

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-364>

УДК 577.2



ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ С АРОМАТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ У ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ

Е.Д. Спектор[✉], В.С. Юдин, А.А. Мамчур, А.М. Румянцева, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, Е.А. Снигирь, А.А. Кескинов, С.М. Юдин, Д.А. Каштанова

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Введение. Применение антиконвульсантов с ароматической структурой (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, фенитоин) сопряжено с риском развития тяжелых реакций гиперчувствительности, которые отчасти зависят от генотипов *HLA-B* и *HLA-A* (для карбамазепина/окскарбазепина). Метаболизм фенитоина и фосфенитоина осуществляется с участием *CYP2C9*, и при генетически обусловленной замедленной трансформации препарата увеличивается вероятность развития нежелательных явлений. Учет генотипа *CYP2C9* позволяет персонализировать дозирование препарата и улучшить переносимость лечения.

Цель. Оценка распространенности основных фармакогенетических вариантов, ассоциированных с ответом на антиконвульсанты с ароматической структурой, с географической стратификацией и выделением популяций риска, в которых потенциально оправдана фармакогенетическая оценка при назначении препаратов данного класса.

Материалы и методы. Исследование выполнено на образцах из выборки базы данных популяционных частот (GDB) ЦСП ФМБА России ($n = 120\,979$, охват — 82 субъекта РФ). Проведено полногеномное секвенирование образцов ДНК с дальнейшим анализом распространенности носительства *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01* и различных аллельных вариантов *CYP2C9* с расчетом индекса ферментной активности. Данные показатели сопоставлены в различных регионах РФ с выделением биогеографических групп риска.

Результаты. Вариант *HLA-B*15:02* имеет распространенность менее 1% во всех регионах РФ. В республиках Бурятия и Тыва наблюдается относительно высокая частота носительства *HLA-B*15:11* (1,3%, $p = 7,7 \times 10^{-5}$, и 3,46%, $p = 2,4 \times 10^{-3}$, соответственно, при популяционной 0,11%), в Пермском крае и республиках Калмыкия, Бурятия, Тыва, Саха — *HLA-A*31:01* (8,48%, $p = 0,042$; 8,79%, $p = 0,044$, 10,3%; $p = 3,4 \times 10^{-10}$; 20,44%, $p = 3,4 \times 10^{-10}$; 28,74%, $p = 5,4 \times 10^{-122}$, при популяционной 5,06%). В республиках Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария выше распространенность замедленного метаболизма фенитоина/фосфенитоина (46,4%, $p = 5,6 \times 10^{-36}$; 44,69%, $p = 1,7 \times 10^{-13}$; 43,83%, $p = 1,9 \times 10^{-16}$) за счет высокой распространенности *CYP2C9*3*. Республики Татарстан, Марий Эл, Чувашия также характеризуются высокой встречаемостью носителей аллелей замедленного метаболизма этих препаратов (37,06%, $p = 0,028$; 37,99%, $p = 0,031$; 41,2%, $p = 5,3 \times 10^{-10}$), но за счет наличия в генетической структуре повсеместно редкой аллели *CYP2C9*29*.

Выводы. Полученные результаты позволяют сформулировать регион-специфические рекомендации по персонализации лечения антиконвульсантами с ароматической структурой. Для жителей Якутии, Тывы, Бурятии, Калмыкии, Пермского края оправдано тестирование носительства *HLA-A*31:01*, для жителей Тывы и Бурятии — дополнительно носительства *HLA-B*15:11* перед назначением карбамазепина и окскарбазепина. Генотипирование *CYP2C9* перед началом терапии фенитоином особенно важно для населения республик Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Татарстан, Марий Эл, Чувашия, но в целом может быть рекомендовано всем жителям России ввиду высокой распространенности аллелей, ассоциированных со сниженной и отсутствующей ферментной активностью.

Ключевые слова: антиконвульсанты; карбамазепин; ламотриджин; фенитоин; фармакогенетика; HLA-типирование; *CYP2C9*; персонализированная медицина; синдром Стивенса – Джонсона

Для цитирования: Спектор Е.Д., Юдин В.С., Мамчур А.А., Румянцева А.М., Иванов М.В., Митрофанов С.И., Снигирь Е.А., Кескинов А.А., Юдин С.М., Каштанова Д.А. Фармакогенетические факторы, определяющие метаболизм и безопасность антиконвульсантов с ароматической структурой у жителей России. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):51–60. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-364>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало заключения биоэтического комитета, поскольку не предполагало непосредственного взаимодействия с участниками и проводилось на основе вторичного анализа деперсонифицированных данных. Для создания базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Потенциальный конфликт интересов: С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций», А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Спектор Екатерина Дмитриевна espektor@cspfmba.ru

Статья поступила: 05.08.2024 **После доработки:** 25.09.2025 **Принята к публикации:** 22.10.2025 **Online first:** 20.11.2025

PHARMACOGENETIC FACTORS DETERMINING THE METABOLISM AND SAFETY OF AROMATIC ANTICONVULSANTS IN THE RESIDENTS OF RUSSIA

Ekaterina D. Spektor[✉], Vladimir S. Yudin, Aleksandra A. Mamchur, Antonina M. Rummyantseva, Mikhail V. Ivanov, Sergey I. Mitrofanov, Ekaterina A. Snigir, Anton A. Keskinov, Sergey M. Yudin, Daria A. Kashtanova

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

© Е.Д. Спектор, В.С. Юдин, А.А. Мамчур, А.М. Румянцева, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, Е.А. Снигирь, А.А. Кескинов, С.М. Юдин, Д.А. Каштанова, 2025

Introduction. The use of aromatic anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, and phenytoin) is associated with the risk of severe hypersensitivity reactions, which are partly dependent on *HLA-B* and *HLA-A* genotypes (for carbamazepine/oxcarbazepine). Phenytoin and fosphenytoin are metabolized by *CYP2C9*; therefore, in the setting of genetically determined impaired drug tolerability, the likelihood of adverse events increases. Consideration of the *CYP2C9* genotype is important for developing personalized drug dosing schemes and improving treatment outcomes.

Objective. Assessment of the prevalence of major pharmacogenetic variants associated with response to aromatic anticonvulsants, with geographic stratification and identification of at-risk populations warranting preemptive genotyping prior to treatment initiation.

Materials and methods. The study was performed using samples from the Population Frequency Database (GDB) of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA) of Russia ($n = 120,979$, covering 82 RF subjects). Whole-genome sequencing of DNA samples was conducted followed by an analysis of the carrier frequency of *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01*, and various allelic variants of *CYP2C9* with calculation of the enzyme activity score. These metrics were compared across different Russian regions, identifying high-risk biogeographic groups.

Results. The *HLA-B*15:02* variant showed a prevalence of less than 1% in all regions of the Russian Federation. A relatively high carrier frequency of *HLA-B*15:11* was observed in the Republics of Buryatia and Tyva (1.3%, $p = 7.7 \times 10^{-5}$ and 3.46%, $p = 2.4 \times 10^{-3}$, respectively, compared to a population frequency of 0.11%). The elevated frequencies of *HLA-A*31:01* were detected in Perm Krai and the Republics of Kalmykia, Buryatia, Tyva, and Sakha (Yakutia) (8.48%, $p = 0.042$; 8.79%, $p = 0.044$; 10.3%, $p = 3.4 \times 10^{-10}$; 20.44%, $p = 3.4 \times 10^{-10}$; 28.74%, $p = 5.4 \times 10^{-122}$, respectively, compared to a population frequency of 5.06%). The Republics of Dagestan, Ingushetia, and Kabardino-Balkaria showed a higher prevalence of impaired metabolism phenotype for phenytoin/phosphenytoin (46.4%, $p = 5.6 \times 10^{-36}$; 44.69%, $p = 1.7 \times 10^{-13}$; 43.83%, $p = 1.9 \times 10^{-16}$), primarily due to a high frequency of the *CYP2C9*3* allele. The Republics of Tatarstan, Mari El, and Chuvashia were also characterized by a high incidence of alleles associated with impaired metabolism of these drugs (37.06%, $p = 0.028$; 37.99%, $p = 0.031$; 41.2%, $p = 5.3 \times 10^{-10}$), attributable to the presence of the generally rare *CYP2C9*29* allele in their genetic structure.

Conclusions. The results obtained enable the formulation of region-specific recommendations for personalizing treatment with aromatic anticonvulsants. For residents of Sakha (Yakutia), Tyva, Buryatia, Kalmykia, and Perm Krai, testing for *HLA-A*31:01* carriage is justified. For residents of Tyva and Buryatia, additional testing for *HLA-B*15:11* carriage is warranted prior to the prescription of carbamazepine and oxcarbazepine. Before initiating phenytoin therapy, *CYP2C9* genotyping is particularly important for the populations of Dagestan, Ingushetia, Kabardino-Balkaria, Tatarstan, Mari El, and Chuvashia. However, this genotyping can be recommended for the entire population of Russia due to the high prevalence of alleles associated with reduced and absent enzyme activity.

Keywords: anticonvulsants; carbamazepine; lamotrigine; phenytoin; pharmacogenetics; HLA typing; *CYP2C9*; personalized medicine; Stevens–Johnson syndrome

For citation: Spektor E.D., Yudin V.S., Mamchur A.A., Rumyantseva A.M., Ivanov M.V., Mitrofanov S.I., Snigir E.A., Keskinov A.A., Yudin S.M., Kashtanova D.A. Pharmacogenetic factors determining the metabolism and safety of aromatic anticonvulsants in the residents of Russia. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):51–60. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-364>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study did not require an approval of a bioethics committee, as not involving direct interaction with participants and using secondary analysis of anonymized data. For the creation of the Population Frequency Database (GDB) by the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the FMBA, voluntary informed consent for participation was obtained from all donors. The primary study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Potential conflict of interest: Sergey M. Yudin is a member of the Editorial Board of *Extreme Medicine*. Anton A. Keskinov is the scientific editor of *Extreme Medicine*. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Ekaterina D. Spektor espektor@cspfmba.ru

Received: 5 Aug. 2024 **Revised:** 25 Sep. 2025 **Accepted:** 22 Oct. 2025 **Online first:** 20 Nov. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Противоэпилептические препараты (ПЭП), или антиконвульсанты, являются широко используемой в неврологической и психиатрической практике группой лекарственных препаратов, применяющихся не только для контроля эпилептических приступов, но и при лечении мигрени¹, кластерной головной боли², нейропатической боли³, для коррекции психотических и поведенческих расстройств при когнитивных расстройствах у пожилых людей⁴, а также в качестве стабилизаторов настроения и анксиолитических средств [1]. К препаратам, имеющим наиболее изученные фармакогенетические аспекты безопасности применения, относятся карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, фенитоин. Их объединяет наличие

бензольного кольца в химической структуре, в силу чего в англоязычной литературе их называют «ароматическими антиконвульсантами» [2]. Применение этой группы препаратов сопряжено с низким, но серьезным с клинической точки зрения риском развития реакций гиперчувствительности, в числе которых эпидермолитическая лекарственная реакция (ЭЛР) (синдром Стивенса – Джонсона (ССД)), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), системная лекарственная реакция с полиорганным поражением (англ. DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

ССД и ТЭН — острые тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся обширными поражениями кожи и слизистых оболочек, которые в настоящее время рассматриваются не как отдельные заболевания, а как различные стадии одного патологического

¹ Мигрень. Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов. Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ); 2020.

² Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. Департамент здравоохранения города Москвы; 2017.

³ Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российское общество по изучению боли; 2018.

⁴ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Российское общество психиатров; 2020.

процесса [3, 4]. Заболеваемость ССД составляет 2,5–9,2 чел/млн/год с летальностью 4,1–16,9%; ТЭН — 0,94–1,9 чел/млн/год с летальностью 14,8–29,9% [4]. Для DRESS-синдрома характерны распространенная (>50% площади тела) экзантематозная сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, эозинофилия и поражение внутренних органов [5]. Точная заболеваемость DRESS неизвестна, и для популяции лиц, получающих фармакотерапию, оценивается в 1 случай на 10 000 экспозиций, летальность по разным оценкам составляет от 3,8 до 10–20% [6, 7]. Ламотриджин входит в пятерку лекарственных средств с наиболее сильной ассоциацией с летальными исходами при развитии синдрома DRESS [8]. Кроме того, он занимает второе место среди препаратов, наиболее часто провоцирующих развитие этого синдрома [1].

Генетическая предрасположенность играет большую роль в вероятности реализации вышеназванных аллергических реакций и связана с носительством определенных аллелей человеческих лейкоцитарных антигенов А и В (англ. *HLA-A*, *HLA-B*, Human Leukocyte Antigens), которые входят в состав большого кластера генов, называемого главным комплексом гистосовместимости. Высокий уровень доказательности установлен для ассоциации развития ЭЛП/DRESS при приеме фенитоина, ламотриджина, карбамазепина и окскарбазепина с носительством *HLA-B*15:02* (1A) [9, 10], а также для связи карбамазепин-индуцированных ЭЛП/DRESS с носительством *HLA-A*31:01* (1A), *HLA-B*15:11* (1A) и *HLA-B*40:01* (2A) [10, 11].

В настоящее время существуют два источника фармакогенетических рекомендаций для принятия решений о назначении ПЭП с ароматической структурой: рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (англ. CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) [9, 11] и рекомендации Датской рабочей группы по фармакогенетике (англ. DPWG, Dutch Pharmacogenetics Working Group) [10]. Согласно CPIC у «наивных» в отношении карбамазепина, окскарбазепина или фенитоина пациентов — носителей аллели *HLA-B*15:02* следует избегать назначения данных препаратов; в случае применения пациентом целевого препарата на протяжении трех месяцев и более без развития кожных реакций терапия может быть продолжена независимо от генотипа *HLA-B*, поскольку индуцированные ЭЛП развиваются, как правило, в течение первых 4–28 дней лечения [9, 11]. Аналогичный алгоритм принятия решений рекомендован для назначения карбамазепина при носительстве *HLA-A*31:01*: избегать назначения носителям аллели, за исключением ситуаций, когда карбамазепин применяется в течение трех месяцев и более [11].

DPWG регулирует более широкий перечень ситуаций, и при носительстве *HLA-B*15:02* не рекомендуется прием ламотриджина, тогда как прием карбамазепина не рекомендуется при носительстве упомянутых в CPIC *HLA-B*15:02* и *HLA-A*31:01*, а также *HLA-B*15:11* [10].

Фенитоин и его более редко используемый предшественник фосфенитоин имеют достаточно узкое терапевтическое окно. Профиль его переносимости, помимо обсужденных выше аллергических реакций,

отличает достаточно широкий спектр нежелательных явлений, в числе которых токсические эффекты в отношении центральной нервной системы, тошнота, рвота, гиперплазия десен, остеомаляция, угнетение кровотока, когнитивные нарушения [9]. Риск их развития во многом зависит от скорости биотрансформации препарата, которая осуществляется изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Существует множество аллельных вариантов гена *CYP2C9*, каждый из которых определяет прогнозируемую активность кодируемого фермента. Для описания влияния на ферментную активность отдельной аллели (гаплотипа) используется система оценки Activity Score (AS), согласно которой выделяют гаплотипы с нормальной (AS = 1), сниженной (AS = 0,5) и практически отсутствующей (AS = 0) активностью. Аннотация аллелей приведена в базе PharmGKB [12]. Наиболее распространенными вариантами являются *CYP2C9*1* (AS = 1), *CYP2C9*2* (AS = 0,5) и *CYP2C9*3* (AS = 0). Клинически значимый фенотип метаболизма определяется на основе диплоидного генотипа пациента, то есть по сумме показателей AS двух унаследованных аллелей. В соответствии с международными рекомендациями суммарный показатель позволяет классифицировать тип метаболизма на следующие фенотипические группы: нормальный (AS = 2), промежуточный ($1 \leq AS < 2$) и медленный (AS < 1). В рекомендациях CPIC регламентируется режим поддерживающего дозирования препарата в зависимости от типа метаболизма: при промежуточном типе с AS = 1 показано сокращение стандартной поддерживающей дозы на 25%, при медленном типе — на 50% при неизменном нагрузочном режиме дозирования [9].

Таким образом, учет фармакогенетических особенностей пациентов при назначении ПЭП с ароматической структурой позволяет осуществлять контроль рисков серьезных нежелательных явлений, развивающихся по механизму гиперчувствительности, а также прогнозировать скорость метаболизма отдельных препаратов и на основании этой информации подбирать режим дозирования, улучшая прогноз переносимости лечения.

Цель исследования — оценка распространенности основных фармакогенетических вариантов, ассоциированных с ответом на ПЭП с ароматической структурой, с географической стратификацией и выделением популяций риска, в которых потенциально оправдана фармакогенетическая оценка при назначении препаратов данного класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России⁵. Объем выборки составил 120 979 человек (58 339 (48,2%) мужчин, средний возраст $50,1 \pm 14,1$ года ($M \pm \sigma$) из 82 субъектов Российской Федерации). В анализе регионального распределения частот аллельных вариантов объединены участники из г. Москвы и Московской области, г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, г. Севастополя и Республики

⁵ База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 3.10.2024.

Крым. Условия набора участников GDB описаны в одной из ранее опубликованных работ [13]. Для сравнительного анализа отобраны регионы, объем наблюдений в которых составляет 250 человек и более.

Выделение и секвенирование ДНК

Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови проведено с помощью набора для выделения высокомолекулярной ДНК с магнитными частицами MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированных станций. Пробоподготовку полногеномных библиотек осуществляли с применением набора реагентов Illumina DNA Prep согласно рекомендациям производителя (Document No. 1000000025416 v10, Illumina, США) и набора индексов IDT-ILMN Nextera DNA UD Indexes Set A и Set B, с дальнейшим контролем качества. Полногеномное секвенирование выполнено на приборе Illumina NovaSeq 6000 с использованием набора реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о.

На этапе демультимпликации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq2 v2.20.0.422⁶. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7⁷, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформатический инструмент FastQC v0.11.9⁸. Прочтения выравнивались на референсный геном GRCh38.d1.vd1⁹ с помощью программно-аппаратной платформы Illumina DRAGEN Bio-IT Platform v07.021.510.3.5.7¹⁰. Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9¹¹, samtools v1.13 [14] и mosdepth v0.3.1 [15]. Все образцы успешно прошли контроль качества по ключевым метрикам, в том числе по количеству дублированных прочтений на геном, по количеству невыровненных прочтений и т.п. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30х. Поиск малых генетических вариантов (до 50 п.н.) осуществлялся с помощью программного обеспечения Illumina Strelka2 v2.9.10 [16]. Проверка выборки на наличие в ней дубликатов проводилась с помощью программы Picard CrosscheckFingerprints [17] со встроенным тар-файлом. Используемый пайплайн биоинформатической обработки валидирован (F-мера = 99,83%) на эталонном геноме HG001, предоставленном консорциумом Genome In A Bottle (GIAB) (v.3.3.2) [18].

Отбор фармакогенетических вариантов и статистический анализ данных

Отбор фармакогенетических вариантов для анализа осуществлялся по критерию вхождения в существую-

щие клинические рекомендации по фармакогенетике (CPIC или DPWG). Данному критерию соответствовали аллельные варианты человеческого лейкоцитарного антигена *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01* и ген изофермента цитохрома *CYP2C9*. Установление гаплотипа *CYP2C9* проводилось с применением алгоритма Panno, находящегося в открытом доступе¹². Было выполнено нефазируемое HLA-типирование по шести основным локусам с использованием биоинформатических инструментов xHLA [04.10.2017] (по версиям двух баз данных IPD-IMGT/HLA: 3.22.0 [10.2015] и 3.45.1 [08.2021]) и HLAscan v2.1.4 [04.12.2019] (версия базы данных IPD-IMGT/HLA — 3.21.0 [07.2015]). Для каждой аллели устанавливалась частота встречаемости и 95% доверительный интервал (ДИ), рассчитанный методом Вильсона. В соответствии с аннотацией аллелей *CYP2C9*, приведенной в PharmGKB [13], для каждого наблюдения в выборке был рассчитан индекс активности *CYP2C9*. Дальнейший тип метаболизма субстратов фермента определялся на основании AS в соответствии с принятыми алгоритмами, и вычислялась доля лиц в популяции, требующая персонализированного дозирования фенитоина/фосфенитоина в соответствии с рекомендациями CPIC [9], а также суммарная доля лиц с промежуточным и медленным метаболизмом, которая далее обозначена как группа «замедленный метаболизм».

Статистический анализ данных производился с использованием языков программирования Python, версия 3.9. Для сравнения частот носительства HLA-аллелей и долей замедленных метаболизаторов субстратов *CYP2C9* между регионами и популяционными значениями использовался z-тест для пропорций. Для коррекции на множественное тестирование применен метод Бенджамини — Хохберга, контролирующей частоту ложных открытий (False Discovery Rate, FDR) на уровне 5%. Достоверность ассоциаций устанавливалась при значении $p < 0,05$ либо интервальным методом при отсутствии пересечения доверительным интервалом определенного критического значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Риск развития тяжелых реакций гиперчувствительности при приеме противоэпилептических препаратов с ароматической структурой в популяции

Абсолютные значения и процентные частоты встречаемости аллелей риска *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11*, *HLA-A*31:01* составили 22 (0,01%), 134 (0,06%) и 6122 (2,53%) соответственно. При этом доля носителей этих аллелей оценивалась в 0,02% (*HLA-B*15:02*), 0,11% (*HLA-B*15:11*) и 5,06% (*HLA-A*31:01*). Наличие хотя бы одной аллели риска наблюдали у 5,18% населения

⁶ bcl2fastq and bcl2fastq2 Conversion Software Downloads. URL: https://emea.support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/bcl2fastq-conversion-software/downloads.html

⁷ Sequencing Analysis Viewer Support. URL: https://support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/sequencing_analysis_viewer_sav.html

⁸ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

⁹ GDC Reference Files | NCI Genomic Data Commons. URL: <https://gdc.cancer.gov/about-data/gdc-data-processing/gdc-reference-files>

¹⁰ DRAGEN secondary analysis | Software for NGS data analysis. URL: <https://www.illumina.com/products/by-type/informatics-products/dragen-secondary-analysis.html>

¹¹ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

¹² Panno: A Pharmacogenomics Annotation Tool for Clinical Genomic Testing. URL: <https://github.com/PreMedKB/Panno.git>

преимущественно за счет *HLA-A*31:01*, так как остальные аллели отличаются крайне редкой встречаемостью в популяции. При оценке регионального распределения носительства аллелей риска были выявлены регионы как со статистически значимо более низкой, так и более высокой частотой носительства. В таблице 1 приведены данные по регионам, встречаемость аллелей риска ЭЛП/DRESS в которых была более высокой по сравнению с популяционной.

Для *HLA-B*15:02* в целом по популяции характерна крайне редкая встречаемость, и в 53 из 68 регионов данная аллель не встречалась вовсе. Самая высокая по стране частота наблюдалась в Республике Калмыкия (0,52%, $p\text{-adj} = 0,21$). Для аллелей *HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01* могут быть выделены регионы риска, которые отчасти совпадают (табл. 1). В 33 регионах вариант *HLA-B*15:11* не встречался. Оценка риска наличия одной из аллелей риска по региону проиллюстрирована рисунком 1. Согласно интервальной оценке в республиках Саха (Якутия), Тыва, Бурятия, Калмыкия и Пермском крае достоверно выше риск носительства аллелей *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11* или *HLA-A*31:01*.

Метаболизм фенитоина в популяции

Информация о генотипе цитохрома CYP2C9 была доступна для 119 422 участников (48,4% мужчин). На рисунке 2 представлены частотные распределения наиболее распространенных аллелей, индекса активности фермента и типов метаболизма в популяции. Аллельные варианты *1 (референсный), *2 и *3 охватывают 99% всех встречающихся аллелей (рис. 2А).

Около 1/3 (33,6%) населения имеет замедленный (промежуточный или медленный) метаболизм субстратов CYP2C9, однако медленный тип метаболизма встречается достаточно редко (в 2% случаев). В таблице 2 приведены показатели по регионам со статистически

значимо большей или меньшей встречаемостью замедленных метаболизаторов субстратов CYP2C9.

Ряд республик Северного Кавказа (Кабардино-Балкария, Ингушетия, Дагестан), республики Татарстан, Марий Эл и Чувашия можно охарактеризовать как регионы риска плохой переносимости при лечении фенитоином/фосфенитоином, а также других лекарственных средств, являющихся субстратами CYP2C9, которые не рассматриваются в настоящем исследовании. Напротив, в Якутии, Тыве, Калмыкии, Бурятии и Кемеровской области сниженная ферментная активность CYP2C9 встречается относительно редко.

Чтобы выяснить причину отличий регионов риска от популяции, мы проанализировали структуру аллельных вариантов CYP2C9. Различия могли быть вызваны либо повышенной частотой аллелей *2 и *3, либо наличием редких аллелей, характерных для конкретных регионов. Варианты, распространенность которых превышает 1% в регионе, приведены в таблице 3 в сравнении с общепопуляционными значениями.

Таким образом, повышенная частота носителей генотипов замедленного метаболизма субстратов CYP2C9 в Кабардино-Балкарии, Ингушетии и Дагестане реализуется за счет увеличения частоты встречаемости варианта CYP2C9*3, соответствующего крайне низкой ферментной активности. В Татарстане, Марий Эл и Чувашии наблюдается другая картина: при частоте аллелей *2 и *3, сопоставимой с таковой в популяции, основную роль играет относительно высокая распространенность аллели *29, которая обуславливает сниженную ферментную активность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования позволили как выявить общепопуляционные тенденции и риски, связанные с приемом ПЭП, так и произвести стратификацию популяции, выделив биогеографические

Таблица 1. Регионы с высокой встречаемостью аллелей риска развития эпидермолитической лекарственной реакции и DRESS-синдрома

Аллельный вариант	Носительство в популяции, %	Регионы с более высокой встречаемостью	Носительство в регионе, %	$p\text{-adj}$
<i>HLA-B*15:02</i>	0,02	нет	н/п	н/п
<i>HLA-B*15:11</i>	0,11	Республика Бурятия	1,3	$7,7 \times 10^{-5}$
		Республика Тыва	3,46	$2,4 \times 10^{-3}$
		Республика Саха (Якутия)	0,68	$3,2 \times 10^{-3}$
<i>HLA-A*31:01</i>	5,06	Пермский край	8,48	0,042
		Республика Калмыкия	8,79	0,044
		Республика Бурятия	10,3	$3,4 \times 10^{-10}$
		Республика Тыва	20,44	$3,4 \times 10^{-10}$
		Республика Саха (Якутия)	28,74	$5,4 \times 10^{-122}$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: $p\text{-adj}$ — скорректированное значение p (False Discovery Rate Бенджамини — Хохберга); н/п — не применимо.

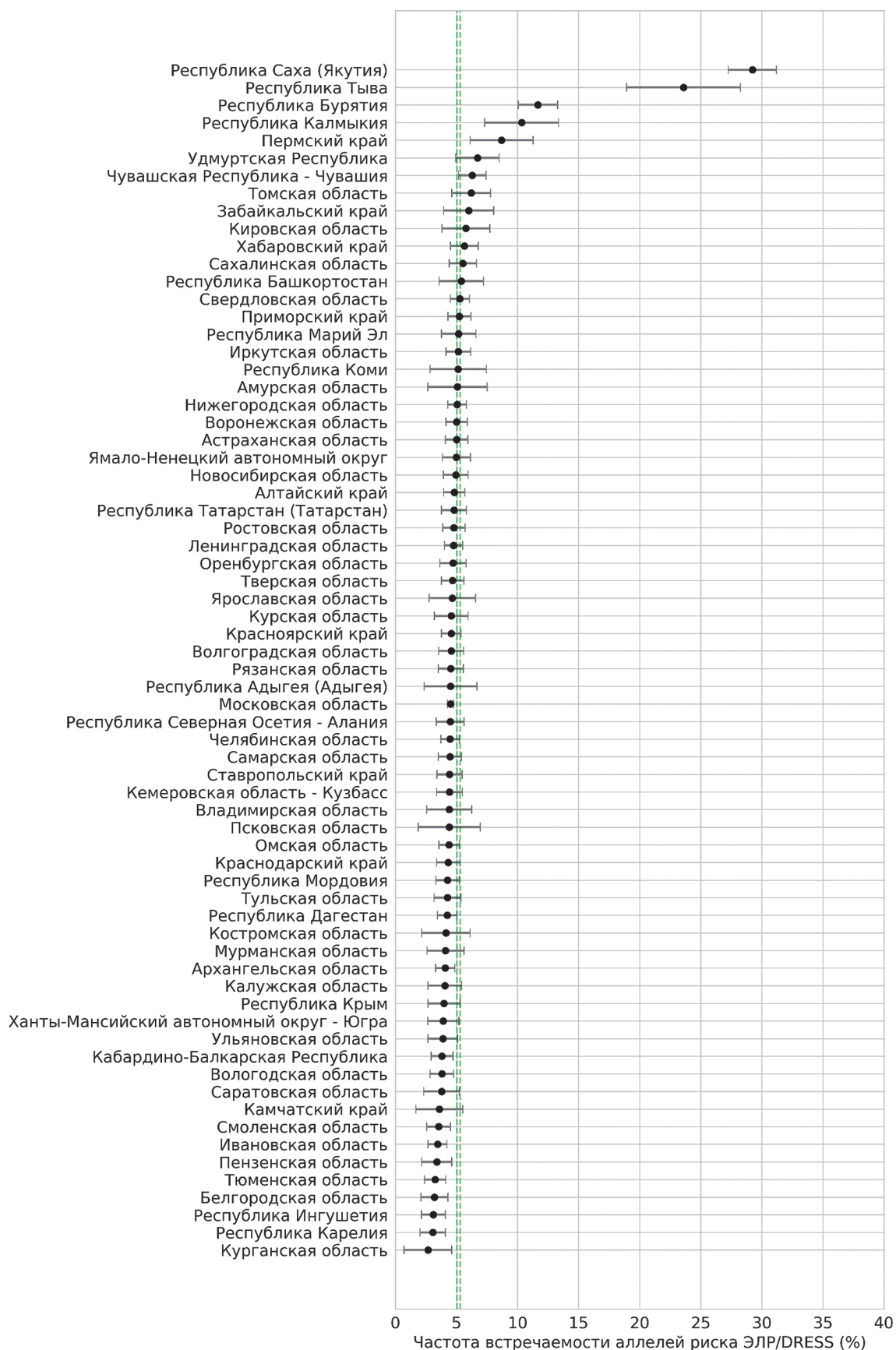


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Частота встречаемости аллелей риска (*HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:11* или *HLA-A*31:01* суммарно) в регионах РФ: двойная пунктирная линия представляет 95% ДИ распространенности в общей популяции

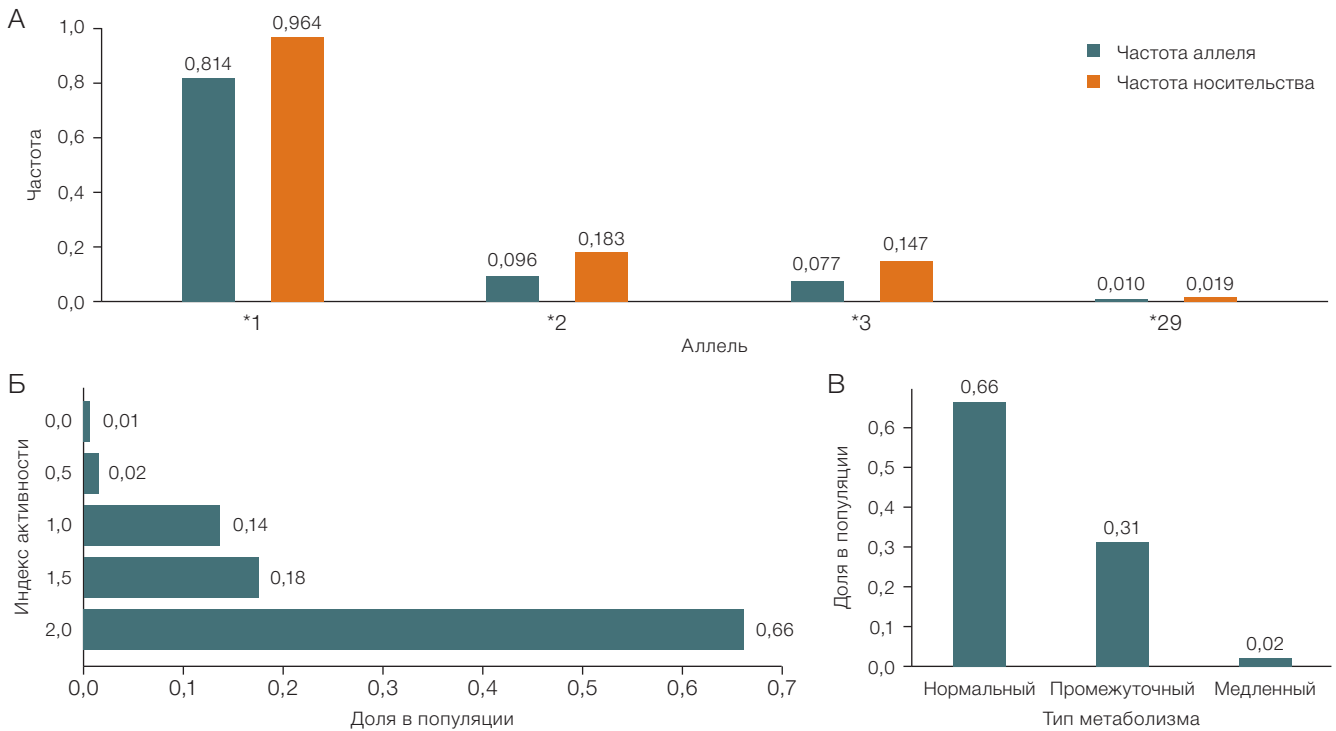


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Общепопуляционная характеристика генетики *CYP2C9*: А — распространенность наиболее часто встречающихся аллелей; В — распределение индекса активности, предсказанного на основании генотипа; С — распределение типов метаболизма

группы, в отношении которых требуется особая осторожность при назначении антиконвульсантов с ароматической структурой. В целом популяцию Российской Федерации можно охарактеризовать как имеющую низкий риск развития тяжелых токсико-аллергических реакций, таких как синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и синдром DRESS, при приеме ПЭП с ароматической структурой. Вместе с тем установлен умеренный риск промежуточного типа метаболизма фенитоина и сопряженной с ним потребности в сокращении поддерживающей дозы препарата на 25% [9]. Отсутствие учета этого фактора потенциально влечет за собой ухудшение переносимости лечения, временные и финансовые затраты, связанные со сменой ПЭП, а также возможное формирование лекарственной резистентности, вызванное этим процессом [19].

Население таких регионов, как Саха (Якутия), Тыва, Бурятия, Калмыкия, а также, в меньшей степени, Пермский край могут быть выделены как популяции высокого риска носительства аллельных вариантов, ассоциированных с тяжелыми реакциями гиперчувствительности при приеме карбамазепина и окскарбазепина за счет относительно высокой распространенности вариантов *HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01*, однако в отношении ламотриджина и фенитоина такого вывода сделать нельзя, поскольку для реакций гиперчувствительности на эти препараты на данный момент имеется достоверная ассоциация только с аллелью *HLA-B15:02*, которая во всех биогеографических группах встречается с частотой менее 1%. По данным литературы, аллели *HLA-B*15:02* и *HLA-A*31:01*

являются глобально редкими, однако частота их носительства имеет зависимость от происхождения. Повышенная встречаемость варианта *HLA-B*15:02* описана у коренных жителей Восточной Азии (6,9%), Австралии и Океании (5,4%), Южной/Центральной Азии (4,6%), а варианта *HLA-A*31:01* — у лиц европейского происхождения (3%) и испаноязычного населения Южной Америки (6%), а также в некоторых популяциях Восточной Азии (до 8%) [11]. В то же время выделенные нами регионы риска развития ЭЛП/DRESS неоднородны в отношении структуры аллелей, за счет которых этот риск реализуется. Для профилактики развития тяжелых реакций гиперчувствительности при приеме карбамазепина/окскарбазепина в республиках Саха (Якутия), Калмыкия и в Пермском крае представляется достаточным предварительное тестирование на носительство *HLA-A*31:01*, в республиках Тыва и Бурятия — на *HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01* с дальнейшим принятием решений на основании действующих рекомендаций СПИС [11], однако точное определение оптимального объема диагностики возможно после клинико-экономического анализа.

Структура аллельных вариантов *CYP2C9* в популяции подчеркивает специфику Российской Федерации. С одной стороны, лидирующими аллельными вариантами, кроме «дикого» типа (*1), являются *2 и *3, что соответствует глобальной структуре и учитывается в рекомендованной диагностической панели определения генотипа фермента [21]. Частота *CYP2C9*2* (0,096) несколько выше, чем в европейской популяции (0,076), и ближе всего по своему значению к аналогичному показателю ближневосточной популяции (0,083) [12,

Таблица 2. Сравнительный анализ распространенности различных фенотипов метаболизма субстратов *CYP2C9* в регионах с отклоняющейся от общепопуляционной частотой встречаемости замедленных метаболизаторов (промежуточных + медленных)

Направление различий региональной и популяционной оценки	Регион	Распространенность, %			p-adj
		замедленного метаболизма (промежуточного + медленного)	промежуточного метаболизма (AS 1–1,5)	медленного метаболизма (AS 0–0,5)	
Доля замедленных метаболизаторов меньше популяционной	Республика Саха (Якутия)	17,6	17,01	0,59	$2,7 \times 10^{-78}$
	Республика Тыва	17,98	17,35	0,63	$5,9 \times 10^{-12}$
	Республика Калмыкия	21,3	19,22	2,08	$3,6 \times 10^{-8}$
	Республика Бурятия	21,98	21,2	0,78	$1,7 \times 10^{-26}$
	Кемеровская область	30,11	28,57	1,54	0,031
Доля замедленных метаболизаторов больше популяционной	Республика Татарстан	37,06	34,56	2,5	0,028
	Республика Марий Эл	37,99	34,6	3,39	0,031
	Чувашская Республика	41,2	38,06	3,14	$5,3 \times 10^{-10}$
	Кабардино-Балкарская Республика	43,83	39,32	4,51	$1,9 \times 10^{-16}$
	Республика Ингушетия	44,69	38,53	6,16	$1,7 \times 10^{-13}$
	Республика Дагестан	46,4	39,64	6,76	$5,6 \times 10^{-36}$

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: p-adj — скорректированное значение p (False Discovery Rate Бенджамини – Хохберга) для сравнения общей доли замедленных метаболизаторов (промежуточных + медленных) с популяционным значением.

21]. Наряду с этим в российской популяции почти 2% населения являются носителями исключительно редкой во всех биогеографических группах [21] аллели *CYP2C9*29*, кодирующей фермент со сниженной активностью (AS = 0,5) и не включенной международными рекомендациями даже в расширенную диагностическую панель [20].

Анализ распространенности генетически обусловленного замедленного метаболизма фенитоина показал, что в целом российская популяция характеризуется высокой (33,6%) распространенностью этого явления, что необходимо принимать во внимание при назначении не только фенитоина/фосфенитоина, но и варфарина [22], ряда нестероидных противовоспалительных средств [23] и некоторых других препаратов, биотрансформация которых проходит при участии изофермента *CYP2C9*. Проблема сниженной ферментной активности *CYP2C9* особенно актуальна в республиках Татарстан, Марий Эл, Чувашии, Кабардино-Балкарии, Ингушетии, Дагестан, в которых показатель частоты генотипа, соответствующего сниженной активности *CYP2C9*, превышает популяционный и достигает 37–46%. При этом источник, лежащий в основе, принципиально различный для группы республик Северного Кавказа и для Татарстана, Марий Эл и Чувашии. В первом случае изменено распределение частых аллельных вариантов в сторону преобладания аллели *CYP2C9*3*, соответствующей крайне

низкой ферментной активности, поэтому для жителей Кабардино-Балкарии, Ингушетии и Дагестана может быть рекомендовано определение носительства аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* при персонализации терапии фенитоином/фосфенитоином и другими препаратами, метаболизирующимися *CYP2C9*. В Чувашии, Татарстане и Марий Эл отличие от популяции можно назвать качественным, поскольку в реализации риска замедленного метаболизма задействована другая аллель, не имеющая высокого распространения в популяции в целом, — *CYP2C9*29*. По этой причине можно считать перспективным включение данного варианта в диагностическую панель, специфичную для рассматриваемых регионов, однако, как и в случае с HLA-типированием, вопросы эффективности внедрения таких диагностических технологий могут быть прояснены только после клинико-экономического анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало значительную вариабельность распространенности генетических маркеров, ассоциированных с замедленным метаболизмом и риском нежелательных реакций при применении антиконвульсантов с ароматической структурой, среди населения Российской Федерации. Установлено редкое носительство

Таблица 3. Встречаемость аллельных вариантов *CYP2C9* в регионах с повышенной распространенностью носителей генотипов замедленного метаболизма субстратов фермента

Регион	<i>n</i>	Аллельный вариант	Частота в регионе, %	Частота в популяции, %	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
Республика Татарстан	1600	*2	9,53	9,62	0,87
		*3	8,59	7,7	0,17
		*29	2,16	0,99	0,002
Республика Марий Эл	954	*2	7,94	9,62	0,074
		*3	7,94	7,7	0,74
		*29	5,6	0,99	4,2×10⁻⁹
Чувашская Республика	1779	*2	7,81	9,62	0,005
		*3	8,89	7,7	0,07
		*29	6,32	0,99	1,8×10⁻²⁰
Кабардино-Балкарская Республика	1709	*2	11,43	9,62	0,02
		*3	12,7	7,7	3,9×10⁻¹⁰
Республика Ингушетия	1186	*2	7,12	9,62	0,001
		*3	18,25	7,7	4,7×10⁻²¹
Республика Дагестан	2470	*2	8,52	9,62	0,056
		*3	17,87	7,7	3,4×10⁻⁴⁰

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: приведены аллели с частотой встречаемости в регионе > 1%; *N* — количество наблюдений в регионе; полужирным шрифтом выделены статистически значимые (*p* < 0,05) различия.

аллелей, увеличивающих риск ЭЛП/DRESS в популяции в целом, однако высокая представленность некоторых из них (*HLA-B*15:11* и *HLA-A*31:01*) среди жителей Якутии, Тывы, Бурятии, Калмыкии, Пермского края позволяет рекомендовать генетическое тестирование на носительство этих вариантов перед назначением карбамазепина и окскарбазепина в данных регионах. Применение ламотриджина представляется в равной степени безопасным во всех биогеографических группах российской популяции

ввиду низкой распространенности аллельного варианта *HLA-B*15:02*. В отношении фенитоина выявлено, что около трети населения имеет генетически обусловленный замедленный метаболизм препарата, требующий коррекции дозы, особенно в республиках Северного Кавказа, а также в Татарстане, Республике Марий Эл и Чувашии. Исходя из этого генотипирование *CYP2C9* перед началом терапии фенитоином особенно важно для населения данных регионов, но в целом может быть рекомендовано всем жителям России.

Литература / References

- Żelabowski K, Wojtyshiak K, Ratka Z, Biedka K, Chlopas-Konowalek A. Lamotrigine Therapy: Relation Between Treatment of Bipolar Affective Disorder and Incidence of Stevens–Johnson Syndrome—A Narrative Review of the Existing Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(12):4103. <https://doi.org/10.3390/jcm14124103>
- Ahmed AF, Sukasem C, Sabbah MA, Musa NF, Noor DAM, Daud NAA. Genetic Determinants in HLA and Cytochrome P450 Genes in the Risk of Aromatic Antiepileptic-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(5):383. <https://doi.org/10.3390/jpm11050383>
- Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>
- Watanabe Y, Hama N. Recent advances in the diagnosis and treatment of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Allergology International*. 2025;74(3):345–55. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2025.05.008>
- Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Franceschini F, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomedica*. 2019;90(3-S):66–79.
- Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Villa RC. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal*. 2023;16(3):100673. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>
- López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, Gaspar-Lopez A, O’Farrill-Romanillos P, Amaya-Mejia A, et al. Prevalence of DRESS syndrome. *Revista Alergia Mexico*. 2014;61(1):14–23.
- Liang C, An P, Zhang Y, Liu X, Zhang B. Fatal outcome related to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a disproportionality analysis of FAERS database and

- a systematic review of cases. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1490334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1490334>
9. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;109(2):302–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>
 10. Manson LEN, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJF, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2C9, HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs. *European Journal of Human Genetics*. 2024;32(8):903–11. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01572-4>
 11. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Muller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018;103(4):574–81. <https://doi.org/10.1002/cpt.1004>
 12. Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. *WIREs*. 2018;10(4):e1417. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1417>
 13. Gusakova M, Dzhumaniazova I, Zelenova E, Kashtanova D, Ivanov M, Mamchur A, et al. Prevalence of the cancer-associated germline variants in Russian adults and long-living individuals: using the ACMG recommendations and computational interpreters for pathogenicity assessment. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1420176. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420176>
 14. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennel T, Ruan J, Homer N, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009;25(16):2078. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>
 15. Pedersen BS, Quinlan AR. Mosdepth: quick coverage calculation for genomes and exomes. *Bioinformatics*. 2018;34(5):867–8. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx699>
 16. Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15(8):591–4. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
 17. Najafov J, Najafov A. CrossCheck: an open-source web tool for high-throughput screen data analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):5855. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05960-3>
 18. Krusche P, Trigg L, Boutros PC, Mason CE, De La Vega FM, Moore BL, et al. Best practices for benchmarking germline small-variant calls in human genomes. *Nature Biotechnology*. 2019;37(5):555–60. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0054-x>
 19. Finamore JM, Sperling MR, Zhan T, Nei M, Skidmore CT, Mintzer S. Seizure outcome after switching antiepileptic drugs: A matched, prospective study. *Epilepsia*. 2016;57(8):1294–300. <https://doi.org/10.1111/epi.13435>
 20. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Moyer AM, et al. Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2019;21(5):746–55. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.04.003>
 21. Huddart R, Fohner AE, Whirl-Carrillo M, Wojcik GL, Gignoux CR, Popejoy AB, et al. Standardized Biogeographic Grouping System for Annotating Populations in Pharmacogenetic Research. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;105(5):1256–62. <https://doi.org/10.1002/cpt.1322>
 22. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(3):397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
 23. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020;108(2):191–200. <https://doi.org/10.1002/cpt.1830>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Д. Спектор — концептуализация, формальный анализ; В.С. Юдин — методология, создание рукописи и ее редактирование; А.А. Мамчур — создание черновика рукописи; А.М. Румянцева — ресурсы; М.В. Иванов — программное обеспечение; С.И. Митрофанов — верификация данных; Е.А. Снигирь — проведение исследования; А.А. Кескинов — администрирование проекта, руководство планированием и выполнением исследовательской деятельности; С.М. Юдин — руководство исследованием; Д.А. Каштанова — координация планирования и осуществления научно-исследовательской деятельности.

ОБ АВТОРАХ

Спектор Екатерина Дмитриевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>
ESpektor@cspfmba.ru

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmba.ru

Мамчур Александра Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>
AMamchur@cspfmba.ru

Румянцева Антонина Михайловна
<https://orcid.org/0009-0006-4830-8057>
Rumyantseva@cspfmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>
MIvanov@cspfmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>
Mitrofanov@cspfmba.ru

Снигирь Екатерина Андреевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1245-7764>
ESnigir@cspfmba.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmba.ru

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
info@cspfmba.ru

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>
DKashtanova@cspfmba.ru