

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092

Самбялова А.Ю.¹, Баирова Т.А.¹, Елецкая Т.Л.^{1,2}, Бельских А.В.¹, Беляева Е.В.¹, Ершова О.А.¹, Немчинова Н.В.¹, Плотникова Ю.К.², Рычкова Л.В.¹

Роль полиморфизма гена *CYP3A4* в биотрансформации лекарств у детей при антиретровирусной терапии

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Тимирязева, д.16

²ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 664035, Российская Федерация, Иркутск, ул. Спартаковская, д.11

Актуальность. Фермент *CYP3A4* критически важен для метаболизма лопинавира и ритонавира – комбинированных лекарственных препаратов первой линии антиретровирусной терапии у детей. Полиморфизм гена *CYP3A4* детерминирует изменение экспрессии и функциональной активности фермента *CYP3A4*, что приводит к вариативности фармакокинетики лопинавира и ритонавира и, как следствие, к различиям в вирусологическом ответе. **Цель исследования** – оценить концентрации лопинавира/ритонавира и вклад полиморфизма гена *CYP3A4* в вариативность концентрации лопинавира/ритонавира у детей с разной вирусологической эффективностью на фоне антиретровирусной терапии.

Методика. На первом этапе в исследование были включены 184 участника в возрасте от 1 до 18 лет с перинатальной ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию. Проведено однократное измерение концентрации лопинавира и ритонавира с помощью ВЭЖХ-МС. На втором этапе исследования из общей когорты отобрано 48 пациентов, которые по результатам двукратного измерения вирусной нагрузки разделены на две группы: 1-я группа – 32 пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой < 50 коп/мл; 2-я группа – 16 пациентов, имеющих вирусную нагрузку > 50 коп/мл, для которых методом секвенирования по Сэнгеру исследована область гена *CYP3A4* размером 956 п.н., регион 21589–22545.

Результаты. Медиана концентрации лопинавира и ритонавира статистически значимо выше в группе детей с вирусологической эффективностью, чем без нее: 5041,9 нг/мл и 3002,5 нг/мл ($p = 0,0007$), 314 нг/мл и 103,24 нг/мл ($p = 0,0004$) соответственно. У пациентов с ВИЧ-инфекцией идентифицированы три полиморфизма гена *CYP3A4*: rs4646437, rs71581995, rs2485880681. Не выявлено статистически значимой ассоциации между носительством определенного генотипа идентифицированных полиморфизмов гена *CYP3A4* и вирусологической эффективностью при одномерной и множественной логистической регрессии, скорректированной по возрасту и полу.

Заключение. Полиморфизмы rs4646437, rs71581995, rs2485880681 гена *CYP3A4* не ассоциированы с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию ингибиторами протеаз.

Ключевые слова: лопинавир; rs4646437; ВИЧ; ген; *CYP3A4*; полиморфизм; дети

Для цитирования: Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В. Роль полиморфизма гена *CYP3A4* в биотрансформации лекарств у детей при антиретровирусной терапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 85-95.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.85-95

Для корреспонденции: Самбялова Александра Юрьевна, мл. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины, e-mail: sambialova95@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Баирова Т.А., Рычкова Л.В.; сбор и обработка материала – Самбялова А.Ю., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В.; подготовка иллюстративного материала – Самбялова А.Ю.; статистическая обработка материала – Самбялова А.Ю.; написание текста – Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В.; редактирование – Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Плотникова Ю.К. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы «Геномные и постгеномные технологии оптимизации фармакотерапии как основа персонализированной медицины» № 416-2020-0005.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.08.2025

Принята к печати 05.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Sambyalova A.Yu.¹, Bairova T.A.¹, Eleckaya T.L.^{1,2}, Belskikh A.V.¹, Belyaeva E.V.¹, Ershova O.A.¹, Nemchinova N.V.¹, Plotnikova Yu.K.², Rychkova L.V.¹.

The role of polymorphism of the *CYP3A4* gene in biotransformation of drugs in children with antiretroviral therapy

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16, Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

²Irkutsk Regional AIDS Centre, 11, Spartakovskaya str., Irkutsk, 664035, Russian Federation

Background. The enzyme CYP3A4 is critically important for the metabolism of lopinavir and ritonavir, a combined first-line antiretroviral therapy drug in children. Polymorphisms of the *CYP3A4* gene determine changes in the expression and functional activity of the CYP3A4 enzyme, which leads to variability in the pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir and, as a result, to differences in the virological response. **The aim** of the study was to evaluate lopinavir/ritonavir concentrations and the contribution of *CYP3A4* gene polymorphism to lopinavir/ritonavir concentration variability in children with different virological efficacy on the background of antiretroviral therapy.

The methods. At the first stage of the study, 184 participants aged 1–18 years with perinatal HIV infection receiving antiretroviral therapy were included. All study participants underwent a single measurement of lopinavir and ritonavir concentrations using HPLC – MS. At the second stage of the study, 48 patients were selected from the total cohort, who, according to the results of double measurement of viral load, were divided into two groups: group 1 – 32 patients with undetectable viral load < 50 cop/ml; group 2 – 16 patients with a viral load > 50 cop/ml, for whom the region 21 589–22 545 of the *CYP3A4* gene was studied using the Sanger sequencing method.

Results. The median concentrations of lopinavir and ritonavir were significantly higher in the group of children with virological efficacy than without it – 5041.9 ng/ml and 3002.5 ng/ml ($p = 0.001$), 314 ng/ml and 103.24 ng/ml ($p = 0.004$), respectively. Three polymorphisms of the *CYP3A4* gene were identified in patients with HIV infection: rs4646437, rs71581995, rs2485880681. No statistically significant association was found between the carriage of a certain genotype of the identified *CYP3A4* gene polymorphisms with virological efficacy in univariate and multiple logistic regression adjusted for age and gender.

Conclusion. Polymorphisms rs4646437, rs71581995, rs2485880681 of the *CYP3A4* gene are not associated with virological efficacy in children with HIV infection receiving protease inhibitor therapy.

Keywords: lopinavir; rs4646437; HIV; gene; *CYP3A4*; polymorphism; children

For citation: Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Eleckaya T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Plotnikova Yu.K., Rychkova L.V. The role of polymorphism of the *CYP3A4* gene in biotransformation of drugs in children with antiretroviral therapy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 85-95. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.85-95

For correspondence: Alexandra.Yu. Sambyalova, Junior Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. e-mail: sambialova95@mail.ru

Authors' contribution: concept and design of the study – Bairova T.A., Rychkova L.V.; collection and processing of material – Sambyalova A.Yu., Eleckaya T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V.; statistical processing – Sambyalova A.Yu.; text writing – Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V.; editing – Bairova T.A., Rychkova L.V., Plotnikova Yu.K. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Information about the authors:

Sambyalova A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Bairova T.A., <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Eleckaya T.L., <https://orcid.org/0000-0001-9201-7288>

Belskikh A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Belyaeva E.V., <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Ershova O.A., <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Nemchinova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9720-8750>

Plotnikova Yu.K., <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

Rychkova L.V., <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Financing. The research was supported by search technology «Genomic and postgenomic technologies for optimizing pharmacotherapy as the basis of personalized medicine» No 416-2020-0005.

Conflict of interests. The authors do not declare a conflict of interest.

Received 15.08.2025

Accepted 05.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Печень играет центральную роль в метаболизме ксенобиотиков, обеспечивая около 80% окислительных превращений и более 50% общего клиренса большинства лекарственных средств. Ключевыми медиаторами этих процессов являются ферменты цитохрома P450 (CYP), преимущественно из семейств CYP1, CYP2 и CYP3. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах, кодирующих ферменты цитохромов, способны существенно менять функциональную активность ферментов, модифицируя фармакокинетику препаратов, в том числе биодоступность, безопасность и терапевтическую эффективность [1]. Полиморфизмы могут быть классифицированы на синонимичные, не влияющие на структуру белка, и несинонимичные, приводящие к изменению аминокислотной последовательности и, как следствие, к конформационным или функциональным нарушениям фермента [2].

Особый интерес представляет изоформа фермента CYP3A4, которая участвует в биотрансформации свыше 70% лекарственных средств, применяемых в клинической практике [3]. Фермент CYP3A4 критически важен для метаболизма антиретровирусных препаратов, таких как лопинавир и ритонавир, которые используются в первой линии комбинированной антиретровирусной терапии у детей. Лопинавир подвергается интенсивному печеночному метаболизму с участием CYP3A4, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови. Ритонавир, ингибируя этот фермент, повышает концентрацию лопинавира в плазме [4]. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) свидетельствуют о прямой корреляции концентрации лопинавира в плазме крови с уровнем вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции [5].

Полиморфные варианты гена CYP3A4 могут изменять экспрессию и функциональную активность фермента, что приводит к вариабельности фармакокинетики лопинавира и ритонавира и, как следствие, к различиям в вирусологическом ответе. В базе данных GeneCards (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP3A4#snp>) содержится информация о 24 клинически значимых полиморфизмах гена CYP3A4. В базе данных SNP NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) описаны 2 SNP, ассоциированные с лекарственным ответом: rs4646437 и rs2242480.

Полиморфизм rs4646437 гена CYP3A4 (NM_017460.6 (CYP3A4):c.671-202C > T) представляет собой однонуклеотидную замену (C > T/G > A/G > C/G > T) в интронной области. Несмотря на расположение в некодирующей области, rs4646437 может влиять на сплайсинг мРНК

и регуляцию транскрипции, что делает его важным объектом фармакогенетических исследований [6].

Несмотря на значимость фермента CYP3A4 в эффективности и безопасности терапии лекарственными средствами, полиморфизмы гена CYP3A4 остаются малоизученными. Это обусловлено как высокой генетической гетерогенностью популяций, так и недостаточной изученностью распространенности полиморфных вариантов гена CYP3A4 в отдельных регионах мира.

Таким образом, цель данного исследования – оценить концентрации лопинавира/ритонавира и вклад полиморфизма гена CYP3A4 в вариативность концентрации лопинавира/ритонавира у детей с разной вирусологической эффективностью на фоне антиретровирусной терапии.

Методика

На первом этапе исследования участвовали 184 ребенка от 1 до 18 лет с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Образцы крови забирали при плановом посещении ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Иркутска с января 2019 года по март 2022 года. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции у детей (2020 г.), расчет дозы препарата проводился с учетом веса или площади поверхности тела ребенка по формуле Мостеллера (мг/м²). В работе с детьми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г.) в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Бразилия). Все дети, участники исследования старше 15 лет, родители (опекуны) детей младше 15 лет информированы о научной направленности исследования и дали свое согласие на участие в совместной работе. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 10.3 от 24.12.2018).

По данным анамнеза, из общей выборки участников исследования 133 ребенка принимали схему терапии, включающую лопинавир и ритонавир в комбинации с зидовудином, ламивудином, абакавиром, тенофовиром или фосфазидом. Всем участникам исследования проведено однократное измерение концентрации лопинавира и ритонавира с помощью валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной детекцией. По результатам которого, 5 пациентов были исключены из исследования из-за высоких пиковых концентраций препаратов, возникших вследствие присут-

ствия на хроматограмме сигналов от эндогенных компонентов биоматериала, на временах удерживания, сопоставимых со временами удерживания целевых аналитов. Терапевтические диапазоны концентраций, используемые в настоящем исследовании, составляли: для лопинавира 1000–10000 нг/мл [7], для ритонавира 398–1000 нг/мл [8]. Подробное описание участников исследования, методика определения концентрации антиретровирусных препаратов и вирусной нагрузки представлены в нашей предыдущей статье [9].

На втором этапе исследования для проведения секвенирования из общей когорты 128 пациентов, принимающих лопинавир и ритонавир, отобрано 48 пациентов в соответствии со следующими критериями включения и исключения. Критерии включения: 1) возраст 1–17 лет; 2) верифицированный диагноз: перинатальная ВИЧ-инфекция; 3) длительность приёма одной схемы антиретровирусной терапии (АРТ) не менее 6 месяцев до начала исследования и первого измерения уровня вирусной нагрузки; 4) наличие результатов двукратного из-

мерения вирусной нагрузки; 5) концентрация лопинавира по результатам терапевтического лекарственного мониторинга выше 1000 нг/мл; 6) наличие информированного добровольного согласия родителей или законных представителей (для подростков до 15 лет) и подростка старше 15 лет на участие в научном исследовании.

Критерии исключения: 1) возраст < 1 и > 17 лет; 2) отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании; 3) низкая приверженность участника исследования к АРТ по результатам терапевтического лекарственного мониторинга (недетектируемые концентрации лопинавира).

В дальнейшем 48 пациентов по данным двукратного измерения вирусной нагрузки распределены на две группы: 1-я группа – 32 пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой < 50 коп/мл (группа вирусологической эффективности); 2-я группа – 16 пациентов, имеющих вирусную нагрузку > 50 коп/мл (группа без вирусологической эффективности). Клиническая характеристика пациентов приведена в **таблице 1**.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика участников исследования, разделенных по вирусологической эффективности

Characteristics of study participants divided by virological efficacy

Показатель / Indicator	1 группа / 1 group n = 32	2 группа / 2 group n = 16	p*
Возраст / Age – Me, [Q1-Q3]	11 [9–12]	11,5 [7–13,2]	0,79
Пол / Sex, n (%) мужской / male женский / female	16(50) 16(50)	6(37,5) 10(62,5)	0,54
Стадия основного заболевания / Stage of HIV Infection, n (%) 2Б 3 4А 4Б	9 (28,13) 16 (50) 6 (18,75) 1 (3,12)	5 (31,25) 7 (43,75) 4 (25) -	0,85
Схема терапии на момент исследования / ART regimen, n (%) LPV/RTV, 3TC, ZDV LPV/RTV, 3TC, ABC LPV/RTV, ABC, TDF LPV/RTV, ABC, PhAZT	14 (43,75) 17 (53,13) 1 (3,12) -	5 (31,25) 10 (62,5) - 1 (6,25)	0,38
Продолжительность терапии (месяцы) / Total duration on ART (months) – Me, [Q1–Q3]	66 [38,2–100]	68 [37,8–109]	0,95
Доза лопинавира, мг/кг / Lopinavir dose, mg/kg	14,6 [12,9–16,4]	14,6 [13,6–17,2]	0,56

Примечание. Критерий χ^2 и U-критерий Манна – Уитни использован для сравнения групп * – $p < 0,05$. LPV/RTV- лопинавир/ритонавир, 3TC – ламивудин, ZDV – зидовудин, ABC – абакавир, TDF – тенофовир, PhAZT – фосфазид.

Note. The χ^2 test and Mann – Whitney U-test were used to compare groups * – $p < 0.05$. LPV/RTV – lopinavir/ritonavir, 3TC – lamivudine, ZDV – zidovudine, ABC – abacavir, TDF – tenofovir, PhAZT – phosphazide.

Сравниваемые группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, стадии основного заболевания, схеме терапии на момент исследования, продолжительности терапии в месяцах и дозе лопинавира в мг/кг.

Выделение ДНК

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлась геномная ДНК, экстракцию которой проводили из 100 мкл цельной венозной крови. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6%-й раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). Для выделения ДНК использовали наборы реагентов «ДНК-сорб-В» (ООО «НекстБио», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Амплификация

Методом секвенирования по Сэнгеру определили нуклеотидную последовательность фрагмента гена *CYP3A4* размером 956 п.н. регион 21589–22545, включающий полиморфизм rs4646437 (рис. 1).



Рис. 1. Ген *CYP3A4* (NCBI Reference Sequence: NG_008421.1). Красным цветом выделена область гена *CYP3A4* секвенированная по Сэнгеру.

Fig. 1. The *CYP3A4* Gene (NCBI Reference Sequence: NG_008421.1). The Sanger sequenced region of the *CYP3A4* gene is highlighted in red.

Праймеры для обогащения целевых областей гена *CYP3A4* синтезированы в ЗАО «Евроген» согласно опубликованным последовательностям 3'TTGAGCTTCAGATTATGATTTGGG'5 и 3'CTGGCTATCATGTGAGATGGC'5 [10]. Нарработку целевой последовательности проводили с помощью ПЦР. Для амплификации использовали наборы реагентов «5X ScreenMix», «SNPdetect полимеразы» (ЗАО «Евроген», Россия) и амплификатор («Eppendorf Mastercycler Gradient», Германия). Условия ПЦР-амплификации включали начальную стадию денатурации при 95 °C в течение 1 минуты. Далее проводили 40 циклов: денатурация – 30 с при 94 °C, отжиг – 30 с при различных температурах для каждого праймера, а также элонгация в течение 2,30 мин при 72 °C, с окончательным удлинением при 72 °C в течение 10 мин. Реакцию ПЦР проводили в объеме 10 мкл с использованием следующей реакционной смеси: 2 мкл 5X ScreenMix, 5,2 мкл стерильной воды и 0,4 мкл каждого праймера в концентрации 5 мкМ и 2,0 мкл ДНК. Качество продуктов ПЦР и отсутствие димеров праймеров проверяли электрофорезом в 1,2% агарозном геле. Затем полученные продук-

ты использовали в качестве матриц для реакций секвенирования.

Секвенирование ДНК

Полученные ПЦР-продукты очищали при помощи электрофореза в 1,2% агарозном геле, целевой фрагмент вырезали из геля, а затем секвенировали обе цепи с использованием набора Brilliant Dye® Terminator v3.1 («NimaGen», Netherlands). Смесь для реакции секвенирования содержала 1 мкл Big Dye (NimaGen), 3,86 мкл деионизированной воды, 1,5 мкл BigDye® Terminator Buffer 5X1 (NimaGen), 0,64 мкл 5 мкМ праймера и 3 мкл очищенного ПЦР – продукта; общий объем 10 мкл. Условия секвенирования были следующими: один цикл при 96 °C – 1 мин и 25 циклов (96 °C – 10 с, 50 °C – 5 с, 60 °C – 4 мин). Продукты секвенирования очищали с помощью набора D-Pure™ Dye Terminator Cleanup («NimaGen», Netherlands) и проводили секвенирование на анализаторе («НА-НОФОР 05» Синтол, Россия).

Статистические методы

Для статистического анализа использовали следующие функции из библиотеки stats в R: fisher.test для точного критерия Фишера, wilcox.test для U-критерия Манна-Уитни, chisq.test для χ^2 -критерия при сравнении двух групп. Библиотеку HardyWeinberg Харди – Вайнберга (HWE) для проверки равновесия. Для поиска ассоциации генотипов полиморфизмов гена *CYP3A4* с вирусологической эффективностью использовали однофакторный логистический регрессионный анализ. Все факторы $p \leq 0,2$ были протестированы с помощью многофакторной логистической регрессии для расчёта скорректированных отношений, шансов, с учётом возраста и пола, чтобы минимизировать сопутствующие ошибки независимых переменных для вирусологической эффективности. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым для вирусологической эффективности при условии, что значения 95% ДИ не пересекали 1. Значение ОШ в интервале 0 – 1 соответствует снижению риска, ОШ более 1 – увеличению риска, ОШ равно 1 – отсутствию эффекта.

Анализ данных секвенирования

После секвенирования хроматограммы с анализируемых ДНК содержали 4 линии, каждая из которых образовывала высокий пик, соответствующий определенному нуклеотиду. Данные хроматограммы обрабатывались с помощью программы UGENE (<http://ugene.unipro.ru/download.html>). Исходные хроматограммы прямой и обратной последовательностей для каждого образца были обработаны и выровнены по эталонной последовательности гена CYP3A4 (запись в GenBank NG_008421.1). Затем варианты сравнивались с базой данных SNP NCBI (dbSNP; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) и браузером «1000 геномов» (<https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-browsers/index.html>) для идентификации известных и новых полиморфизмов.

Результаты

На первом этапе исследования определены концентрации лопинавира и ритонавира в плазме крови у 128 участников исследования, получающих данные препараты. Показана высокая вариативность концентрации ингибиторов протеаз лопинавира и его бустера ритонавира: концентрация лопинавира в целевом терапевтическом диапазоне (1000–10000 нг/мл) в плазме крови регистрировалась у 86 детей (67,2%), у 33 (25,8%) детей концентрация лопинавира была ниже терапевтического коридора; концентрация ритонавира детектирована в пределах терапевтического коридора (398–1000 нг/мл) у 35 (27,3%) детей, у 81 (63,3%) ребенка выявлены субтерапевтические концентрации ритонавира (рис. 2).

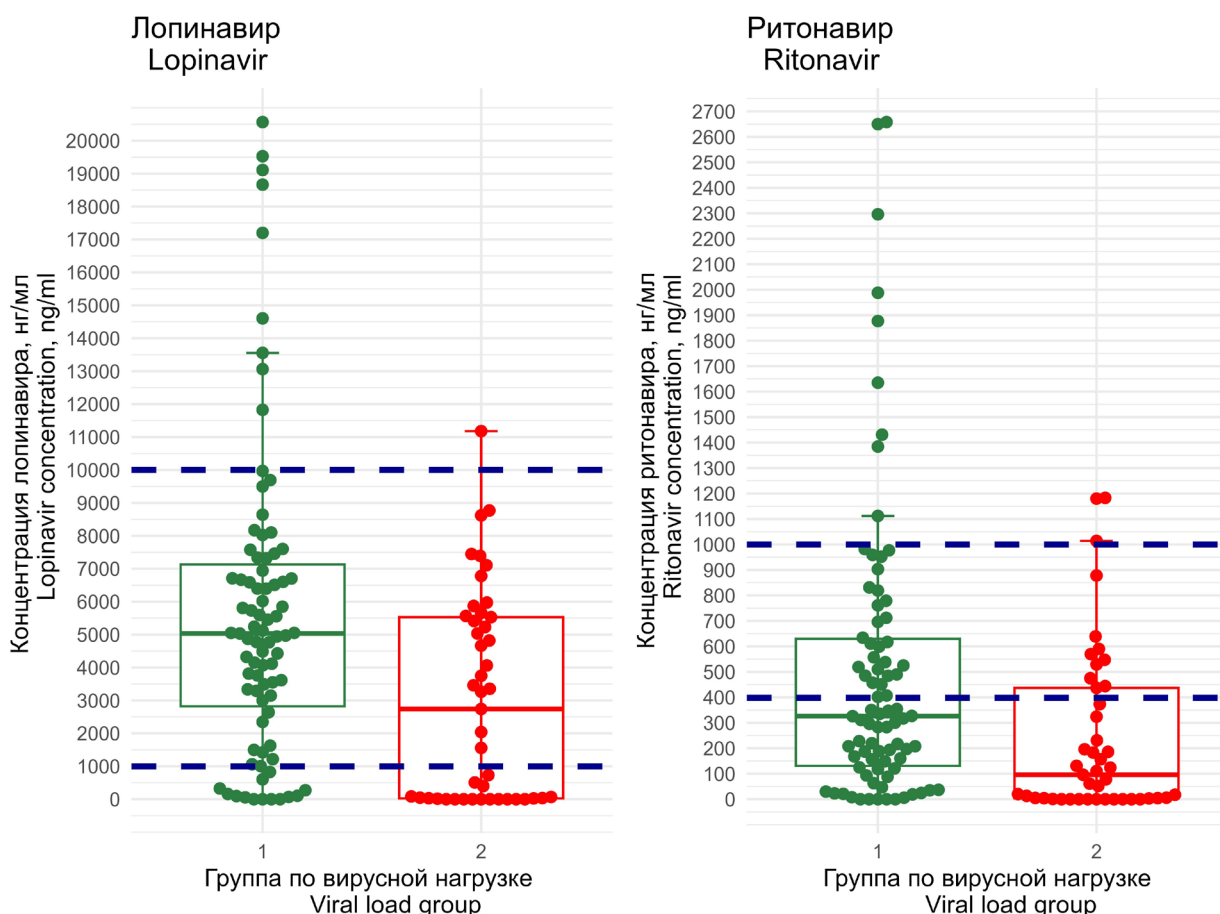


Рис. 2. Распределение концентрации лопинавира и ритонавира в двух группах по вирусной нагрузке. 1-я группа $n = 83$ (вирусологическая эффективность), 2-я группа $n = 45$ (без вирусологической эффективности).

Fig. 2. Distribution of lopinavir and ritonavir concentrations in two groups by viral load. Group 1 $n = 83$ (virological efficacy), Group 2 $n = 45$ (no virological efficacy).

Проведена оценка концентраций ингибиторов протеазы в двух анализируемых группах сравнения по вирусологической эффективности. Медианы концентрации лопинавира 5041,9 нг/мл и ритонавира 314 нг/мл статистически значимо выше в группе детей с вирусологической эффективностью, чем в группе без нее 3002,5 нг/мл и 103,2 нг/мл ($p = 0,0007$ и $p = 0,0004$) соответственно. При этом у 13 (15,9%) детей детектированы субтерапевтические концентрации лопинавира в группе с вирусологической эффективностью и у 20 (43,5%) – в группе без вирусологической эффективности.

На следующем этапе методом прямого секвенирования по Сэнгеру исследована область гена *CYP3A4* с последующим программным анализом. Идентифицированные последовательности соответствуют эталонной референсной последовательности гена *CYP3A4* (область 21 589–22 545). В результате биоинформатической обработки участка гена *CYP3A4* идентифицированы 3 полиморфизма, ранее зарегистрированные в базе данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Результаты распределения частот генотипов, альтернативного аллеля и соответствие закону Харди-Вайнберга представлены в **таблице 2**.

Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфизмам соответствовало закону Харди-Вайнберга. Частота альтернативного *T*-аллеля rs4646437 соста-

вила 27,78% в исследуемой выборке. По двум полиморфизмам rs71581995 и rs2485880681 гена *CYP3A4* частота альтернативных аллелей *A* и *C* в исследуемой когорте составила 11,36% и 34,88% соответственно.

На следующем этапе провели анализ ассоциации идентифицированных полиморфизмов гена *CYP3A4* с вирусологической эффективностью у детей на фоне антиретровирусной терапии (**табл. 3**).

Не выявлено статистически значимой ассоциации между носительством определенных генотипов идентифицированных полиморфизмов гена *CYP3A4* с вирусологической эффективностью при одномерной логистической регрессии; кроме того, для rs4646437 не выявлено статистически значимой ассоциации при множественной логистической регрессии, скорректированной по возрасту и полу. Также не обнаружено статистически значимых различий в концентрации лопинавира у носителей разных генотипов rs4646437 гена *CYP3A4* ($p = 0,6768$; **рис. 3**).

Обсуждение

Целью антиретровирусной терапии является снижение заболеваемости, смертности и улучшение качества жизни людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, за счет вирусной супрессии, что позволяет отсрочить или предотвратить развитие иммуносупрессии. Организацией Объ-

Таблица 2 / Table 2

Распределение частот генотипов и альтернативного аллеля полиморфизмов гена *CYP3A4* у детей с ВИЧ-инфекцией
Distribution of genotype frequencies and the alternative allele of polymorphisms of the gene *CYP3A4* in children with HIV infection

Полиморфизм Polymorphism	Локация Location	Частота генотипа Genotype frequency <i>n</i> , (%)			χ^2	HWE- <i>p</i>	Частота аллеля Allele frequency, <i>v</i> , %
rs4646437	интрон intron	CC	CT	TT	3,375	0,066	T
		21 (46,67)	23 (51,11)	1 (2,22)			27,78
rs71581995	интрон intron	TT	TA	AA	0,723	0,395	A
		34 (77,27)	10 (22,73)	0			11,36
rs2485880681	интрон intron	TT	TC	CC	3,451	0,063	C
		21 (48,84)	14 (32,56)	8 (18,6)			34,88

Примечание. *n* – численность носителей генотипа, *v* – частота минорного аллеля (%), χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, HWE-*p* – уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов по закону Харди-Вайнберга.

Note. *n* – number of genotype carriers, *v* – frequency of the minor allele (%), χ^2 – is used to assess the compliance of the observed distribution of genotypes with the expected one, HWE-*p* – level of statistical significance of the compliance of the observed distribution of genotype frequencies according to the Hardy-Weinberg equilibrium distribution.

Таблица 3 / Table 3

Ассоциации между полиморфизмами гена CYP3A4 и вирусологической эффективностью у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией
Associations between polymorphisms of the CYP3A4 gene and virological efficacy in children and adolescents with HIV infection

Характеристика / Characteristic	1 группа / 1 group	2 группа / 2 group	*ОШ (95%ДИ) / *OR (95% CI)	Р	**ОШ (95% ДИ) **OR (95% CI)	Р
Возраст / age, Me [Q1-Q3]	11 [9–12]	11,5 [7–13,2]	1,05 (0,86–1,29)	0,6	1,08 (0,89–1,34)	0,4
Пол / sex, n (%) женский / female мужской / male	16 (50) 16 (50)	6 (37,5) 10 (62,5)	- 0,64 (0,18–2,21)	0,5	- 0,81 (0,21–3,06)	0,8
rs4646437, n (%) CC CT, TT	16 (55,17) 13(44,83)	5 (31,25) 11 (68,75)	- 2,71(0,77–10,5)	0,13	- 2,89 (0,77–12,1)	0,13
rs71581995, n (%) AA AT	22 (73,33) 8 (26,67)	12 (85,71) 2 (14,29)	- 0,46 (0,06–2,20)	0,4	-	
rs2485880681, n(%) AA AG GG	13 (44,83) 10 (34,48) 6 (20,69)	8 (57,14) 4 (28,57) 2 (14,29)	- 0,65 (0,14–2,72) 0,54 (0,07–3,06)	0,6 0,5	-	

Примечание. n – численность носителей генотипа, *ОШ – отношение шансов при одномерной логистической регрессии, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости, **ОШ – отношение шансов при множественной логистической регрессии, скорректированное по возрасту и полу.

Note. n – number of genotype carriers, *OR – odds ratio in univariate logistic regression, 95% CI – 95% confidence interval, p – level of statistical significance, **OR – odds ratio in multiple logistic regression, adjusted for age and gender.

единенных Наций для людей, живущих с ВИЧ/СПИД, установлен принцип 90/90/90, т.е. не менее 90% должны знать о своем диагнозе, не менее 90% должны принимать антиретровирусную терапию и не менее 90% на фоне антиретровирусной терапии должны иметь эффективную вирусную супрессию, т.е. неопределяемую вирусную нагрузку. В представленном исследовании показано, что в группе детей без вирусологической эффективности у большинства пациентов регистрировались субтерапевтические концентрации лопинавира. Медиана концентрации лопинавира значимо выше в группе детей, достигших вирусологической эффективности, что сопоставимо с данными Durant J. (2000 г.) о прямой корреляционной зависимости концентраций ингибиторов протеаз в плазме крови от уровня вирусной нагрузки [5]. При неоптимальных концентрациях препарата репликация ВИЧ увеличивает риск развития лекарственной устойчивости, ограничивая в будущем использование антиретровирусных препаратов [11]. Одним из факторов выявления неоптимальных концентраций препаратов в плазме крови у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, является низкая комплаентность: у каждого второго ре-

бенка с субтерапевтическими концентрациями лопинавира выявлены следовые концентрации изучаемого антиретровирусного препарата. В связи с этим применение ТЛМ может быть оправдано в клинической практике у детей с низкой приверженностью к терапии как ресурс для объективной оценки их комплаентности. Наши данные согласуются с результатами Cattaneo D. и Gervasoni C. (2024 г.) о целесообразности терапевтического лекарственного мониторинга при АРТ в отдельных клинических случаях, в частности для оценки соблюдения пациентом режима лечения и/или для оценки межлекарственного взаимодействия [12]. Своевременное начало и строгое соблюдение АРТ способствуют эффективному подавлению вирусной репликации, предотвращают накопление вирусных частиц в клетках и поддерживают иммунную функцию, что является критически важным для обеспечения нормального роста и развития ВИЧ-инфицированных детей [13–15].

Наши данные демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность концентраций лопинавира, которая может быть обусловлена как различиями во времени приема препарата, так и индивидуальны-

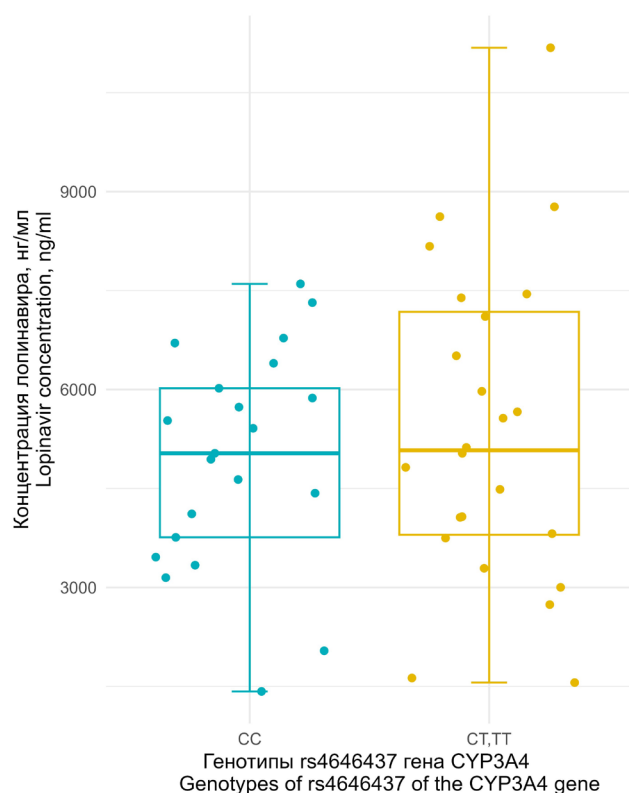


Рис. 3. Распределение концентрации лопинавира у разных носителей генотипа rs4646437 гена CYP3A4.

Fig. 3. Distribution of lopinavir concentrations in different carriers of the rs4646437 genotype of the CYP3A4 gene.

ми особенностями его метаболизма, опосредованными активностью фермента CYP3A4. В нашем исследовании частота альтернативного T-аллеля rs4646437 гена CYP3A4 составила 27,78%. Показано, что распространенность T-аллеля широко варьирует в популяциях мира – от 83,1% в африканских популяциях до 10,8% в европейской популяциях (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4646437>).

По результатам собственных исследований не показано значимых ассоциаций между идентифицированными полиморфизмами rs4646437, rs71581995,

rs2485880681 гена CYP3A4 и вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию ингибиторами протеаз. Полиморфизм rs4646437 является одним из наиболее изученных полиморфизмов гена CYP3A4. Большинство работ указывают на снижение экспрессии гена CYP3A4 при наличии альтернативного TT-генотипа rs4646437 [16–18]. Именно T-аллель ассоциирован с пониженной транскрипционной активностью гена, что может уменьшать количество синтезируемого фермента, что в свою очередь приводит к увеличению системного воздействия лекарственных препаратов и повышению риска их токсичности [19]. Более того, у пациентов с генотипом TT наблюдается увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») лопинавира [20].

Таким образом, показана высокая вариабельность концентрации лопинавира у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией; у некоторых пациентов значения находятся за пределами рекомендованного терапевтического диапазона. У детей с субтерапевтическими концентрациями очень высока вероятность развития лекарственной неэффективности. Концентрации, выходящие за пределы терапевтического диапазона, указывают на необходимость коррекции дозы на основе терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации лечения. Не выявлено значимых ассоциаций между полиморфными вариантами rs4646437, rs71581995, rs2485880681 гена CYP3A4 и вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию ингибиторами протеазы.

Ограничения нашего исследования:

1. небольшой размер выборки;
2. отсутствие оценки мутаций вируса, способных вызывать устойчивость к лекарственным препаратам;
3. приверженность в исследовании оценивалась с помощью однократного определения концентрации препаратов в плазме крови, что подтверждает факт приема препарата, но не его регулярность;
4. не учитывалось время приема препарата;
5. отсутствие информации об этнической принадлежности детей, участвовавших в исследовании.

Литература

(п.п. 1–8; 10–14; 16–20 см. References)

9. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л. и др. Вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2022; 14(5): 51–9. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59>
15. Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Марьян А.Ю., Колесникова Л.И. ВИЧ и беременность: реалии XXI века. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(2): 10–17. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220202>

Reference

1. Zhao M., Ma J., Li M. et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(23): 12808. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>
2. Shastri B.S. SNPs in disease gene mapping, medicinal drug development and evolution. *J. Hum. Genet.* 2007; 52(11): 871–80. <https://doi.org/10.1007/s10038-007-0200-z>
3. Abdelazim A.A., Maged M., Abdelmaksoud A.I., Hassanein S.E. In-silico screening and analysis of missense SNPs in human CYP3A4/5 affecting drug-enzyme interactions of FDA-approved COVID-19 antiviral drugs. *Sci. Rep.* 2025; 15(1): 2153. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85595-x>
4. Sham H.L., Betebenner D.A., Herrin T. et al. Synthesis and antiviral activities of the major metabolites of the HIV protease inhibitor ABT-378 (Lopinavir) [published correction appears in *Bioorg Med Chem Lett.* 2004 May 17; 14(10): 2695]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001; 11(11): 1351–3. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(01\)00243-8](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00243-8)
5. Durant J., Clevenbergh P., Garraffo R. et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS.* 2000; 14(10): 1333–9. <https://doi.org/10.1097/00002030-200007070-00005>
6. He H.R., Sun J.Y., Ren X.D. et al. Effects of CYP3A4 polymorphisms on the plasma concentration of voriconazole. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34(4): 811–9. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2294-5>
7. Crommentuyn K.M., Kappelhoff B.S., Mulder J.W. et al. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60(4): 378–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x>
8. Habler K., Brügel M., Teupser D. et al. Simultaneous quantification of seven repurposed COVID-19 drugs remdesivir (plus metabolite GS-441524), chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir, ritonavir, favipiravir and azithromycin by a two-dimensional isotope dilution LC-MS/MS method in human serum. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021; 196: 113935. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113935>
9. Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L. et al. Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV. *Journal Infectology.* 2022; 14(5): 51–9. (In Russian) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59>
10. Berno G., Zaccarelli M., Gori C. et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC. Med. Genet.* 2014; 15(1): 76. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-76>
11. Waalewijn H., Turkova A., Rakhmanina N. et al. Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. *Ther. Drug. Monit.* 2019; 41(4): 431–43. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000637>
12. Cattaneo D., Gervasoni C. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral therapy: current progresses and future directions. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2024; 17(7): 579–87. <https://doi.org/10.1080/17512433.2024.2363847>
13. Petrova A., Vaniarkina A., Plotnikova Yu. et al. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(Supl. 3): A4. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.9>
14. Shugaeva S., Petrova A., Vaniarkina A., Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(Supl. 3): A143. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.329>
15. Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Marianian A.Yu., Kolesnikova L.I. HIV and pregnancy: realities of XXI century. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2022; 42(2): 10–7. (In Russian) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220202>
16. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013; 138(1): 103–41. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
17. Durand P., Debray D., Kolaci M. et al. Tacrolimus dose requirement in pediatric liver transplantation: influence of CYP3A5 gene polymorphism. *Pharmacogenomics.* 2013; 14(9): 1017–25. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.87>
18. Lamba V., Panetta J.C., Strom S., Schuetz E.G. Genetic predictors of interindividual variability in hepatic CYP3A4 expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 332(3): 1088–99. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160804>
19. Klein K., Thomas M., Winter S. et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 *in vitro* and *in vivo*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 91(6): 1044–52. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.336>
20. Arab-Alameddine M., Di Iulio J., Buclin T. et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 85(5): 485–94. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.271>

Сведения об авторах:

Самбялова Александра Юрьевна, мл. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: sambialova95@mail.ru

Баирова Татьяна Ананьевна, д-р мед. наук, зав. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: tbairova38@mail.ru

Елецкая Татьяна Леонидовна, аспирант, НЦ ПЗСРЧ, инфекционист ИОЦ СПИД, e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com

Бельских Алексей Владимирович, канд. хим. наук, инженер лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: alex590750@yandex.ru

Беляева Елена Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: belyeva_irk@mail.ru

Ершова Оксана Александровна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: oksana111088@mail.ru

Немчинова Надежда Владимировна, лаборант-исследователь лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: nemchinova.nad@gmail.com

Плотникова Юлия Кимовна, канд. мед. наук, главный врач ИОЦ СПИД, e-mail: aids@aids38.ru

Рычкова Любовь Владимировна, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор НЦ ПЗСРЧ, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru