patients with COVID-19. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67: 7–8: 45–50. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-45-50>.*

Ремдесивир — пролекарство аналога аденозина, который связывается с вирусной РНК-зависимой РНК полимеразой. Встраивание активного трифосфатного метаболита в вирусную РНК приводит к нарушению репликации вируса [1]. После начала пандемии COVID-19 препарат начал изучаться для лечения нового заболевания. Сначала была показана его активность *in vitro* против SARS-CoV-2 [2]. Затем эффективность препарата была проверена в клинических исследованиях. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования обнаружено, что пациенты в группе ремдесивира быстрее выздоравливали и имели больше шансов на клиническое улучшение на 15-й день [3]. Позже было показано отсутствие значимой разницы в клинических исходах пациентов получавших 10- и 5-дневные курсы ремдесивира [4].

Наиболее частыми побочными реакциями при применении ремдесивира были повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина; нарушение функции почек, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (гипотензии, брадикардии, остановки сердца) [5].

Согласно досье Европейского Медицинского Агентства, в *in vitro* исследованиях было показано, что ремдесивир является субстратом CYP3A4, хотя компания производитель указывает, что его метаболизм, вероятно, преимущественно опосредован гидролазной активностью [6].

*In silico* исследования также предсказывают важную роль CYP3A4 в метаболизме ремдесивира (GS-5734) до промежуточного метаболита GS-704277 [7].

Субсемейство CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43) располагаются на 7-й хромосоме и участвуют в метаболизме большого количества ксенобиотиков. CYP3A5 и CYP3A4 на 85% гомологичны и имеют схожую афинность субстратов. Хотя некоторые препараты, такие как такролимус и мидазолам, имеют большую афинность к CYP3A5 [8].

Наиболее распространённый среди вариантов CYP3A5 — аллель CYP3A5\*3 — характеризуется изменением в 3 интроне, которое ведёт к аберрации сплайсинга и нарушению синтеза фермента. Его частота разнится от 0,12–0,35 среди африканцев до 0,88–0,97 среди европеоидов [8]. Также рекомендации CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) содержат инструкцию по подбору стартовой дозы такролимуса в зависимости от носительства аллельных вариантов CYP3A5 [9].

CYP3A4\*22 характеризуется заменой С>Т в 6 интроне (rs35599367), что приводит к значительному снижению экспрессии м-РНК с CYP3A4. Частота полиморфизма составляет 0,08 среди европеоидов и 0,04 среди населения Азии и Африки [8]. Полиморфизмы данного гена ассоциировались со снижением клиренса такролимуса и циклоспорина А у пациентов с трансплантированной почкой [10, 11]. В другом исследовании среди пациентов, получавших статинотерапию, носительство CYP3A4\*1/\*22 ассоциировалось с меньшей дозой препарата [12, 13].

Важная роль данных ферментов в метаболизме ремдесивира может открывать возможности для персонализации терапии COVID-19. Ранее фармакогенетические исследования ремдесивира не проводились.

Цель исследования — оценить влияние носительства полиморфных вариантов CYP3A5\*3 и CYP3A4\*22 на безопасность терапии ремдесивиром.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы №15 им. О. М. Филагова Департамента здравоохранения Москвы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №15 от 16.10.21).

Критерием включения были: установленный диагноз коронавирусной инфекции (U07.1; U07.2 по МКБ) и использование ремдесивира в качестве этиотропной терапии, а также подписанное добровольное информированное согласие. Критериями исключения были: противопоказания к назначению ремдесивира (СКФ меньше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, беременность, период грудного вскармливания, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) свыше 5 верхних границ нормы, тяжёлая печёночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью). Ремдесивир использовался в стандартной дозировке: 200 мг в/в в первые сутки, затем 100 мг один раз в сутки в течение 5–10 дней. Исследователь не мог влиять на выбор противовирусного препарата и длительность терапии.

Во время госпитализации от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Также было взято 10 мл венозной крови для последующего генотипирования. Генотипирование проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Определение носительства однонуклеотидного полиморфизма С>Т гена CYP3A4\*22 (rs35599367) проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческого набора «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Носительство полиморфного маркера А>G гена CYP3A5\*3 (rs776746) определялось с помощью коммерческого набора реагентов (ООО «Синтол», Россия). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов

**Таблица 1.** Влияние полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* на частоту нежелательных явлений при приёме ремдесивира

**Table 1.** The effect of *CYP3A5\*3* polymorphic variants on the incidence of adverse events with remdesivir

НЯ	<i>CYP3A5*3</i> 6986 A>G rs776746				<i>p</i>	ОШ	(95% ДИ)
	GG ( <i>n</i> =130)		GA+AA ( <i>n</i> =130)				
	абс.	%	абс.	%			
Брадикардия	42	32,3	11	45,8	0,244	0,564	0,233–1,364
Тошнота	4	3,1	0	0	1		
Рвота	1	0,8	0	0	1		
Диарея	10	7,7	2	8,3	1	0,917	0,188–4,472

**Таблица 2.** Влияние полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* на частоту нежелательных явлений при приёме ремдесивира

**Table 2.** The effect of *CYP3A4\*22* polymorphic variants on the incidence of adverse events with remdesivir

НЯ	<i>CYP3A4*22</i> rs35599367 C>T				<i>p</i>	ОШ	(95% ДИ)
	CC ( <i>n</i> =147)		CT ( <i>n</i> =7)				
	абс.	%	абс.	%			
Брадикардия	53	36,1	0	0	0,096		
Тошнота	4	2,7	0	0	1		
Рвота	1	0,7	0	0	1		
Диарея	12	8,2	0	0	1		

**Таблица 3.** Клинико-лабораторные параметры пациентов до начала терапии ремдесивиром в зависимости от носительства вариантов *CYP3A5\*3*

**Table 3.** Clinical and laboratory parameters of patients before the start of remdesivir therapy depending on the carriage of *CYP3A5\*3* variants

Параметры	<i>CYP3A5*3</i> 6986 A>G rs776746				<i>p</i>
	GG ( <i>n</i> =130)		GA+AA ( <i>n</i> =24)		
	<i>Me</i>	<i>Q1–Q3</i>	<i>Me</i>	<i>Q1–Q3</i>	
АЛТ (ЕД/л)	26	17–40	27	21–49	0,511
АСТ (ЕД/л)	40	28–52	57	38–73	0,010
Интерлейкин-6 (пг/мл)	49	23–126	24	8–61	0,043
Ферритин (мг/моль)	609	342–757	647	403–763	0,567
Д-димер (нг/мл)	1091	521–1686	1182	585–3379	0,423
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	6.4	4,8–9,2	6.6	4,7–11	0,591
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	1	0,7–1,4	1	0,75–1,35	0,976
ЧСС (уд/мин)	85	78–94	88	79–93	0,788

проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Пациенты были разделены на две группы: носители «дикого» типа (кодирующие нормально функционирующий фермент) и носители полиморфной аллели в гомо- или гетерозиготном состоянии. Так, для варианта *CYP3A5\*3* (rs35599367) параметры сравнивались между носителями вариантов GG и GA+AA, а для варианта *CYP3A4\*22* (rs35599367) — между CC и CT+TT.

В результате ретроспективного анализа историй болезни отмечалась частота побочных реакций на фоне применения ремдесивира: диспептических расстройств (тошнота, рвота, диарея) и брадикардий (которые определялись как снижение ЧСС менее 60 ударов в минуту). Также оценивались различные лабораторные параметры (уровни АЛТ, АСТ, интерлейкина, ферритина, д-димера, лейкоцитов и лимфоцитов). Данные параметры оценивались дважды: до начала и после окончания курса терапии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 22.0. Учитывая ненормальное распределение количественных параметров для сравнения использовался тест Манна–Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина *p*<0,05. Расчёт равновесия Харди–Вайнберга проводился с помощью онлайн-инструмента OEGE, применяемый метод — точный критерий Фишера.

## Результаты и обсуждение

В исследование было включено 154 пациента, из них 96 женщин (62,3%). Средний возраст со-

ставил 72,06±13,5 года. Носителями варианта GG по гену *CYP3A5\*3* были 130 пациентов, гетерозиготного варианта GA — 23 и один пациент — AA. Распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (*p*=0,987). Для гена *CYP3A4\*22* носителями «дикого» варианта CC было 147 пациентов, гетерозигот CT — 7. Распределение аллелей значимо не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга (*p*=0,77).

Частота брадикардий, тошноты, рвоты и диареи значимо не отличались между носителями полиморфного и «дикого» вариантов обоих изучаемых генов (табл. 1, 2).

До начала терапии уровень АСТ был достоверно выше у носителей полиморфного варианта *CYP3A5\*3*. Уровень интерлейкина-6, напротив, был выше у носителей «дикого варианта». Другие лабораторные параметры в изучаемых группах не отличались до начала терапии ремдесивиром (табл. 3, 4).

После проведённой терапии носители полиморфных аллелей (GA+AA) гена *CYP3A5\*3* имели достоверно больший уровень АСТ: 65 (43–81) против 35 (27–52) у носителей варианта GG (*p*=0,001). Уровень АЛТ был также выше у носителей полиморфных аллелей: 65 (43–81) против 35 (27–52) (*p*=0,001) (табл. 5). При сравнении

**Таблица 4.** Клинико-лабораторные параметры пациентов до начала терапии ремдесивиром в зависимости от носительства вариантов *CYP3A4\*22*

**Table 4.** Clinical and laboratory parameters of patients before the start of remdesivir therapy depending on the carriage of *CYP3A4\*22* variants

Параметры	<i>CYP3A4*22</i> rs35599367 C>T				<i>p</i>
	CC ( <i>n</i> =147)		CT ( <i>n</i> =7)		
	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	
АЛТ (ЕД/л)	26	17–40	37	21–69	0,204
АСТ (ЕД/л)	40	29–56	45	37–80	0,205
Интерлейкин-6 (пг/мл)	46	20–122	104	30–223	0,575
Ферритин (мг/моль)	606	357–757	766	602–1053	0,129
Д-димер (нг/мл)	1086	517–1729	1264	1172–1323	0,418
ЧСС (уд/мин)	86	78–94	85	79–88	0,768
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	6,6	4,8–9,2	5,7	5,2–6,5	0,658
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	1	0,7–1,4	0,95	0,6–1,6	0,902

**Таблица 5.** Клинико-лабораторные параметры пациентов после терапии ремдесивиром в зависимости от носительства вариантов *CYP3A5\*3*

**Table 5.** Clinical and laboratory parameters of patients after remdesivir therapy depending on the carriage of *CYP3A5\*3* variants

Параметры	<i>CYP3A5*3</i> 6986 A>G rs776746				<i>p</i>
	GG ( <i>n</i> =130)		GA+AA ( <i>n</i> =24)		
	<i>Me</i>	<i>Q1–Q3</i>	<i>Me</i>	<i>Q1–Q3</i>	
АЛТ (ЕД/л)	40	27–68	60	42–95	0,008
АСТ (ЕД/л)	35	27–52	65	43–81	0,001
Интерлейкин-6 (пг/мл)	88	20–296	52	1,7–219	0,275
Ферритин (мг/моль)	699	391–1073	754	528–1298	0,320
Д-димер (нг/мл)	1282	503–2327	1548	588–3180	0,452
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	8,1	5,9–12	9,2	6–15	0,373
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	1,1	0,7–1,6	0,95	0,68–1,6	0,630
ЧСС после (уд/мин)	64	59–70	61	57–68	0,237
Дельта ЧСС	22	12–29	26	19–32	0,167

**Таблица 6.** Клинико-лабораторные параметры пациентов после терапии ремдесивиром в зависимости от носительства вариантов *CYP3A5\*22*

**Table 6.** Clinical and laboratory parameters of patients after remdesivir therapy depending on the carriage of *CYP3A5\*22* variants

Параметры	<i>CYP3A4*22</i> rs35599367 C>T				<i>p</i>
	CC ( <i>n</i> =147)		CT ( <i>n</i> =7)		
	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	
АЛТ после терапии (ЕД/л)	42	27–74	51	30–71	0,747
АСТ после терапии (ЕД/л)	40	28–57	29	27–53	0,836
Интерлейкин-6 после (пг/мл)	71	17–254	299	174–631	0,039
Ферритин после (мг/моль)	688	409–1072	759	566–1205	0,486
Д-димер после (нг/мл)	1323	514–2406	1389	1129–1954	0,931
ЧСС после (уд/мин)	64	59–70	64	63–68	0,599
Дельта ЧСС после	23	15–30	21	8–25	0,532
Лейкоциты после (10 <sup>9</sup> /л)	8,1	5,8–12	14	8,1–17	0,115
Лимфоциты после (10 <sup>9</sup> /л)	1,1	0,68–1,6	1,1	0,85–1,5	0,726

уровня интерлейкина-6 после терапии ремдесивиром носители полиморфного варианта (СТ) гена *CYP3A4\*22* имели достоверно больший показатель этого цитокина: 71 (17–254) (пг/мл) против 299 (174–663) (пг/мл) ( $p=0,039$ ) (табл. 6).

## Обсуждение

Повышение печёночных ферментов отмечаются в среднем у 15% пациентов с COVID-19. Это может быть обусловлено как прямым цитотоксическим действием вируса и сопутствующей иммуно-воспалительной реакцией организма, так и гепатоксическим эффектом препаратов, применяемых для лечения короновиральной ин-

фекции [14]. Так, повышение АЛТ и АСТ является самым частым побочным явлением при терапии ремдесивиром [5]. При этом некоторые авторы отмечают ассоциацию использования ремдесивира с повышением именно АЛТ, но не АСТ [15]. В нашем исследовании мы обнаружили, что в группе носителей полиморфных аллелей *CYP3A5\*3* уровни АЛТ и АСТ были достоверно выше. При этом уровень АСТ был выше в данной группе и до начала терапии. Таким образом, можно сделать вывод об ассоциации полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* с повышением только АЛТ. Также следует отметить, что повышение печёночных ферментов, обнаруженных нами в исследовании, вряд ли можно назвать клинически значимым. Медианное значе-

ние АЛТ у носителей полиморфных вариантов после терапии составляло 65 ЕД/л, при референсном значении 32 ЕД/л.

Мы не выявили ассоциации вариантов изучаемых генов с побочными реакциями на терапию ремдесивиром. Однако обращает внимание, что среди носителей варианта СТ *CYP3A4\*22* не отмечалось брадикардий, хотя эта побочная реакция фиксировалась почти у трети пациентов, включённых в исследование. Возможно, это связано с малым количеством носителей данного варианта ( $n=7$ ).

Мы также обнаружили ассоциацию носительства полиморфных аллелей *CYP3A4\*22* с повышенным уровнем интерлейкина-6. Этот маркер часто используется для диагностики «цитокинового шторма», а препараты блокирующие интерлейкин-6 (например, тоцилизумаб) используются для терапии тяжёлого течения коронавирусной инфекции, связанного с этим состоянием [16]. При этом ремдесивир является прямым противовирусным средством, не влияющий напрямую на «цитокиновый шторм» и иммунную реакцию организма пациента. Поэтому, вероятно, эта находка является случайной и также связана с малым числом носителей данного варианта в исследуемой популяции ( $n=7$ ).

## Литература/References

1. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C. et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *MBio*. 2018; 9 (2): e00221–18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
2. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30 (3): 269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
3. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383 (19): 1813–1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
4. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S. et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (19): 1827–1837. doi:10.1056/nejmoa2015301.
5. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (3): 160–162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>. [Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020; 8 (3): 160–162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>. (in Russian)]
6. European Medicines Agency Summary on Compassionate Use of Remdesivir. [(accessed on 15 March 2021)]; Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf)
7. Deb S., Reeves A.A. Simulation of remdesivir disposition and its drug interactions. *J Pharm Pharm Sci*. 2021; 24: 277–291. doi: 10.18433/jpps32011.
8. Werk A.N., Cascorbi I. Functional gene variants of *CYP3A4*. *Clin Pharmacol Ther*. 2014; 96 (3): 340–348. doi:10.1038/clpt.2014.129.

## Информация об авторах

Темирбулатов Илья Ильдарович — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1242-0833

Крюков Александр Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; заведующий отделением клинической фармакологии, врач клинический фарма-

## Заключение

Мы выявили ассоциацию носительства полиморфных вариантов *CYP3A5\*3* с повышением уровня печёночных ферментов. Полиморфные варианты *CYP3A4\*22* ассоциировались с более высокими уровнями интерлейкина-6. Клиническое значение выявленных ассоциаций остаётся спорным. Для оценки возможностей персонализации противовирусной терапии COVID-19 требуются дополнительные исследования генов других ферментов, участвующих в метаболизме ремдесивира.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках 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).

9. Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for *CYP3A5* genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98 (1): 19–24. doi:10.1002/cpt.113.
10. Moes D.J.A.R., Swen J.J., Den Hartigh J. et al. Effect of *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3*, and *CYP3A* combined genotypes on cyclosporine, everolimus, and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplantation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014; 3 (2): e100. doi:10.1038/psp.2013.78.
11. Lunde L., Bremer S., Midtvedt K. et al. The influence of *CYP3A*, *PPARA*, and *POR* genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70 (6): 685–693. doi:10.1007/s00228-014-1656-3.
12. Kitzmiller J.P., Sullivan D.M., Phelps M.A., Wang D., Sadee W. *CYP3A4/5* combined genotype analysis for predicting statin dose requirement for optimal lipid control. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013; 28 (1): 59–63. doi:10.1515/dmdi-2012-0031.
13. Elens L., Becker M.L., Haufroid V. et al. Novel *CYP3A4* intron 6 single nucleotide polymorphism is associated with simvastatin-mediated cholesterol reduction in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21 (12): 861–866. doi:10.1097/FPC.0b013e32834c6edb.
14. Moon A.M., Barritt A.S. Elevated Liver Enzymes in Patients with COVID-19: Look, but Not Too Hard. *Dig Dis Sci*. 2021; 66 (6): 1767–1769. doi:10.1007/s10620-020-06585-9.
15. Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E., Wands J.R., Mylonakis E. Poster Abstracts. *Hepatology*. 2021; 74 (S1):157–1288. doi:10.1002/hep.32188.
16. Majidpoor J., Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomed Pharmacother*. 2022; 145: 112419. doi:10.1016/J.BIOPHA.2021.112419.

## About the authors

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 of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1242-0833

Alexander V. Kryukov — Ph. D. in medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7903-2977

колог ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7903-2977

*Мирзаев Карин Бадавиевич* — д. м. н., проректор по научной работе и инновациям РМАНПО Минздрава России; директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

*Денисенко Наталья Павловна* — к. м. н., заместитель директора НИИ молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3278-5941

*Абдуллаев Шерзод Пардабобевич* — к. б. н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9001-1499

*Жирыкова Анна Сергеевна* — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4192-654X

*Шевчук Юлия Викторовна* — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

*Вечорко Валерий Иванович* — д. м. н., главный врач, Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3568-5065

*Аверков Олег Валерьевич* — д. м. н., профессор, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3010-755X

*Сычёв Дмитрий Алексеевич* — д. м. н., профессор, академик РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4496-3680. SPIN-код: 4525-7556

*Karin B. Mirzaev* — Dr. Sc. in medicine, Vice-Rector for Research and Innovation; Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

*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, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3278-5941

*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 of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9001-1499

*Anna S. Zhiryakova* — Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4192-654X

*Yuliya V. Shevchuk* — Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*Valery I. Vechorko* — Dr. Sc. in medicine, Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3568-5065

*Oleg V. Averkov* — Dr. Sc. in medicine, Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3010-755X

*Dmitry A. Sychev* — D. Sc. in medicine, Professor, Academician of the RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. SPIN code: 4525-7556, ORCID: 0000-0002-4496-3680