

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2025.9.1.2515>

ФАРМАКОГЕНЕТИКА – МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

С. А. Костюк

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
s.kostiuk@mail.ru

УДК 616.015.4:577.2:615.03

Ключевые слова: фармакогенетика, гены, лекарственные средства, молекулярно-фармакологические механизмы, биотрансформация, фармакокинетика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. С. А. Костюк. Фармакогенетика – молекулярные основы эффективной и безопасной лекарственной терапии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2025, Т. 9, № 1, С. 2515–2523.

Статья дает информацию о новой науке – фармакогенетике и фармакогенетических феноменах, определяющих индивидуальные реакции на лекарственные средства в зависимости от наследственно детерминированных особенностей биотрансформации, взаимодействия с рецепторными образованиями, ферментными системами, практических возможностях прогноза индивидуальных эффектов. Механизмы взаимодействия лекарства с организмом человека, генетически обусловленные индивидуальные различия в эффектах лекарственных средств следует рассматривать как очередную закономерность, поскольку все фармакодинамические процессы, фармакокинетика и метаболизм лекарств опосредованы белковыми образованиями, рецепторами, сопряженными

с ними ионными каналами, переносчиками, ферментами синтеза и метаболизма эндогенных лигандов рецепторов, различного рода модуляторами, включая пептидные, ферментами, метаболизирующими лекарства. Эти механизмы ДНК-зависимые, что определяет их индивидуальность, таким образом, ответ на действие лекарственного средства определяет совокупность генетических и внешних средовых факторов, но при этом приобретенные свойства модифицируют генетически зависимые механизмы. Выяснение роли генетических и средовых факторов для каждого пациента требуется проводить индивидуально. Важно знать наследственные механизмы формирования индивидуальных реакций на лекарственные средства.

PHARMACOGENETICS – MOLECULAR BASIS FOR EFFECTIVE AND SAFE DRUG THERAPY

S. Kostiuk

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: pharmacogenetics, genes, drugs, molecular pharmacological mechanisms, biotransformation, pharmacokinetics.

FOR REFERENCES. S. Kostiuk. Pharmacogenetics – molecular basis for effective and safe drug therapy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2025, vol. 9, no. 1, pp. 2515–2523.

The article provides information on a new branch of science – pharmacogenetics and pharmacogenetic phenomena that determine individual reactions to drugs depending on hereditarily determined features of biotransformation, interaction with receptor formations, enzyme systems, and practical possibilities for predicting individual effects. Mechanisms of drug interaction with the human body, genetically determined individual differences in drug effects should be considered as a regular pattern, since all pharmacodynamic processes, pharmacokinetics, and drug metabolism are mediated by protein formations, receptors, ion channels associated with them,

carriers, enzymes of synthesis and metabolism of endogenous receptor ligands, various modulators, including peptide ones, and enzymes that metabolize drugs. These mechanisms are DNA-dependent, which determines their individuality, thus the response to the action of a drug is determined by a combination of genetic and external environmental factors, but at the same time, acquired properties modify genetically dependent mechanisms. The role of genetic and environmental factors for each patient must be determined individually. It is important to know the hereditary mechanisms of formation of individual reactions to drugs.

Введение

Крупнейшим открытием в науке, ознаменовавшим переход в III тысячелетие, явилась расшифровка генома человека, что определило новый уровень развития медицины во всех областях исследований и расширение характеристик нормального физиологического состояния организма человека, появление новых факторов предрасположенности к соматическим заболеваниям и установление новых механизмов патогенеза, совершенствование методов лечения [1–6].

Известно, что геномы всех людей, за исключением однояйцевых близнецов, различны. Выраженные популяционные, этнические и, главное, индивидуальные различия геномов как в их смысловой части (экзоны), так и в их некодирующих нуклеотидных последовательностях (межгенные промежутки, интроны и пр.), обусловлены различными мутациями, приводящими к генетическому полиморфизму, являющемуся предметом пристального изучения в науке [1, 2].

Одним из главных итогов изучения генома человека стало появление и быстрое развитие качественно нового раздела медицинской науки – молекулярной медицины. Идентификация многих тысяч структурных и регуляторных генов, выяснение генной природы и молекулярных механизмов многих наследственных и мультифакториальных болезней, роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний, в том числе многих инфекций, доказательство генетической уникальности каждого индивидуума – вот достижения, составляющие научную основу молекулярной медицины [4–7].

Характерной особенностью молекулярной медицины, основанной на данных о молекулярной структуре генома человека, является ее индивидуальный характер. Она направлена на коррекцию патологического процесса у вполне конкретного человека с учетом уникальных особенностей его конкретного генома. Ее другая важнейшая особенность – выраженная профилактическая направленность. Молекулярная медицина и ее основные направления – предиктивная медицина, генная терапия, фармакогенетика, фундамент которых составляет геном человека, будут определять все многообразие фундаментальных и прикладных наук о человеке в III столетии [1, 3, 4, 8, 9].

В настоящее время на основе данных об индивидуальной генетической уникальности каждого человека начаты исследования по фармакогенетике – анализу причин особенностей низкой или наоборот, повышенной чувствительности индивидов, или отдельных популяций (этносов) к действию различных лекарственных препаратов или химических веществ, и по фармакогеноми-

ке – использованию данных геномики для разработки основ индивидуальной терапии и направленному созданию новых лекарств, специфически влияющих на отдельные звенья патологического процесса [3, 4, 9–16].

Фармакологи и врачи замечали индивидуальные различия в действии лекарств. Для их описания в 20-х годах прошлого столетия специальной комиссией Лиги Наций были введены единицы ED₅₀ и LD₅₀ [17]. Эти единицы до сих пор используются в экспериментальных и клинических фармакологических исследованиях. На них ориентируются врачи, назначающие лекарственные средства. Однако с их помощью нельзя прямо выделить влияние генетических факторов.

С позиций современных знаний о механизмах взаимодействия лекарства с организмом генетически обусловленные индивидуальные различия в эффектах лекарственных средств необходимо рассматривать как очевидную закономерность, поскольку все фармакодинамические процессы, фармакокинетика и метаболизм лекарственных средств опосредованы белковыми образованиями, рецепторами, сопряженными с ними ионными каналами, переносчиками, системами вторичных мессенджеров, ферментами синтеза и метаболизма эндогенных лигандов рецепторов, различными модуляторами, включая пептидные, ферментами, метаболизирующие лекарственные средства [3, 4, 9, 13, 14]. Схематично эти процессы представлены на рисунке 1.

Первые упоминания о роли наследственности в эффектах экзогенных соединений следует отнести к работам французского исследователя Lucien Guenot и английских ученых Archibald Garrod и William Bateson, высказавших в 80-х годах XIX века предположение о роли наследственности в процессах химических превращений в организме. В конце 90-х годов А. Garrod доказал роль ферментов в детоксикации чужеродных соединений и установил, что у одних индивидов эти ферменты работают в рамках определенной нормы, в то время как у других их активность может быть снижена либо отсутствовать. А. Garrod распространил свою идею на пищевые продукты, лекарственное средство, различные чужеродные организму субстанции. Он доказывал, что на индивидуальную токсичность вещества влияет степень его биотрансформации. Им первым сформулирована идея, что исходно нетоксичные продукты могут образовывать токсичные метаболиты. В 1914 г. этот ученый сделал доклад в Британской медицинской ассоциации, посвященный детоксицирующим ферментам. В дальнейшем его идеи были развиты английским ученым В. Williams, выявившим основные пути биотрансформации ксенобио-

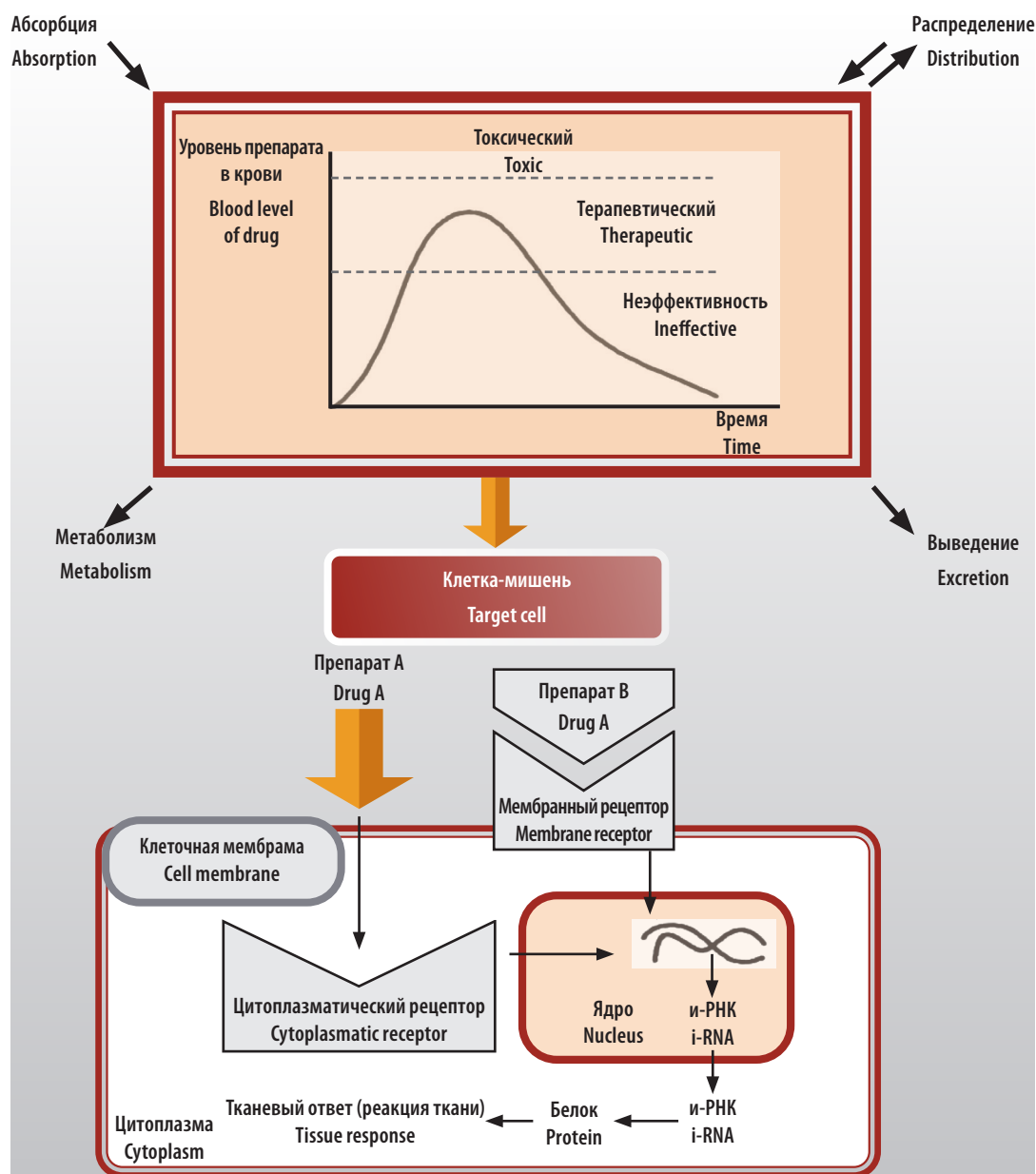


Рисунок 1.
Схема взаимодействия
лекарственного
средства с организмом
человека

Figure 1.
Scheme of interaction
of a medicinal product
with the human body

тиков микросомальными ферментами печени и разделившим эти процессы на две фазы: 1 – окисление, восстановление, гидролиз; 2 – процессы конъюгации. В 1920–1930-х годах Fox, разрабатывавший подсластители в лаборатории Du Pont, наблюдал феномен «вкусовой слепоты»: 3/5 из числа обследованных, пробовавших пара-этоксифенилмочевину (p-ethoxyphenylurea), находили ее исключительно горькой, тогда как остальные безвкусной. Позже Snyder установил, что «вкусовая слепота» имеет аутосомно-рецессивное менделевское наследование. Таким образом, два проведенных в начале XX века цикла работ предвосхитили основные направления фармакогенетических исследований, связанных с влиянием наследственности на процессы восприятия лекарства и на его биотрансформацию [14, 16–18].

Появление фармакогенетики как науки также связано с именами W. Kalow, работающего в Университете Торонто, американского генетика A. Motulsky, немецкого генетика Vogel. В 1948 г. в Берлине было зарегистрировано несколько пациентов с отравлениями в результате применения местного анестетика прокаина. W. Kalow стал изучать эстеразу, гидролизующую препарат. Им был создан доступный УФ-метод, которым была определена активность этого фермента – бутирилхолинэстеразы, благодаря которому были разделены пациенты с высокой и низкой активностью фермента. Далее Kalow стал обследовать больных с другим, более мощным побочным эффектом, вызываемым миорелаксантом сукцинилхолином [18].

Первые фармакогенетические феномены определили области фундаментальных

ные различия в действии лекарств, которые наблюдаются у человека. При отсутствии таких линий регистрация различий в гетерозиготных популяциях позволяет начать селекционную работу.

2. Возможность регистрации гомологии различий в эффектах лекарственных средств у животных и человека определяется применением комплексов фармакологических методов, которые обладают 90%-й предикторной значимостью по опыту доклинической оценки вновь создаваемых лекарств.

3. Выявление межлинейных различий в действии лекарственных средств дает основания для построения рабочей гипотезы о фармакодинамических и фармакокинетических механизмах, специфичных для генотипа и определяющих установленные типы эффекта. Основные биохимические процессы, их опосредующие, могут быть также изучены на использованных линиях.

4. Имеется возможность получить F₂ гибриды. В этом случае оценка характера эффекта у F₂ поколения и фенотипа механизмов, его опосредующих, ведет к уточнению гипотезы о наследственной специфике и параметрах фармакодинамических и фармакокинетических процессов, которые определяют тип эффекта и могут быть отобраны для предикции.

5. Если отобранные параметры нельзя определить у человека, то в эксперименте следует искать соответствующие коррелирующие показатели в доступных биологических субстратах либо инструментально измеряемые.

6. Установленные маркеры должны быть испытаны у человека в качестве предикторов индивидуальных реакций на лекарственные средства, в результате чего рабочая гипотеза может быть подтверждена либо отвергнута [14].

Выдвигая эти положения, исходили из применимости к фармакогенетике общebiологического закона о гомологических рядах в наследственной изменчивости Н. И. Вавилова.

Развитие фармакогенетики связано с расшифровкой генома человека, этот термин отражает в первую очередь изменение технических возможностей в изучении и регистрации вариабельности ДНК, поскольку у ученых появилась возможность исследовать геном, а не единичный ген [1, 3, 4].

С медицинской точки зрения различия между фармакогенетикой и фармакогеномикой можно рассмотреть в трех аспектах:

1. Методы фенотипирования, применявшиеся фармакогенетикой, могут дополняться генотипированием. Фенотипирование останется необходимым для понимания медицинского значения обнаруженных в ДНК различий.

2. Анализ генома в целом, а не продуктов отдельных генов, позволяет ближе подойти к выяснению наследственных основ мульт-

тифакториально контролируемых заболеваний (мультифакторных заболеваний), таких как гипертоническая болезнь, шизофрения, бронхиальная астма, рак и др. В свою очередь эти данные могут характеризовать новые мишени фармакологического воздействия, будь то гены или белки, вовлеченные в патологический процесс.

3. Фармакогенетика основной целью имеет обеспечение безопасности применения реакций на лекарственных средства. Фармакогеномика, сохраняя эту задачу, определяет возможность создания новых лекарств и совершенствования фармакотерапии.

На наш взгляд, это очень важные, объективные и своевременные постулаты, отражающие современное состояние проблемы. Хотелось бы призвать к критическому отношению к многочисленным заявлениям исследователей, далеких от фармакологии, обещающих чуть ли не через год появление лекарств, регулирующих геном, поскольку от расшифровки генома человека до лекарств еще очень долгий путь.

Актуальными направлениями в фармакогенетике являются получение новых научно-обоснованных знаний, расширяющих наше понимание природы ряда заболеваний и лекарственных эффектов; установление вклада полиморфизмов в восприимчивость к фармакотерапии, разработка и апробация новых персонализированных методов фармакотерапии с высокой эффективностью и отсутствием токсичности.

Важным является анализ межиндивидуальных фенотипических различий после их выявления на уровне ДНК. Поэтому завершающаяся эра генома переходит в эру функциональной геномики, которую можно описать как период глобального изучения мРНК и белковых продуктов, экспрессирующихся геном, выявление их корреляций со специфическими признаками болезни или нарушенными функциями.

Многие фармакогенетические закономерности находят свое объяснение с позиций фармакокинетики – важной области фармакологических исследований, которая описывает процессы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации (экскреции) введенного в организм лекарственного препарата [17].

Фармакогенетика рассматривает носительство определенных генетических полиморфизмов, ассоциированных с пониженной или напротив, с повышенной активностью продуктов данных генов, участвующих в процессах фармакокинетики и фармакодинамики, в качестве одной из основных причин индивидуальных особенностей фармакологического ответа на приём лекарственных средств, которые определяются поиском генетических маркеров, позволяющих пред-

сказывать последствия применения лекарственных средства. Несмотря на сложность задачи, поскольку на фармакологический ответ влияет множество внешних и внутренних факторов, процессы адаптации организма к данным факторам во времени, взаимодействие лекарственных средств друг с другом и с нутриентами и т.д., были найдены десятки полиморфизмов, определение которых уже сейчас может применяться для оптимизации лечения [16, 17, 22, 23].

Наиболее показательный пример фармакогенетики в действии – подбор безопасной начальной дозы антикоагулянта – варфарина [24, 25]. Собранные научные данные в сочетании с математическим аппаратом позволили создать алгоритм, в котором учитывается целый ряд признаков. Среди них и генетические полиморфизмы нескольких генов, по которым оценивается индивидуальный уровень фармакокинетики и фармакодинамики, и факторы, указывающие на статус организма, и учитывается возможное взаимодействие лекарственных средств при их сочетанном назначении. Применение генетического тестирования позволяет практикующим врачам уменьшить число случаев развития тяжелых побочных явлений при приеме варфарина. Однако, к сожалению, вариабельность фармакологического ответа при приеме большинства лекарственных средств обуславливается большим числом факторов, и создание работоспособного алгоритма контроля над фармакологическим ответом для многих препаратов пока невозможно, несмотря на большую потребность в индивидуализации лечения.

С момента возникновения представлений о генетической природе вариабельности лекарственного ответа и на протяжении нескольких последующих десятилетий система клинических исследований лекарственных средств и фармакогенетика развивались независимо друг от друга, не имея общих точек соприкосновения [26, 27]. Использование фармакогенетической информации при клинических исследованиях может иметь большое распространение, поскольку разработки сложного алгоритма интерпретации данных, полученных при генетическом тестировании, здесь не требуется. Дело в том, что задачи персонализированной терапии отличаются от задач клинических исследований: одно дело предсказать возможность развития побочных явлений или эффективность лечения у конкретного пациента, по многим параметрам отличающегося от других лиц, например, по предрасположенности к развитию определенных побочных явлений, и совсем другое подобрать выборку участников клинических исследований, близкую по определенным генетическим свойствам. Однако после подтверждения эффективности

и безопасности исследуемого лекарственного средства начинается этап более масштабных клинических исследований с привлечением более широкого круга лиц [28–30]. При этом возникает вопрос, будет ли препарат в той же степени проявлять свою активность, окажется ли он так же безопасным на генетически разнородной популяции пациентов? Для решения этой задачи требуются дополнительные исследования, которые являются включением знаний и опыта фармакогенетики в клинические исследования. На выходе такого исследования не обязательно должен появиться алгоритм учёта генетических факторов в назначении лечащего врача, но сам факт подобных исследований должен обеспечивать безопасность генетически разнородного населения. Это предполагает, что исследователи должны хорошо представлять себе метаболизм и действие исследуемого лекарственного средства и знать, какие генетические факторы могут повлиять на фармакологический ответ.

Известно, что на стадии доклинических исследований генетике модельных животных отводится большая роль, для этого используют генетически однородные инбредные линии, полученные путём многократных близкородственных скрещиваний. Разумеется, подтвердить эффективность нового препарата на людях в рамках II фазы клинических исследований в условиях ограниченного числа добровольцев часто возможно только при тщательном отборе участников. Не менее чем «внешние» показатели – возраст, рост, индекс массы тела и т.д., важен отбор пациентов, обладающих сходным восприятием испытуемого препарата [13]. Включение генетических факторов в критерии отбора участников клинического исследования позволит снизить уровень межиндивидуальной вариабельности фармакологического ответа, и появится возможность получить более ёмкую информацию об эффективности и безопасности лекарственного средства на небольшой выборке [27, 31].

Для каждого препарата спектр определяемых генов будет зависеть от особенностей метаболизма, путей выведения и механизма действия препарата, но круг полиморфизмов, в принципе, совпадает с перечнем генетических маркеров, для которых собрана доказательная база в рамках фармакогенетических исследований [13]. Среди них большое значение имеет полиморфизм генов изоферментов цитохрома P-450, УДФ-глюкуронозилтрансфераз, ацетилтрансферазы-2, некоторых метилтрансфераз, транспортеров лекарственных средств (гликопротеин-P и др.) [13, 32].

Особое внимание представляют гены, кодирующие молекулы-мишени лекарственных средств – рецепторы, ферменты, ионные каналы; белки, участвующие в определенных

патологических процессах – факторы свертывания крови, апополипротеины, гены системы HLA и т.д., против которых направлено эффект исследуемого лекарственного средства [13]. Молекулярно-генетические методы исследований на современном уровне используются повсеместно, проводятся быстро и дают надежные результаты, действительные в течение всей жизни человека.

Известно, что фармакокинетические процессы более предсказуемы, чем фармакодинамические, поэтому в клинической практике чаще применяются фармакогенетические тесты, определяющие индивидуальный уровень именно фармакокинетики [31, 33, 34]. Во-первых, её легко установить и/или проверить прямыми количественными измерениями. Во-вторых, изменения активности ферментов, как правило, схожим образом касаются ряда субстратов. Определение хорошо известных исследователям аллельных вариантов (например, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*17, CYP2D6*4 и др.) может применяться при изучении многих субстратов [13, 31, 33].

Напротив, фармакодинамические процессы менее предсказуемы, индивидуальны по отношению к определенным лекарственным средствам; особенности клинических эффектов их генетических полиморфизмов более сложны и разнообразны, к тому же часто изменчивы во времени. Тем не менее, влияния генетических полиморфизмов молекул-мишеней могут быть очень значительными (например, зависимость варфарина от полиморфизма VKORC1), и их изучение необходимо [13, 24]. Генетическое тестирование можно дополнять и фармакокинетическими исследованиями, например, применяя фенотипирование, заключающееся в измерении метаболического отношения в крови при приёме маркерного субстрата.

Фармакогенетические исследования необходимы для решения фундаментальной проблемы фармакотерапии – индивидуальной чувствительности. К причинам различий в эффектах лекарств относят возраст, пол, массу тела пациента, тип и степени тяжести заболевания, дополнительно принимаемые препараты, вредные привычки и другие средовые факторы, влияющие на фармакокинетические механизмы, контролируемые, в свою очередь, индивидуальным набором генов [34, 35]. В результате, у одних пациентов стандартный режим дозирования окажется оптимальным, у других – неэффективным, у третьих – токсическим. Назначение одновременно нескольких лекарств пациенту может также привести к проблемам, поскольку их взаимодействие в организме способно вызвать изменения в фармакокинетике отдельных препаратов. Таким образом, необходимость использования фармакогенетического подхода в разработке и приме-

нении лекарственных средств не вызывает сомнений.

Фармакогеномика связывает экспрессию конкретного гена или однонуклеотидного полиморфизма в геноме человека с эффективностью или токсичностью лекарства для того, чтобы разработать рациональные средства оптимизации фармакотерапии. Фармакогеномика учитывает генотипы людей для обеспечения максимальной эффективности при минимальных побочных действиях. Данный подход в будущем может привести к созданию «персонализированной медицины», в которой лекарственные средства и их сочетания будут оптимизированы для генетических характеристик конкретного человека. Недостатком этого подхода является то, что он ограничен нашим текущим пониманием механизмов действия лекарственного средства. Изучение экспрессии генов может помочь выявить молекулярные сигнатуры фармакологических методов лечения, определяя нерегулируемые молекулярные пути и взаимосвязи между продуктами генов, особенно белок-белковые взаимодействия. Для того, чтобы охватить сложность реакции на лекарственные средства, методы машинного обучения могут помочь идентифицировать взаимодействия генов и разработать фармакогенетические предикторы реакции на лекарственные средства.

Внедрение генетики в медицину раскрыло возможности предсказывать эффективность и/или токсичность лекарственных препаратов, и в настоящее время фармакогеномика вносит важный вклад в персонализированную медицину и фармакотерапию. Фармакогенетическое тестирование идентифицирует генетические варианты, изменяющие реакцию на лекарственный препарат. При этом до 95 % населения являются носителями хотя бы одного генетического варианта, но пациент может быть носителем одновременно нескольких генетических вариантов, что имеет значение не только в случаях назначения конкретного препарата, но и других препаратов в течение будущей жизни. В этой связи актуальны два фармакогенетических подхода – реактивное или превентивное тестирование. Современным трендом является фармакогенетическое панельное тестирование, как модель прецизионной медицины. В мультиплексной панельной модели одновременно тестируется несколько вариантов генов, влияющих на реакцию на лекарство, а данные сохраняются для использования в будущем.

Информация геномики статична и не дает возможности изучить динамические процессы в клетке, ее метаболическую, структурную и сигнальную активность. В связи с отсутствием полных корреляций между экспрессией мРНК и белком определяющим, вслед-

исследований и прикладное значение фармакогенетики. Стало очевидным, что для каждого лекарственного средства следует искать генетические причины индивидуальных различий в действии, при этом особое внимание уделять необычным, крайним реакциям, поскольку именно эти случаи указывают на наличие генетических изменений [19–21]. Актуально для медицины изучать фармакодинамические и фармакокинетические механизмы, формирующие неодинаковую чувствительность, и на их основе определять типизирующие признаки, маркеры, которые и являются предикторами или прогностическими параметрами фармакологического эффекта у данного индивидуума [14, 15]. Важной задачей фармакогенетики является выбор препаратов типирования, с использованием которых индивидуума можно было бы отнести к тому или иному фенотипу метаболизма [16, 17].

Индивидуальная оценка фенотипов биотрансформации и чувствительности к лекарствам развилась в популяционные исследования, выявляющие расовые, этнические, географические различия в реакциях на лекарства, например, известны различия в чувствительности к алкоголю. По уровню резистентности расы отличаются в следующей последовательности: белые-черные-желтые-красные. Таким образом, для совершенствования методов фармакотерапии и их рационализации на фармакогенетической основе необходимы популяционные исследования. Одной из целей фармакогенетики должна явиться паспортизация населения по фенотипам как воспринимающих, так и метаболизирующих систем аналогично тому, что мы имеем для групп крови. Очевидно, что эта задача достаточно сложная, но решаемая и необходимая.

Подходы к постановке фармакогенетических исследований относительно ясны только при монотонном наследовании феномена. Все варианты реакций наследуются по законам наследственности Менделя. Вместе с тем надо понимать, что большинство индивидуальных реакций на лекарства формируются при участии многих белковых факторов – рецепторных образований или ферментов. В этом случае задачи поиска генетической основы различий существенно осложняются, но не исключают возможность его проведения. Регистрацию основных типов реакций позволяют провести исследования на больших выборках, однако выявление биохимических, генетически детерминированных механизмов формирования реакций в первую очередь зависит от степени изученности молекулярных механизмов действия лекарственного средства. Чем больше информации о конкретных биохимических реакциях, их формирующих, тем больше вероятность обнаружить генетические особенности процессов и, соответственно, определить марке-

ры и предикторы. Очевидно, что для полигенно контролируемых эффектов необходимо применение непараметрических, многомерных методов статистики.

Для изучения молекулярно-фармакологических механизмов требуются экспериментальные исследования. Процессы фармакокинетики и метаболизма можно изучить прямо на человеке, используя для этого фармакокинетические показатели идентификации продуктов биотрансформации в доступных субстратах [14–16]. При этом в качестве фармакогенетического показателя применяется метаболическое отношение исходной структуры и ее производных. Возможностей анализа фармакодинамических процессов у человека гораздо меньше. Несмотря на то, что в последние годы появились очень дорогие компьютерные методы исследования рецепторов у человека, их применение не решает проблемы индивидуальной чувствительности с позиций молекулярной фармакологии, и они недоступны для медико-генетических и популяционных подходов. Поэтому очевидной является постановка вопроса об экспериментальных фармакогенетических исследованиях.

Развитие генетики связано с селекцией различных линий и популяций лабораторных животных, позволявших изучить патогенетические механизмы наследственных болезней. В настоящее время выведены инбредные мыши и крысы, имитирующие, например, наследование миопатии, некоторых заболеваний крови, системных заболеваний, иммунодефицитов и многих других. При этом в большинстве предпринятых на инбредных животных фармакологических исследованиях были обнаружены межлинейные различия в эффектах, свидетельствующие о генетической зависимости их проявлений [14]. Однако такие работы редко рассматривались в прикладном аспекте с экстраполяцией на человека. Более того, основоположник фармакогенетики W. Kalow в 1967 г. прямо отвергал экспериментальные исследования, утверждая, что «лучшим объектом для изучения фармакогенетики человека является человек» [18].

Экспериментально-фармакогенетические исследования особое развитие получили в психофармакологии. С одной стороны, это явилось прямым следствием работ по генетике поведения, а с другой – отражало отсутствие (до раскрытия генома) других методологических подходов для анализа различий в психотропном действии с позиций наследственных особенностей нейрохимических механизмов [7, 8, 22].

В 1982 году были выдвинуты общие положения к организации экспериментально-фармакогенетических исследований:

1. Наличие значительного числа инбредных линий лабораторных животных позволяет имитировать те или иные индивидуаль-

за геномикой, является развитие протеомики, задача которой состоит в оценке вклада различий в продуктах генов в формирование патологии. Информация протеомики колоссальна по объему, в связи с чем развивается новая наука – биоинформатика.

Заключение

Одной из важнейших целей в здравоохранении является безопасная и эффективная лекарственная терапия, которая напрямую связана с реакцией человека на лечение. Точная медицина может повысить безопасность лекарств во многих сценариях, включая полипрагмазию, и требует разработки новых методов генетической характеристики. Достижения молекулярной генетики позволили трансформировать представления об индивидуальной чувствительности к лекарствам из фактологических в биохимически обоснованные, поскольку стала понятной генетическая гетерогенность систем, ответственных за биотрансформацию фармакологических соединений и опосредующих их эффекты. Таким образом, появилась реальная возможность при выборе и назначении лекарства определять параметры индивидуума, прогностические в отношении фармакологического эффекта. Фармакогенетические разработки находятся на разных стадиях. В одних случаях уже существуют надежные методы предикции, которые могут быть использованы в клинике, в других – обозначены пути их создания, в-третьих – для понимания механизмов генетического контроля индивидуального действия требуются научные исследования, методология проведения которых и конечные цели достаточно ясны. Научная, медицинская и экономическая целесообразность фармакогенетических разработок сегодня не вызывает сомнений, поскольку их итогом является повышение эффективности фармакотерапии с исключением побочных действий, что сокращает обусловленные болезнями трудопотери, занятость госпитального фонда, расход лекарственных средств.

Новейшим направлением фармакогенетики является изыскание оригинальных фармакологических средств, направленных на определенные фенотипы патологических состояний и чувствительности к лекарствам. Имея конечной целью также индивидуализацию фармакотерапии, такие разработки возможны при использовании в едином комплексе молекулярно-генетических, биохимических, фармакологических исследований, совмещенных с медико-генетическими и популяционными подходами. Создание подобных средств, вплоть до индивидуальных препаратов для конкретного пациента – дело недалекого будущего. Именно на этом пути следует ожидать прорывов в лечении распро-

страненных мультифакториальных заболеваний, включая онкологические.

Развитие геномных высокопроизводительных технологий порождает революционный научный прогресс и дает возможность производить огромное количество однонуклеотидных полиморфизмов по всему геному для каждого пациента. Появляется необходимость в идентификации и репликации ассоциаций новых биомаркеров, и, кроме того, необходимо вложить больше усилий в разработку регулирующих организаций для достижения правильной стандартизации.

Пациентоориентированная медицина в настоящее время является трендом развития отечественного здравоохранения. При этом важнейшей составляющей данного подхода к оказанию медицинской помощи является использование наукоёмких технологий, которые позволяют прогнозировать индивидуальные особенности ответа на те или иные вмешательства, включая применение лекарственных средств. При этом врач получает ценную информацию о конкретном пациенте для персонализированного выбора как самих лекарственных средств (в т.ч. и комбинаций), так и их режимов дозирования в рамках клинических рекомендаций и официальных инструкций по медицинскому применению.

Подобные технологии представляют собой детекцию определённых биомаркеров, наиболее перспективными для клинической практики из которых являются: фармакогенетические / фармакогеномные биомаркеры (генотипирование пациентов) – выявление полиморфизмов (SNP) генов, кодирующих продукты – белки, участвующие в фармакокинетических ADME-процессах: ферменты биотрансформации и транспортёры лекарственных средств, и фармакодинамических процессах у пациентов: молекулы-мишени – рецепторы, ферменты-мишени, ионные каналы и т.д. (осуществляется методами ПЦР в режиме реального времени и экзомного секвенирования, секвенирования нового поколения); фармакоэпигеномные биомаркеры («непрямое» и неинвазивное фенотипирование пациентов) – определение уровней плазменных микро-РНК, регулирующих экспрессию генов, кодирующих продукты – белки, участвующие в фармакокинетических процессах: ферменты биотрансформации и транспортёры лекарственных средств – ADME-процессы, и фармакодинамических процессах у пациентов: молекулы-мишени – рецепторы, ферменты-мишени, ионные каналы и т.д. (осуществляется методами ПЦР в режиме реального времени); фармакометаболомные биомаркеры («прямое» и неинвазивное фенотипирование пациентов) – определение активности ферментов биотрансформации лекарственных средств, например, изоферментов цитохрома P450 в печени путём оцен-

ки отношения концентраций эндогенных субстратов и их метаболитов в биологических жидкостях и определение концентраций самих лекарственных препаратов в биологических. Данные биомаркеры являются основой разрабатываемых алгоритмов персонализации применения лекарственных средств у пациентов, при этом фармакогенетические, фармакогеномные биомаркеры могут быть отнесены к «априорным» биомаркерам, т.е. предсказывающим индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики до назначения лекарственного препарата, а фармакоэпигеномные и фармакометаболические – к «постериорным» биомаркерам, т.е. отражающим «текущие» индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики на фоне назначе-

ния лекарственного средства. В алгоритмах персонализации данные группы биомаркеров взаимодополняют друг друга, увеличивая прецизионность фармакотерапии пациента, обеспечивая её максимальную эффективность и безопасность.

Внедрение генетики в медицину раскрывает возможности предсказывать эффективность и/или токсичность лекарственных средств, и в настоящее время фармакогеномика вносит важный вклад в развитие персонализированной медицины и фармакотерапии.

Источник финансирования: не финансируется.

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов.

REFERENCES

- Kostjuk S.A. Modern achievements and basic principles of epigenetics: simple about the complex. *Medicinskie novosti*, 2020, no. 9, pp. 4–8. (in Russian).
- Kostjuk S.A. Genes of predisposition to multifactorial diseases and genetic polymorphism: what is it? *Medicinskie novosti*, 2020, no. 7, pp. 45–49. (in Russian).
- Kostjuk S.A. *Molecular biological methods in medicine: monograph*. Minsk: BelMAPO, 2013, 327 p. (in Russian).
- Kostjuk S.A. Predictive medicine and genetic testing methods. *Medicinskie novosti*, 2016, no. 4, pp. 11–14. (in Russian).
- Kostjuk S.A. Modern directions of using molecular genetic analysis in diagnostics of rheumatic diseases. *Medicinskie novosti*, 2017, no. 11, pp. 18–23. (in Russian).
- Kostjuk S.A. Diagnostic and prognostic value of molecular biological markers of oncogenesis and the effectiveness of antitumor therapy. *Medicinskie novosti*, 2016, no. 7, pp. 2–7. (in Russian).
- Kostjuk S.A., Davidovskij S.V., Kostjuk D.D. et al. Genetic determination of human psychological characteristics. *Medicinskie novosti*, 2021, no. 6, pp. 28–32. (in Russian).
- Kostjuk S.A., Davidovskij S.V., Kostjuk D.D. et al. Genetic control of susceptibility to suicide and aggressive behavior. *Problemy zdorov'ja i jekologii*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 23–32. (in Russian).
- Sychev D.A., Kantemirova B.I. Modern biomarkers as tools for patient-oriented medicine: pharmacogenetics and beyond. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, 2022, no. 1, pp. 3–5. (in Russian).
- Sacristán J.A. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2013, no. 13, pp. 6. doi: 10.1186/1472-6947-13-6.
- Sychev D.A. "Multiomic" Studies as a Promising Clinical Pharmacological Tool for Personalization of Socially Significant Diseases Pharmacotherapy in Russia. *Personalized Psychiatry and Neurology*, 2022, vol. 2, no. 2, pp. 1–2.
- Ashihmin Ja.I. Translational Medicine: New Hope or a Cunning Plan of the Pharmaceutical Industry? *Farmakogenetika i farmakogenomika*, 2015, no. 1, pp. 40–44. (in Russian).
- Kukesa V.G., Bochkova N.P. eds. *Clinical pharmacogenetics*. M.: GJeOTAR-Media, 2007, 248 p. (in Russian).
- Seredenin S.B. *Lectures on pharmacogenetics*. M.: MIA, 2004, 303 p. (in Russian).
- Leonova M.V. Strategy and technologies for dissemination and implementation of pharmacogenomics in clinical practice: foreign experience. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, 2024, no. 1, pp. 44–52. (in Russian).
- Licinio L., Wong M.L. eds. *Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies*. Weinheim (Germany): WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002. 585 p.
- Kukes V.G. *Clinical pharmacology*. M.: GJeOTAR-Media, 2008, 304 p. (in Russian).
- Kalow W. *Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs*. Philadelphia: W.B. Saunders, PA, 1962.
- Miroshnikova V.V., Pchelina S.N., Donnikov M.Ju. et al. Genetic testing in cardiology using NGS panel: from disease risk assessment to pharmacogenetics. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, 2023, no. 1, pp. 7–19. (in Russian).
- Kostjuk S.A., Polujan O.S., Rudenkova T.V. Using real-time PCR to substantiate personalized laboratory diagnostic tactics and treatment regimens for multifactorial diseases based on identifying features of changes in the genomes of diploid organisms. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 146–158. (in Russian).
- Davidouski S.V., Ibragimova Zh.A., Babenka A.S. et al. Experience of using the molecular genetic studies to assess the risk of suicide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 483–490.
- Kindmark A., Jawaid A., Harbron C.G. et al. Genome-wide pharmacogenetic investigation of a hepatic adverse event without clinical signs of immunopathology suggests an underlying immune pathogenesis. *Pharmacogenomics J*, 2008, vol. 8, no. 3, pp. 186–195.
- Swen J.J., Huizinga T.W., Gelderblom H. et al. Translating Pharmacogenomics: Challenges on the Road to the Clinic. *PLoS Med*, 2007, vol. 4, no. 8, pp. e209.
- Koh N.V., Cvetovskaja G.A., Novikova Ja.V. et al. Contribution of genetic markers to changes in the therapeutic dosage of warfarin. *Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina*, 2011, vol. 9, no. 4, pp. 148–155. (in Russian).
- Wadelius M., Chen L.Y., Eriksson N. et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Human Genetics*, 2007, vol. 121, no. 1, pp. 23–24.
- Guidelines. Bioequivalence assessment of medicinal products*. Moskva, 2008, 32 p. (in Russian).
- Recommendations for pharmaceutical companies on studying biotransformation and transporters of new drugs: study design, data analysis and inclusion of information in instructions for use*. M., 2009.
- Matsui S. Genomic Biomarkers for Personalized Medicine: Development and Validation in Clinical Studies. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, vol. 2013, pp. 865980.
- Reflection Paper on Pharmacogenomic Samples, Testing and Data Handling*. London, 2007. 8 p.
- Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products*. London: 2006. 7 p.
- Guidance for Industry Clinical. Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling*. USA: Food and Drug Administration, 2013. 26 p.
- Rudenkova T.V., Kostjuk S.A., Klimovich N.N., Demidenko A.N. Polymorphism of cytochrome P450 genes in patients with acute lymphoblastic and acute myeloblastic leukemia. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 347–357. (in Russian).
- US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels*. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> (accessed 21.05.2025).
- Weber W.W. *Pharmacogenetics*. Oxford: Oxford University Press, 1997. 344 p.
- Kalow W., Meyer U.A., Tyndale R. eds. *Pharmacogenomics*. New York: Marcel Dekker, 2001. 403 p.

Поступила 18.04.2025