

biotic Therapy on IVF Outcome – A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics. 2022;12:2250. DOI: 10.3390/diagnostics12092250

10. Li Y., Xu Y., Yu S., Lin S., Chen W., Lian R., Diao L., Sun H., Ding L., Zeng Y. Chronic endometritis impairs embryo implantation in patients with repeated implantation failure: A retrospective study. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2022;61:984–988. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.01.034

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИБИОТИКОВ**

***И.В. Василевский***

Белорусский государственный медицинский университет,  
Минск, Беларусь

**Цель.** Проанализировать научные материалы о генетических подходах к изучению нежелательных явлений, связанных с применением антибиотиков.

**Материалы и методы.** Используются современные литературные данные по изучаемому вопросу.

**Результаты и обсуждение.** Нежелательные явления, связанные с приемом антибиотиков, часто встречаются как у взрослых, так и у детей, и знание факторов, способствующих развитию нежелательных явлений, связанных с приемом антибиотиков, имеет важное значение для ограничения их возникновения и тяжести. Генетика может обуславливать развитие побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков, а скрининг пациентов с предполагаемыми или доказанными специфическими генетическими мутациями может уменьшить побочные эффекты, связанные с приемом лекарств. В практической работе врачей актуальной является информация о том, какие генетические вариации могут влиять на риск побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков, и какие практические выводы необходимо сделать, чтобы минимизировать нежелательные явления, связанные с применением антибиотиков [1]. Персонализация дозировок препаратов в соответствии с особенностями заболевания пациента, его возрастом и зрелостью может снизить риск развития нежелательных явлений [2].

Недавние исследования показали, что мутация генов, кодирующих ферменты и транспортеры, метаболизирующие лекарства, генетические варианты некоторых компонентов иммунной системы или мутации митохондриальных генов потенциально связаны со значительными изменениями распределения лекарств [3,4]. Это может привести к изменениям в клиренсе

препарата, снижению эффективности или накопления препарата и увеличению риска побочных эффектов. Более того, в некоторых случаях образуются токсичные метаболиты. Наконец, некоторые генетические мутации связаны с аномальным иммунным ответом, приводящим к специфическому повреждению тканей. Для нескольких препаратов окончательно установлена связь между четко определенными генетическими мутациями и увеличением риска нежелательных явлений. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC), опубликовал руководство по лекарственным средствам на основе генотипа, чтобы помочь клиницистам понять, как доступные результаты генетических тестов могут быть использованы для оптимизации лекарственной терапии у отдельных пациентов в соответствии с характеристиками и частотой генетического полиморфизма в конкретных популяциях. Однако, применительно к антибиотикам, окончательные выводы были сделаны только для очень небольшого числа молекул [5].

В настоящее время для многих противомикробных препаратов риск генетически связанных нежелательных явлений находится в стадии изучения. Только в отношении аминогликозидов (АГ) имеется достаточно данных, позволяющих предположить необходимость проведения предтерапевтического скринингового анализа. Основным механизмом действия АГ является ингибирование синтеза бактериального белка. Они связываются с аминоацильным участком 16S рибосомальной РНК в субъединице 30S рибосомы, способствуют неправильному чтению бактериального генетического кода и ингибируют транслोकацию. Это приводит к ошибочному синтезу белка, который повреждает мембрану бактериальной клетки и приводит к гибели инфекционного агента [6]. Наиболее важным фактором риска развития глухоты, связанной с АГ, у пациентов, получающих даже рекомендованные дозы АГ, является генетическая предрасположенность. Большую роль в этом отношении играют мутации в митохондриальном гене *RNR1* (*MT-RNR1*). В частности, пациентам, у которых уже диагностирован носитель вариантов *MT-RNR1*, рекомендуется избегать применения АГ, за исключением случаев, когда повышенный риск постоянной потери слуха перевешивается риском заражения без безопасных или эффективных альтернативных методов лечения. К сожалению, систематическое тестирование наиболее важных предрасполагающих мутаций в клинической практике остается затруднительным. Антибиотикотерапия под фармакогеномным контролем ограничена длительным временем, которое обычно требуется для проведения генотипирования [1].

Имеются важные в практическом отношении данные о том, что лекарственное средство из группы бета-лактамов – амоксициллин-клавулановая кислота (АК), как правило, безопасен и хорошо переносится, с легкими и

умеренными преходящими нежелательными явлениями, которые в основном связаны с его влиянием на микробиоту кишечника. Единственным серьезным нежелательным явлением, о котором сообщается, является идиосинкразическое лекарственное повреждение печени (ЛПП), которое может развиваться через 2–45 дней после начала терапии [7]. Компонент клавулановой кислоты считается истинной причиной ЛПП, поскольку частота поражения печени у пациентов, получающих только амоксициллин, значительно ниже [8]. Поражение печени может быть гепатоцеллюлярным, холестатическим или смешанным, при этом гепатоцеллюлярное повреждение преобладает у детей, а смешанное повреждение преобладает у пожилых пациентов. Что касается патогенеза гепатотоксичности, то считается, что в большинстве случаев он зависит от генетических вариаций, которые приводят к иммунологической реакции. Этот вывод подтверждается данными, свидетельствующими о том, что развитие поражения печени может сопровождаться другими проявлениями иммуноопосредованного повреждения, такими как сыпь или эозинофилия. Более того, признаки гепатотоксичности могут рецидивировать через короткое время после повторного применения препарата. Наконец, большинство пациентов являются носителями специфических аллелей HLA. Генетические исследования показали, что гепатотоксичность АК связана со многими локусами главного комплекса гистосовместимости, причем наиболее сильный эффект наблюдается для DRB1\*15:01-DQB1\*06:02 [9]. Независимая ассоциация HLA класса I также была установлена с HLA-A\*02:01 и HLA-B\*15:18. Было обнаружено, что у субъектов с этими генетическими вариантами вероятность развития гепатотоксичности примерно в три раза выше при лечении АК, чем у пациентов без лечения [10]. Практически считается, что взаимодействие АК с этими генетическими вариантами приводит к образованию иммуногенного комплекса, распознаваемого иммунной системой и вызывающего иммунную реакцию, вызывая тем самым гепатотоксичность.

Выводы. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы окончательно подтвердить, какие генетические вариации ответственны за повышенный риск четко определенных нежелательных явлений, связанных с применением антибиотиков.

### **Библиографический список**

1. Principi N. et al. Variations and Antibiotic-Related Adverse Events. Pharmaceuticals (Basel). 2024 Mar; 17(3): 331.
2. Matalová P. et al. Specific features of pharmacokinetics in children. Drug Metab. Rev. 2016;48:70–79.

3. Daly A.K. Relevance of Pharmacogenomics to the Safe Use of Antimicrobials. *Antibiotics*. 2023;12:425.
4. Principi N. et al. Impact of Pharmacogenomics in Clinical Practice. *Pharmaceuticals*. 2023;16:1596.
5. Relling M.V. et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 years later. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;107:171–175.
6. Krause K.M. et al. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016;6:a027029.
7. Leitner J.M. et al. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection*. 2010;38:3–11.
8. Robles M. et al. Antibiotic-induced liver toxicity: Mechanisms, clinical features and causality assessment. *Curr. Drug Saf.* 2010;5:212–222.
9. Lucena M.I. et al. Susceptibility to Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury Is Influenced by Multiple HLA Class I and II Alleles. *Gastroenterology*. 2011;141:338–347.
10. Nicoletti P. et al. Identification of Reduced ERAP2 Expression and a Novel HLA Allele as Components of a Risk Score for Susceptibility to Liver Injury Due to Amoxicillin-Clavulanate. *Gastroenterology*. 2023;164:454–466.

**РОО «Профессиональная медицинская  
Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга»**

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**

**Правительство Санкт-Петербурга**

**СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический  
специализированный центр высоких медицинских технологий»**

**СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»**

**РАЦИОНАЛЬНАЯ  
ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
«ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ»**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ**

**XIX Международного научного конгресса  
«Рациональная фармакотерапия»**

*Санкт-Петербург*

*17–19 октября 2024 года*

*Под общей редакцией  
А.К. ХАДЖИДИСА*

**ИЗДАТЕЛЬСТВО  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
ЭКОНОМИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
2024**