

## Фармакогенетика в анестезиологии: на что стоит обратить внимание

О.А. Махарин, В.М. Женило, А.А. Бычков

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### Реферат

Индивидуальные фармакогенетические особенности пациентов в настоящее время активно изучаются в различных областях медицины, и анестезиология не является исключением. Цель данной статьи — объединить имеющиеся литературные данные о полиморфизмах, влияющих на течение периоперационного периода. В обзор включена информация, полученная из баз данных SCOPUS, MedLine, PharmGKB. Описано влияние полиморфизма цитохрома CYP2D6 на метаболизм трамадола, ондансетрона и кодеина;  $\mu$ -опиоидного рецептора OPRM1 на потребность в наркотических анальгетиках; рианодинового рецептора RYR1 и кальциевых каналов на вероятность возникновения злокачественной гипертермии, а также рассмотрены полиморфизмы генов, влияющие на развитие анафилактических реакций.

**Ключевые слова:** полиморфизм, CYP2D6, OPRM1, RYR1, периоперационный период, анафилаксия

- ✉ **Для корреспонденции:** Махарин Олег Андреевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону; e-mail: olegmaharin@yandex.ru
- ✉ **Для цитирования:** Махарин О.А., Женило В.М., Бычков А.А. Фармакогенетика в анестезиологии: на что стоит обратить внимание. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;2:63–72.

✉ **Поступила:** 21.11.2019

📅 **Принята к печати:** 02.06.2020

## Pharmacogenetics in anesthesia: what to look for. Review

O.A. Makharin, V.M. Genilo, A.A. Bichkov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

### Abstract

Individual pharmacogenetic features of patients are actively studied in various fields of medicine and anesthesia is no exception. The purpose of this article is to unite the available literature data of polymorphisms affecting the perioperative period. The review includes information obtained from SCOPUS, MedLine, PharmGKB. The effects of cytochrome CYP2D6 polymorphism on the metabolism of tramadol, ondansetron and codeine are described. Also the influence of  $\mu$ -opioid receptor OPRM1 polymorphism on the doses of narcotic analgesics and ryanodine receptor RYR1 and calcium channels on the probability of malignant hyperthermia are described, and also considered gene polymorphisms that affect the development of anaphylactic reactions

**Keywords:** gene polymorphism, CYP2D6, OPRM1, RYR1, perioperative period, anaphylaxis

- ✉ **For correspondence:** Oleg A. Makharin — Cand. Med. Sci., assistant of the department of anesthesia and reanimatology, FSBEI HE City State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; e-mail: olegmaharin@yandex.ru
- ✉ **For citation:** Makharin O.A., Genilo V.M., Bichkov A.A. Pharmacogenetics in anesthesia: what to look for. Review. Annals of Critical Care. 2020;2:63–72.
- ✉ **Received:** 21.11.2019
- 📅 **Accepted:** 02.06.2020

Побочные эффекты лекарственных веществ — проблема, с которой рано или поздно сталкивается врач любой специальности, и анестезиологи-реаниматологи не являются исключением. По данным литературы, в Великобритании 6 % всех госпитализаций и 2 % летальных исходов так или иначе связаны с побочными эффектами различных лекарственных средств (ЛС) [1]. В доступной нам литературе мы не встретили подобных данных по Российской Федерации.

Что мы подразумеваем под «побочным эффектом»? Побочный эффект ЛС — это нежелательные эффекты, проявляющиеся в рамках фармакологического действия ЛС, формирующиеся в ходе применения препарата в терапевтических дозах, исключая возможности передозировки [2]. Такое побочное действие может происходить при использовании любых препаратов лекарственного назначения. Частота их проявления доходит до 20 % случаев [3].

На сегодняшний день разработана классификация побочных эффектов (табл. 1):

Таблица 1. Классификация побочных эффектов		
Table 1. Classification of side effects		
Типы	Характеристика	Примеры
Тип А — дозозависимые, частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС	Дозозависимые, предсказуемые, схожие с известным эффектом фармакологического агента	Гипотензия в ответ на введение пропорофала
Тип В — дозозависимые, нечастые, непредсказуемые	Дозозависимые, непредсказуемые, не схожие с эффектами фармакологического агента	Анафилаксия, злокачественная гипертермия, длительное апноэ после введения суксаметония хлорида
Тип С — реакции, связанные с длительной терапией	Лекарственная зависимость, толерантность, синдром отмены, кумулятивные эффекты	Пропофоловый синдром
Тип Д — отсроченные реакции	Канцерогенность, мутагенность, тератогенность	—
Тип Е — связанные с отменой препарата	—	Эффект рикошета после отмены инфузии пропорофала
Тип Ф — неудачный опыт	Дозозависимый, необычный, может быть вызван лекарственным взаимодействием	Неэффективность оральных контрацептивов после применения сугаммадекса

Факторы, влияющие на частоту возникновения побочных эффектов:

- **Возраст.** Морфофункциональные возрастные особенности сердечно-сосудистой, печеночной и почечной систем существенно влияют на развитие побочных эффектов [4].
- **Полипругамзия.** Совместное назначение трех и более ЛС приводит к изменению фармакокинетики, а в некоторых случаях и фармакодинамики ЛС, в результате риск развития побочных эффектов существенно возрастает [5].
- **Пол.** Некоторые ЛС, такие как миорелаксанты и латекс, чаще вызывают анафилактические реакции у женщин. Эта особенность может быть связана с различиями в фармакокинетике препаратов, обусловленными весом, печеночным клиренсом и гормональным статусом пациентов [6].
- **Курение.** Анафилаксия на антибиотики чаще развивается у курильщиков и может быть обусловлена сенсibilизацией вследствие более высокой частоты заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями [7].
- **Атопия.** Аллергия на латекс и контрастные вещества чаще развивается у пациентов с атопией

ей в анамнезе, а также у пациентов с аллергией на фрукты, в особенности бананы, арахис и авокадо [8].

До 80 % побочных реакций связаны с **генетическими особенностями** пациентов, влияющими как на фармакодинамику, так и на фармакокинетику ЛС [9], в том числе и тех, которые используются в периоперационном периоде (табл. 2).

В данный обзор включена информация, полученная из SCOPUS, MedLine, Pharmgkb.org. Ключевыми словами поиска были «периоперационный период», «побочный эффект», «генетический полиморфизм», «фармакогенетика». Проанализировано 832 и включено в статью 54 источника литературы за период с 2004 по 2019 г. В работу включались обзорные и оригинальные статьи, посвященные побочным эффектам ЛС, используемых во время проведения анестезии и раннем послеоперационном периоде, включая аллергические реакции, развивающиеся из-за генетических особенностей пациентов.

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, чаще всего обусловлены так называемыми однонуклеотидными полиморфизмами, т. е. заменой одного нуклеотида на другой в последо-

Таблица 2. Генетические особенности, влияющие на течение анестезии

Table 2. Genetic peculiarities, influences of flow anesthesia

Генетические особенности	Эффекты	Лекарства
Бутирилхолинэстераза	Сниженная активность фермента, пролонгированный эффект	Суксаметония хлорид, мивакурия хлорид
Дефект кодировки рианодинового рецептора	Злокачественная гипертермия	Ингаляционные агенты, суксаметония хлорид
Полиморфизм CYP2D6	Медленные или быстрые метаболизаторы	Диазепам, кодеин, трамадол, ондансетрон, β-блокаторы
Полиморфизм OPRM1	Снижение аффинитета μ-опиоидного рецептора	Тримеперидин, фентанил, морфин

вательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Именно однонуклеотидные полиморфизмы в том или ином гене обуславливают вклад в индивидуальный фармакологический ответ [10]:

- высокую эффективность при применении ЛС;
- развитие неблагоприятных побочных реакций [11];
- резистентность (низкая эффективность или вообще отсутствие терапевтического эффекта) при применении ЛС.

Однонуклеотидные полиморфизмы могут изменять как фармакокинетику (полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, белки-транспортёры ЛС [Р-гликопротеин, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т. д.], принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения), так и фармакодинамику (полиморфизм генов, кодирующих молекулы-мишени ЛС [рецепторы, ферменты, ионные каналы и т. д.], белки, сопряженные с молекулами-мишенями ЛС [G-белки и т. д.]). При этом в зависимости от того, к каким последствиям для скорости и интенсивности биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или отсутствие носительства (wild type, или дикий генотип) однонуклеотидного полиморфизма, пациенты могут быть разделены на три группы [10]:

1. Экстенсивные метаболизаторы — лица с нормальной скоростью метаболизма определенных ЛС.
2. Медленные метаболизаторы — лица со сниженной скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозигот (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозигот (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «медленному» аллелю гена соответствующего фермента. У этих индивидуумов происходит синтез «дефектного» фермента либо вообще отсутствует синтез фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У этой категории лиц регистрируют высокие

значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита, что приводит к накоплению в организме в высоких концентрациях, появлению выраженных побочных эффектов, вплоть до интоксикации. В связи с этим для медленных метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС: доза должна быть меньшей, чем для активных метаболизаторов.

3. Сверхактивные или быстрые метаболизаторы — лица с повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента, а также дупликация (удвоение) или даже мультипликация (умножение) функционально «нормальных» аллелей (в которых нет никаких однонуклеотидных полиморфизмов), что характерно для CYP2D6 [12]. У этой категории лиц регистрируют низкие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита. Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза ЛС должна быть выше, чем для активных метаболизаторов. Методики детекции мультипликации функционально «нормальных» аллелей, пригодных для клинической практики, находятся в стадии разработки [13].

В анестезиологии интерес представляет полиморфизм цитохрома Р-450 семейства 2 подсемейства D члена 6 (CYP2D6), рианодинового рецептора 1 (RYR1), кальциевых каналов скелетных мышц CACNA1S, μ-опиоидного рецептора OPRM1 и ряда других генов.

**CYP2D6.** Данный цитохром принимает участие в метаболизме более 30 % ЛС. К субстратам CYP2D6 относятся трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, β-блокаторы, антигистаминные препараты, наркотические анальгетики. Применительно к анестезиологии следует учитывать

тот факт, что CYP2D6 участвует в метаболизме трамадола, кодеина, ондансетрона [14].

Относительно **трамадола** установлено (уровень доказательности 1B), что у пациентов с генотипом CYP2D6\*1/\*1 (гомозиготных носителей наиболее часто встречаемого аллеля) (NC\_000022.11:g.[=]) меньше вероятность развития побочных эффектов в сравнении с носителями других генотипов CYP2D6 [15]. Как известно, трамадол является пролекарством, которое под действием CYP2D6 превращается в О-дезметилтрамадол, у которого аффинность к  $\mu$ -опиоидному рецептору выше более чем в 200 раз по сравнению с трамадолом. У ультрабыстрых метаболизаторов (носители генотипов CYP2D6\*1/\*1xN (NC\_000022.11:g.dup[=]), CYP2D6\*2/\*2xN (NC\_000022.11:g.dup [42126611C>G; 42127941G>A])) скорость данной реакции может резко возрастать, что приводит к существенному повышению риска развития таких побочных эффектов, как угнетение дыхательного центра, кардиотоксичность и тошнота. Последним рекомендовано либо снижать дозу трамадола, либо заменять его другими лекарствами (ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные средства, морфин, но не оксикодон и не кодеин). У медленных метаболизаторов (гетеро- или гомозиготных носителей \*3 (NC\_000022.11:g.[42128242delT;42129042T>Y]), \*4 (NC\_000022.11:g.[42126611C>S;42126623G>S;42126624C>Y;42126627A>M;42126633C>S;42126635T>K;42126636G>R;42126660T>Y;42126663G>S;42127941G>R;42128945C>T;42129809T>Y;42129819G>K;42130692G>R]), \*5 (NC\_000022.11:g.[0]), \*6 (NC\_000022.11:g.[42126611C>S;42129084delA]), \*10 (NC\_000022.11:g.[42126611C>G;42130692G>A]) аллелей) отмечается недостаточная эффективность трамадола при назначении последнего в стандартных дозах. Таким пациентам требуется дополнительное назначение анальгетиков других групп [16].

**Кодеин**, как и трамадол, является пролекарством, которое под действием CYP2D6 превращается в морфин. В настоящее время установлено, что у ультрабыстрых метаболизаторов (носители генотипов CYP2D6\*1/\*1xN, CYP2D6\*2/\*2xN) скорость превращения кодеина в морфин значительно выше, чем у носителей CYP2D6\*1/\*1, в результате чего концентрация морфина в плазме у носителей генотипа CYP2D6\*1/\*1xN, CYP2D6\*2/\*2xN может резко повышаться и приводить к угнетению дыхательного центра, развитию тошноты и рвоты, нарастанию пареза кишечника и другим побочным эффектам [17]. Пациенты с нефункциональным аллелем \*6 в сочетании с другим нефункциональным аллелем (\*3, \*4, \*5, \*6, \*40 (NC\_000022.11:g.[42126611C>G; 42127941G>A;42128936\_42128937insGGGGCGAAAGGGGCGAAA;42129770G>A]), \*10, \*17, \*41 (NC\_000022.11:g.[42126611C>G;42127803C>T;42127941G>A])) могут иметь: 1) снижение метаболизма/клиренса кодеина; 2) снижение вероятности ответа на кодеин по сравнению с пациентами с \*1/\*1 генотипом. Пациентам, кото-

рые являются медленными метаболизаторами CYP2D6, следует избегать назначения кодеина из-за отсутствия эффекта последнего. Таким пациентам нужно назначать альтернативные анальгетики, такие как морфин или нестероидные противовоспалительные средства (уровень доказательности 1A) [18].

Пациенты с генотипом CYP2D6\*1/\*1, промежуточные (например, \*4/\*10) или медленные (например, \*4/\*4) метаболизаторы, с большей вероятностью имеют повышенный ответ на **ондансетрон** по сравнению с генотипами ультрабыстрых метаболизаторов CYP2D6 (например, \*1/\*1xN). Этот повышенный ответ приводит к снижению риска рвоты после химиотерапии или анестезии. Никаких существенных ассоциаций с тошнотой не наблюдалось. Носители генотипа CYP2D6\*1/\*1xN имеют более высокую вероятность снижения ответа на ондансетрон по сравнению с любой другой группой метаболизаторов (например, \*1/\*1; промежуточный — например, \*4/\*10, или «медленные» — например, \*4/\*4). Это снижение реакции приводит к более высокому риску рвоты после химиотерапии или анестезии. Никаких существенных ассоциаций с тошнотой не наблюдалось [19].

На сегодняшний день разработаны клинические рекомендации по назначению амитриптилина, наркотических анальгетиков (кодеин, морфин, трамадол), противорвотных ЛС (ондансетрон) с учетом полиморфизма CYP2D6 [20–21]. Применительно к РФ частота встречаемости носителей «медленных» аллелей у европеоидов колеблется в пределах 17 %, а «быстрых» — в пределах 3–4 % [23].

Если речь идет о фармакодинамике, то интерес представляют полиморфизмы **RyR1**, **SACNA1S** и **OPRM1**.

Полиморфизм **рианодиневого рецептора RyR1** и **кальциевых каналов скелетных мышц SACNA1S** — основная причина предрасположенности к злокачественной гипертермии, которая развивается после применения суксаметония хлорида и/или галогенсодержащих ингаляционных анестетиков. В настоящее время известно 48 однонуклеотидных мутаций рианодиневого рецептора RyR1 и 2 однонуклеотидные мутации кальциевых каналов скелетных мышц SACNA1S, которые могут приводить к развитию злокачественной гипертермии. Эти мутации, как правило, имеют аутосомно-доминантный тип наследования, таким образом, даже у гетерозиготных носителей есть риск возникновения злокачественной гипертермии. Данная мутация приводит к изменению структуры рецептора, в результате которой все триггерные агенты, связываясь с рецептором, переводят  $Ca^{2+}$ -канал в перманентно открытое состояние. При этом концентрация  $Ca^{2+}$  в саркоплазме начинает стремительно нарастать, несмотря на сохранность механизма его обратного захвата, что сопровождается развитием генерализованного неразрешающегося сокращения скелетной мускулатуры по типу кон-

трактуры и приводит к существенному увеличению потребления кислорода, гипертермии, массивному образованию CO<sub>2</sub>, развитию «механической» ишемии мышц и рабдомиолизу, ацидозу, декомпенсации кровообращения, развитию отека легких и отека мозга. Частота развития данного осложнения варьирует от 1 : 5000 до 1 : 50 000–100 000 анестезий. Наиболее

тяжелая — фульминантная (молниеносная) форма, встречается с частотой 1 : 25 000, летальность при ней без использования специфической терапии колеблется от 65 до 80 % [24, 25].

На сегодняшний день разработаны рекомендации по использованию ингаляционных анестетиков и деполаризирующих миорелаксантов (табл. 3) [26].

**Таблица 3.** Рекомендации по использованию ингаляционных анестетиков и деполаризирующих миорелаксантов в зависимости от полиморфизма рианодинового рецептора RYR1 и кальциевых каналов скелетных мышц CACNA1S

**Table 3.** Recommendations for the use of ingestion of anesthetic anesthetics and depolarizing myorelaxant dependence on polymorphism of RYR1 receptors and calcareous channel skeletal muscle CACNA1S

RYR1 и CACNA1S фенотип	Вероятность возникновения осложнений	Рекомендации по применению ингаляционных анестетиков и деполаризирующих миорелаксантов	Уровень доказательности
Предрасположенность к возникновению злокачественной гипертермии	Риск возникновения злокачественной гипертермии существенно выше, чем в основной популяции	Таким пациентам не следует применять ингаляционные анестетики и деполаризирующие миорелаксанты, за исключением экстраординарных ситуаций, при которых польза от применения данных препаратов превышает риск возникновения осложнения	Высокий
Лабораторно не подтвержденная восприимчивость	Имеется вероятность развития злокачественной гипертермии	Сбор анамнеза, клинические данные, семейный анамнез, дальнейшие генетические исследования и другие лабораторные данные должны выполняться для решения вопроса о применении галогенированных летучих анестетиков или деполаризирующих миорелаксантов	Высокий

Идентификация пациентов с генотипом, предрасполагающим к развитию злокачественной гипертермии, путем выполнения генетического анализа позволяет снизить частоту развития данного синдрома и осложнений, с ним связанных [26, 27]. В то же время отрицательный или неубедительный генетический тест не может рассматриваться как указание на нормальный фенотип, связанный с RYR1, и должен интерпретироваться в контексте клинических данных, семейного анамнеза и других лабораторных данных [26].

μ-Опиоидный рецептор OPRM1 — мишень для эндо- и экзогенных опиоидов. μ-Опиоидный рецептор относится к родопсиновому семейству рецепторов, связанных с G-белком. Он состоит из 7 трансмембранных доменов, 3 внеклеточных и 3 внутриклеточных петель, внеклеточного N-окончания и внутриклеточного C-окончания. Активация этого рецептора приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению тока через потенциалзависимые кальциевые каналы и гиперполяризации мембраны за счет открытия калиевых каналов, что, в свою очередь, приводит к замедлению высвобождения медиатора из пресинаптической щели, т. е. к замедлению передачи сигнала по ноцицептивному тракту. Ген μ-опиоидного рецептора находится в локусе 6q24–q25.3 шестой

хромосомы. Установлено более 100 однонуклеотидных полиморфизмов OPRM1 ([www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)). Наиболее изученной является замена аденина на гуанин в 118-й позиции ДНК-последовательности гена (NC\_000006.12:g.154039662A>G), которая приводит к замене аспарагина на аспарат в 40-й позиции аминокислотной последовательности и, как следствие, к изменению экстрацеллюлярной части рецептора [28]. Распространенность данного полиморфизма составляет у лиц азиатской популяции 27–48 %, у афроамериканцев — 2,2 %, у европейцев — 4–17 % (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Ряд исследователей показали, что у носителей варианта гена OPRM1 A118G снижается ответ на введение фентанила и альфентанила, пациенты с таким генотипом нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков во время операции и в раннем послеоперационном периоде [29–31]. В исследованиях, посвященных влиянию полиморфизма A118G на внутриклеточную передачу сигнала, показано, что наличие G-аллеля приводило к уменьшению образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) при воздействии на μ-опиоидный рецептор экзогенных опиоидов (морфин, метадон), однако при воздействии β-эндорфина образование цАМФ существенно не изменялось [32]. При

изучении соматосенсорной зоны коры головного мозга, полученной при аутопсии, было установлено, что наличие 118G-аллеля приводило к замедлению образования цАМФ под действием экзогенных опиоидов [33]. Полученные результаты указывают на то, что у носителей генотипов 118A/G и 118G/G снижение эффективности наркотических анальгетиков может быть опосредовано внутриклеточными механизмами. Также было показано, что у носителей генотипа 118G/G плотность  $\mu$ -опиоидных рецепторов меньше в миндалине, таламусе, перед-

ней центральной извилине в сравнении с носителями 118A/A-генотипа [34]. Таким образом, генотип *OPRM1* следует определять в том случае, если эффективность наркотических анальгетиков недостаточна при длительной терапии болевого синдрома последними.

Определенный интерес для анестезиолога может представлять изучение влияния генотипа на возникновение **аллергических реакций**.

Согласно классификации Дейла и Кумбса выделяют четыре типа аллергических реакций (табл. 4) [35]:

Таблица 4. Типы аллергических реакций			
Table 4. Types of allergic reactions			
Тип реакции	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинические проявления
I. Анафилактический (ГНТ)	IgE IgG4	Образование рецепторного комплекса IgE (G4)-АсК тучных клеток и базофилов → Взаимодействие эпитопа аллергена с рецепторным комплексом → Активация тучных клеток и базофилов → Высвобождение медиаторов воспаления и других биологически активных веществ	Анафилаксия, анафилактический шок, поллинозы
II. Цитотоксический (ГНТ)	IgM IgG	Выработка цитотоксических антител → Активация антителозависимого цитолиза	Лекарственная волчанка, аутоиммунная гемолитическая болезнь, аутоиммунная тромбоцитопения
III. Иммунокомплексный (ГНТ)	IgM IgG	Образование избытка иммунных комплексов → Отложение иммунных комплексов на базальных мембранах, эндотелии и в соединительнотканной строме → Активация антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности → Запуск иммунного воспаления	Сывороточная болезнь, системные заболевания соединительной ткани, феномен Артюса, «легкое фермера»
IV. Клеточно-опосредованный (ГЗТ)	T-лимфоциты	Сенсибилизация T-лимфоцитов → Активация макрофагов → Запуск иммунного воспаления	

ГЗТ — гиперчувствительная реакция замедленного типа; ГНТ — гиперчувствительная реакция немедленного типа.

Аллергические реакции в периоперационном периоде наиболее часто развиваются в ответ на введение миорелаксантов, гипнотиков (пропофол, этомидат, мидазолам и кетамин), бета-лактамных антибиотиков [36, 37] и, как правило, относятся к первому типу (IgE-опосредованному) аллергических реакций [38, 39].

На сегодняшний день накапливаются данные о влиянии полиморфизма гена *LGALS3* (NC\_000014.9:g.55145121A>T) на развитие аллергических реакций в ответ на введение пенициллинов (уровень доказательности 3) [40]. Данный ген ответствен за синтез белка галектина-3. Этот белок расположен на мембранах В-лимфоцитов и тучных клеток, обладает сродством к IgE и участвует в процессе дегрануляции тучной клетки. Было показано, что у европеоидов, гетеро- и гомозиготных носителей T-аллеля частота развития аллергических реакций в ответ на введение

пенициллинов была выше в сравнении с гомозиготными носителями A-аллеля [40]. Также активно изучается роль полиморфизмов генов интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10, ИЛ-18, фактора некроза опухолей (TNF), интерферонового рецептора IFNGR1, липоксигеназ LOX5, ALOX5AP, ALOX15, тромбоксансинтазы TBXAS1, простагландинового рецептора PTGDR и лейкотриенового рецептора CYSLTR1 в развитии аллергических реакций в ответ на введение ЛС, однако их клиническую значимость еще предстоит выяснить [41–46].

Кроме того, на сегодняшний день накапливаются данные о влиянии полиморфизма генов ангиотензиногена AGT Met235Thr, ангиотензинпревращающего фермента ACE Ins-Del и гена химазы CMA1- A1903G, а также их комбинации на предрасположенность к развитию анафилаксии. Было показано, что гомозиготные носители M-аллеля ангиотензиногена более предрасположены к развитию анафилактического шока, чем

гетеро- и гомозиготные носители Т-аллеля. У гомозиготных носителей М-аллеля уровень ангиотензина в плазме ниже на 20 %, чем у носителей Т-аллеля, в результате чего риск возникновения неуправляемой гипотензии при развитии анафилактической реакции у носителей ММ-генотипа выше, чем у носителей Т-аллеля. Относительно полиморфизма ангиотензинпревращающего фермента было показано, что у носителей генотипов II и ID (частота встречаемости у европеоидов колеблется от 50 до 80 %) активность ангиотензинпревращающего фермента и, как следствие, компенсаторные возможности стабилизации сосудистого тонуса при анафилаксии ниже в сравнении с носителями генотипа DD [47]. Химаза — фермент, располагающийся в везикулах тучных клеток и участвующий в превращении ангиотензина I в ангиотензин II. Она находится в секреторных гранулах, связана с ингибитором (гепарином), и считается, что она опосредует только местное образование антитромбина II. Было показано, что при анафилаксии уровень химазы в течение 1 ч повышается и остается повышенным в течение первых 8–24 ч. Исследования показывают, что химаза отвечает за 80 % циркулирующего ангиотензиногена II, который не изменяется под действием ингибиторов ангиотензиногенпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. На сегодняшний день доказана связь между повышением уровня IgE и генотипами GG и AG CMA 1-A1903G в сравнении с носителями AA-генотипа при atopическом дерматите [48]. Причина этого феномена не ясна и требует дальнейшего изучения. Помимо этого, гомозиготные носители G-аллеля химазы чаще выявляются среди кавказоидов, страдающих бронхиальной астмой и хроническим дерматитом. Таким образом, в настоящее время выявлено влияние полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы на развитие аллергических реакций, в том числе и анафилактического шока. Вероятнее всего, это связано с изменением баланса ангиотензина-2 и оксида азота, который контролирует микроциркуляцию. В то же время авторы подчеркивают, что для окончательных выводов требуется исследование на большей выборке пациентов [47].

## Обсуждение

Знания в области медицинской генетики существенно расширились за последнее время и все чаще находят применение в клинической практике. Установлено, что генетические полиморфизмы могут оказывать влияние на течение периоперационного периода. Использование генетических маркеров, вероятнее всего, в ближайшем будущем позволит выявлять предрасположенность конкретного пациента к развитию тех или иных осложнений на фоне применения фармакологического

препарата. Доказано, что генетический анализ может существенно повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и позволяет ее персонифицировать [15, 21, 22, 26]. На сегодняшний день есть примеры успешного внедрения фармакогенетического тестирования (выявления конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам) в клиническую практику и доказана их фармакоэкономическая эффективность в России [49, 50]. В то же время для того, чтобы фармакогенетическое тестирование включить в повседневную практику, необходимы алгоритмы применения ЛС в зависимости от результата тестирования (выбор ЛС и его режима дозирования), необходимо знать частоту встречаемости того или иного полиморфизма в регионе, а также должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности и экономическая рентабельность подобного подхода. Также необходимо определить, какой метод генетического анализа стоит использовать в каждом конкретном случае, так как любой из методов генетического анализа имеет свои плюсы и минусы. На сегодняшний день для поиска и идентификации полиморфизмов генов разработаны и применяются около сотни различных методов, основу многих из них составляют разновидности полимеразной цепной реакции [51], преимуществами данных методов являются, как правило, относительная простота и стоимость. В то же время секвенирование (общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот) позволяет выявлять точные молекулярные характеристики полиморфизма или мутации независимо от ее природы (замены нуклеотидов, делеции, дупликации, инсерции и др.) [52]. Решение этих вопросов позволит разработать тест-системы, выявляющие наиболее часто встречающиеся мутации в том или ином регионе страны, а также разработать алгоритм применения ЛС в зависимости от генотипа пациента.

На сегодняшний день данных, позволяющих рекомендовать генетические исследования для улучшения качества и безопасности периоперационного периода, недостаточно. Однако в том случае, если во время или после анестезии отмечались какие-либо побочные эффекты, вероятнее всего, имеет смысл провести в последующем дополнительное обследование с привлечением смежных специалистов (клинического фармаколога, медицинского генетика), а также дополнительные генетические анализы, которые позволят повысить качество и безопасность периоперационного периода не только у конкретного пациента, но и у его родственников. Вероятнее всего, применение подобных анализов будет оправданно у пациентов высокой группы риска.

## Выводы

Резюмируя вышеизложенное, мы пришли к следующим выводам.

1. Генетические исследования позволят повысить эффективность и безопасность фармакологических препаратов, в том числе применяемых в периоперационном периоде.
2. Для успешного внедрения генетических анализов в повседневную клиническую практику необходимы алгоритмы применения ЛС в зависимости от полученного результата генетического анализа.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Махарин О.А., Женило В.М., Бычков А.А. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

## ORCID авторов

Махарин О.А. — 0000-0002-1700-0993

Женило В.М. — 0000-0001-6114-8963

Бычков А.А. — 0000-0002-0587-6429

## Литература/References

- [1] Pirmohamed M., James S., Meakin S., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *British Medical Journal*. 2004; 329: 15–19. DOI: 10.1136/bmj.329.7456.15
- [2] World Health Organisation. International drug monitoring: role of national centres. Technical Report Series No. 498. Geneva: World Health Organisation. 1972: 1–25.
- [3] Holdcroft A. UK drug analysis prints and anaesthetic adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007; 16: 316–328. DOI: 10.1002/pds.1261
- [4] Petrovic M., Cammen T., Onder G. Adverse drug reactions in older people. *Drugs and Aging*. 2012; 29: 453–462. DOI: 10.2165/11631760-000000000-00000
- [5] Scott S., Thompson J. Adverse drug reactions. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2011; 12: 319–323.
- [6] Mertes P., Laxenaire M., Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology*. 2003; 99: 536–545. DOI: 10.1097/00000542-200309000-00007
- [7] Harper N.J., Dixon T., Dugué P., et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*. *Anaesthesia*. 2009; 64: 199–211. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05733.x
- [8] Kahn S.L., Podjasek J.O., Dimitropoulos V.A., Brown C.W. Natural rubber latex allergy. *Dis. Mon.* 2016; 62: 5–17. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.11.002
- [9] Behrooz A. Pharmacogenetics and anaesthetic drugs: Implications for perioperative practice. *Ann Med Surg (Lond)*. 2015; 4(4): 470–474. DOI: 10.1016/j.amsu.2015.11.001
- [10] Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. [Sychev D.A., Ramenskaia G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. *Klinicheskaja farmakogenetika*. Clinical Pharmacogenetics M.: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ)]
- [11] Кукес В.Г., Сычев Д.А., Аль-Ахмед Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций. *Вестн. Росздравнадзора*. 2011; 6: 59–63. [Kukes V.G., Sychev D.A., Al'-Akhmed Feisal, Dmitriev V.A. The influence of individual characteristics of patients on the risk of adverse drug reactions. *Vestn. Roszdravnadzora*. 2011; 6: 59–63. (In Russ)]
- [12] Кантемирова Б.И., Сычев Д.А., Стародубцев А.К. и др. Предварительные результаты популяционного исследования полиморфизма гена CYP2D6 у детей разных этнических групп, проживающих в Астраханском регионе. *Кубанский научный медицинский вестн.* 2012; 1: 63–67. [Kantemirova B.I., Sychev D.A., Starodubtsev A.K., et al. Preliminary results of a population study of CYP2D6 gene polymorphism in children of different ethnic groups living in the Astrakhan region. *Kuban scientific medical bulletin*. 2012; 1: 63–67. (In Russ)]
- [13] Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017; 19(1): 61–68. [Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adrijanova M.A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017; 19(1): 61–68. (In Russ)]
- [14] Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology*. 2011; 87(5–6): 274–285. DOI: 10.1159/000326085
- [15] Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte — An Update of Guidelines. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89(5): 662–673. DOI: 10.1038/clpt.2011.34
- [16] Kirchheiner J., Keulen J.T., Bauer S., et al. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008; 28(1): 78–83. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318160f827
- [17] Kelly L.E., Rieder M., van den Anker J., et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*. 2012; 129(5): 1343–1347. DOI: 10.1542/peds.2011-2538
- [18] Wu X., Yuan L., Zuo J., et al. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *European journal of clinical pharmacology*. 2014; 70(1): 57–63. DOI: 10.1007/s00228-013-1573-x
- [19] Stamer U.M., Lee E.H., Rauer N.I., et al. CYP2D6- and CYP3A-dependent enantioselective plasma concentrations of ondansetron in postanesthesia care. *Anesthesia and analgesia*. 2011; 113(1): 48–54. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31821d01bc

- [20] Hicks J.K., Sangkuhl K., Swen J.J., et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017; 102(1): 37–44. DOI: 10.1002/cpt.597
- [21] Crews K.R., Gaedigk A., Dunnenberger H.M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014; 95(4): 376–382. DOI: 10.1038/clpt.2013.254
- [22] Bell G.C., Caudle K.E., Whirl-Carrillo M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102(2): 213–218. DOI: 10.1002/cpt.598
- [23] Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В. и др. Полиморфизм генов CYP1A1 и CYP2D6 в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018; 22(2): 205–211. DOI: 10.18699/VJ18.348. [Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Churkina T.V., et al. Genetic polymorphism of CYP1A1 and CYP2D6 in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018; 22(2): 205–211. (In Russ)]
- [24] Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A., et al. Malignant hyperthermia: a review *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 93. DOI: 10.1186/s13023-015-0310-1
- [25] Ким Е.С., Горбачев В.И., Унжаков В.В. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению. *Acta biomedica scientifica*. 2017; Vol. 2, 5, Part 2. DOI: 10.12737/article\_5a3a0ef02e9901.72007754. [Kim E.S., Gorbachev V.I., Unzhakov V.V. Malignant hyperthermia: current approaches to prevention and treatment. *Acta biomedica scientifica*, 2017; Vol. 2, 5, Part 2. (In Russ)]
- [26] Gonsalves S.G., Dirksen R.T., Sangkuhl K., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for the use of potent volatile anesthetic agents and succinylcholine in the context of RYR1 or CACNA1S genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(6): 1338–1344. DOI: 10.1002/cpt.1319
- [27] Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Белкин А.А. и др. Perioperационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (клинические рекомендации ФАР России). *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8(2): 58–75. [Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Belkin A.A., et al. Perioperative management of patients with neuromuscular disease (project of FAR clinical guidelines). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; 8(2): 58–75. (In Russ)]
- [28] Huang P., Chen C., Mague S.D., et al. A common single nucleotide polymorphism A118G of the  $\mu$ -opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability. *Biochem. J*. 2012; 441(1): 379–386. DOI: 10.1042/BJ20111050
- [29] Ren Z.Y., Xu X.Q., Bao Y.P., et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2015; 18(2): 131–152.
- [30] Liao Q., Chen D.J., Zhang F., et al. Effect of CYP3A4\*18B polymorphisms and interactions with OPRM1 A118G on postoperative fentanyl requirements in patients undergoing radical gastrectomy. *Mol. Med. Rep*. 2013; 7(3): 901–908. DOI: 10.3892/mmr.2013.1270
- [31] Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма  $\mu$ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на течение тотальной внутривенной анестезии у пациенток гинекологического профиля// *Общая реаниматология*. 2015; 1: 53–64. [Zhenilo V.M., Makharin O.A. The influence of the A118G polymorphism of the  $\mu$ -opioid receptor gene (OPRM1) on the course of total intravenous anesthesia in gynecological patients. *General reanimatology*. 2015; 1: 53–64 (In Russ)].
- [32] Krosiak T., Laforge K.S., Gianotti R.J., et al. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human  $\mu$  opioid receptor. *J. Neurochem*. 2007; 103(1): 77–87. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04738.x
- [33] Oertel B.G., Doehring A., Roskam B., et al. Genetic-epigenetic interaction modulates m-opioid receptor regulation. *Hum. Mol. Genet*. 2012; 21(21): 4751–4760. DOI: 10.1093/hmg/dd5314
- [34] Ray R., Ruparel K., Newberg A., et al. Human Mu Opioid Receptor (OPRM1 A118G) polymorphism is associated with brain  $\mu$ -opioid receptor binding potential in smokers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (22): 9268–9273. DOI: 10.1073/pnas.1018699108
- [35] Garvey L.H. Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016; 22(45): 6814–6824. DOI: 10.2174/1381612822666161004125143
- [36] Iammatteo M., Keskin T., Jerschow E. Evaluation of periprocedural hypersensitivity reactions. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 2017; 119(4): 349–355. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.013
- [37] Munoz-Cano R., Picado C., Valero A., Bartra J. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2016; 26(2): 73–82. DOI: 10.18176/jiaci.0046
- [38] Schnyder B., Pichler W.J. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009; 84(3): 268–272. DOI: 10.4065/84.3.268
- [39] Cornejo-García J.A., Romano A., Guéant-Rodríguez R.M., et al. A non-synonymous polymorphism in galectin-3 lectin domain is associated with allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Pharmacogenomics J*. 2016; 16(1): 79–82. DOI: 10.1038/tpj.2015.24
- [40] Gueant-Rodríguez R.M., Romano A., Beri-Dexheimer M., et al. Gene-gene interactions of IL13 and IL4RA variants in immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006; 16(10): 713–719. DOI: 10.1097/01.fpc.0000230409.00276.44
- [41] Qiao H.L., Yang J., Zhang Y.W. Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4R $\alpha$  in patients with penicillins allergy. *Allergy*. 2005; 60(8): 1053–1059. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00816.x
- [42] Yang J., Qiao H.L., Dong Z.M. Polymorphisms of IL-13 and IL-4–IL-13-SNPs in patients with penicillin allergies. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005; 61(11): 803–809. DOI: 10.1007/s00228-005-0047-1
- [43] Ming L., Wen Q., Qiao H.L., et al. Interleukin-18 and IL18–607A/C and –137G/C gene polymorphisms in patients with penicillin allergy. *Journal of International Medical Research*. 2011; 39(2): 388–398. DOI: 10.1177/147323001103900206

- [44] *Oussalah A., Mayorga C., Blanca M., et al.* Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy*. 2016; 71(4): 443–462. DOI: 10.1111/all.12821
- [45] *Bursztejn A.C., Romano A., Gueant-Rodriguez R.M., et al.* Allergy to betalactams and nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) gene polymorphisms. *Allergy*. 2013; 68(8): 1076–1080. DOI: 10.1111/all.12196
- [46] *Varney V.A., Nicholas A., Warner A.* IgE-Mediated Systemic Anaphylaxis And Its Association With Gene Polymorphisms Of ACE, Angiotensinogen And Chymase. *J Asthma Allergy*. 2019; 12: 343–361. DOI: 10.2147/JAA.S213016
- [47] *Iwanaga T., McEuen I.A., Walls A.F., et al.* Polymorphism of the Mast Cell Chymase Gene (CMA1) Promoter Region: Lack of Association With Asthma but Association With Serum Total Immunoglobulin E Levels in Adult Atopic Dermatitis *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(7): 1037–1042. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02000.x
- [48] *Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др.* Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях. *Тихоокеанский мед. журн.* 2015; 1: 60–62. [*Gavrisiuk E.V., Sychev D.A., Kazakov R.E., et al.* Experience in the use of pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing in polyclinic conditions. *Pacific medical journal*. 2015; 1: 60–62. (In Russ)]
- [49] *Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А. и др.* Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике. *Медицинская генетика*. 2013; 1: 36–39. DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2013-1-36-39. [*Gerasimova K.V., Avksent'eva M.V., Sychev D.A., et al.* Clinical and economic analysis of the use of pharmacogenetic testing for personalized dosing of indirect anticoagulant warfarin in clinical practice. *Medical genetics*. 2013; 1: 36–39. (In Russ)].
- [50] *Костюк С.А., Коломиец Н.Д., Руденкова Т.В., Полуян О.С.* Теоретические и прикладные вопросы применения методов анализа нуклеиновых кислот. Минск: БелМАПО, 2014. [*Kostyuk S.A., Kolomiets N.D., Rudenkova T.V., Poluyan O.S.* Theoretical and applied issues of application of nucleic acid analysis methods. Minsk: BelMAPO, 2014. (In Russ)]
- [51] *Шкурят Т.П., Шестопалов А.А., Машкина Е.В. и др.* Геномные технологии в медицине: учеб. пособие. Ростов-на-Дону, 2011. [*Shkurat T.P., Shestopalov A.A., Mashkina E.V., et al.* Genomic technologies in medicine: studies. benefit. Rostov-on-don, 2011. (In Russ)]