

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Самбялова А.Ю.,
Баирова Т.А.,
Манаенкова Т.Л.,
Рычкова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Самбялова Александра Юрьевна,
e-mail: sambialova95@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сегодня продолжительность жизни людей с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, сопоставима с продолжительностью жизни людей без данной патологии, в результате чего ВИЧ-инфекция превратилась из опасного для жизни заболевания в хроническое, поддающееся лечению и требующее пожизненной терапии, хотя и неизлечимое состояние. По мере увеличения продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией возникают уникальные проблемы, которые снижают их качество жизни. Снижение качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией связано с длительным приёмом антиретровирусных препаратов, политерапией при сопутствующих заболеваниях. Все эти факторы могут способствовать повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций и снижению эффективности, что может существенно повлиять на самочувствие пациента, снизить качество жизни и приверженность к терапии. В целом представляется, что будущая стратегия, направленная на контроль ВИЧ и профилактику СПИДа, потребует подавления репликации вируса при минимизации токсичности и нарушения функций органов. Ряд проведённых исследований указывают на общую критическую роль мембранных транспортёров, отвечающих за транспорт и всасывание, ферментов системы цитохрома, отвечающих за метаболизм лекарственного препарата. Поэтому генетические различия в метаболизме и транспортировке лекарств могут способствовать межиндивидуальным вариациям в результатах лечения. В настоящем обзоре будут рассмотрены и оценены доказательства наличия фармакогенетических маркеров в геноме человека, участвующих в метаболизме и распределении антиретровирусных препаратов ингибиторов протеазы лопинавира и ритонавира в комплексной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ, антиретровирусная терапия, АРТ, фармакогенетика, нежелательные лекарственные реакции, эффективность, лопинавир/ритонавир

Статья получена: 30.09.2021

Статья принята: 26.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л., Рычкова Л.В. Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ-инфицированных пациентов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12

THE ROLE OF PHARMACOGENETICS IN EFFICACY AND SAFETY OF PROTEASE INHIBITOR BASED THERAPY IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE (HIV) INFECTION

**Sambyalova A.Yu.,
Bairova T.A.,
Manaenkova T.L.,
Rychkova L.V.**

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

Corresponding author:
Alexandra Yu. Sambyalova,
e-mail: sambialova95@mail.ru

ABSTRACT

Antiretroviral therapy has markedly reduced morbidity and mortality for persons living with human immunodeficiency virus (HIV). HIV can now be classified as a chronic disease; until a cure is found, patients are likely to require life-long therapy. However, despite these undoubted advances, there are many issues that need to be resolved, including the problems associated with long-term efficacy and toxicity. Moreover, pharmacotherapy of patients infected with HIV is challenging because a great number of comorbidities increase polypharmacy and the risk for drug-drug interactions. There is considerable interindividual variability in patient outcomes in terms of drug disposition, drug efficacy and adverse events. The basis of these differences is multifactorial, but host genetics are believed to play a significant part. HIV-infected population consists of ethnically diverse individuals on complex and potentially toxic antiretroviral regimens on a long-term basis. These individuals would benefit greatly from predictive tests that identify the most durable regimens. Pharmacogenetics holds that promise. Thus, detailed understanding of the metabolism and transport of antiretrovirals and the influence of genetics on these pathways is important. To this end, this review provides an up-to-date overview of the metabolism of anti-HIV therapeutics of the protease inhibitors Lopinavir and Ritonavir and the impact of genetic variation in drug metabolism and transport on the treatment of HIV.

Key words: HIV, ART, antiviral therapy, pharmacogenetics, lopinavir/ritonavir, efficacy and safety

Received: 30.09.2021
Accepted: 26.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Rychkova L.V. The role of pharmacogenetics in efficacy and safety of protease inhibitor based therapy in human immunodeficiency virus type (HIV) infection. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12

ВВЕДЕНИЕ

В начале 1980-х годов заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) переросло в эпидемию, которая в настоящий момент приобрела глобальный масштаб. По оценкам всемирной организации UNAIDS, в 2017 г. во всём мире число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, достигло 36,9 млн человек, а к 2019 г. возросло до 38 млн [1]. Только за 2019 г. число людей, вновь заразившихся ВИЧ-инфекцией, составило 1,7 млн человек, и более 600 000 умерли от сопутствующих СПИДу болезней. В РФ число людей с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» по состоянию на 30 июня 2021 г. составляло более 1,5 млн человек [2]. Если ранее диагноз «ВИЧ-инфекция» считался смертельным приговором, то с конца 1990-х годов с появлением антиретровирусной терапии (АРТ) всё изменилось. АРТ значительно снизила прогрессирование ВИЧ-инфекции и смертность от СПИДа. В настоящее время АРТ стала стандартом медицинской помощи, и недавние руководящие принципы указывают на то, что она должна проводиться всем ВИЧ-инфицированным, независимо от стадии инфекции. Своевременное или более раннее начало АРТ позволяет снизить риск развития рака и оппортунистических инфекций, в том числе и туберкулёза [3, 4]. Кроме того, риск дальнейшей передачи ВИЧ-инфекции через половые, плацентарные или парентеральные пути минимизирован у лиц с терапевтической эффективностью, то есть с подавленной вирусной нагрузкой ВИЧ [5, 6]. К тому же применение безопасных и эффективных доз при АРТ позволяет снизить риск передачи инфекции от матери к ребёнку и избежать токсических побочных эффектов у новорождённых с перинатальной ВИЧ-инфекцией [7, 8]. Сегодня продолжительность жизни людей с ВИЧ-инфекцией, получающих лечение АРТ, сопоставима с продолжительностью жизни людей без данной патологии [9]. В результате этого ВИЧ-инфекция превратилась из опасного для жизни заболевания в хроническое, поддающееся лечению и требующее пожизненной терапии, хотя и неизлечимое состояние [10].

Однако, несмотря на все достижения в лечении ВИЧ-инфекции, существует множество проблем, которые необходимо решить, в том числе проблемы, связанные с эффективностью терапии и нежелательными лекарственными реакциями. Хотя механизмы, лежащие в основе низкой эффективности и безопасности АРТ, являются многофакторными, персональный подход к терапии ВИЧ может помочь преодолеть вышеуказанные проблемы. Фармакогенетика изучает влияние генов на индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам. В результате фармакогенетический подход позволяет повысить эффективность и снизить токсичность антиретровирусных препаратов [11, 12]. С этой целью многие исследования в рамках фармакогенетики направлены на понимание влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single-nucleotide polymorphism) в генах, кодирующих ферментные и транспортные системы, отвечающие за метаболизм и распределение лекарственных средств в организме.

Настоящая статья посвящена роли SNP в генах, участвующих в метаболизме и распределении антиретровирусных препаратов ингибиторов протеазы (ИП) лопинавира и ритонавира (LPV/RTV, lopinavir/ritonavir) в комплексной АРТ, для разработки стратегии предсказания терапевтической эффективности до начала терапии и повышения безопасности антиретровирусных препаратов (LPV/RTV) при лечении ВИЧ-инфекции. Проведён поиск публикаций по фармакокинетике, фармакодинамике, фармакогенетике ингибиторов протеаз LPV/RTV в PubMed, Google Scholar, eLibrary, опубликованных на русском и английском языках. Поисковые слова: ВИЧ, АРТ, фармакогенетика, нежелательные лекарственные реакции, эффективность, полиморфные варианты. Никаких ограничений по возрасту включённых в исследование пациентов и по дате исследований не применялось.

РАЗДЕЛ 1. ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ

АРТ проводят с использованием пяти классов препаратов:

- 1) ингибиторы слияния (ИС);
- 2) нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ);
- 3) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ);
- 4) ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ);
- 5) ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП).

Указанные группы препаратов воздействуют на различные этапы жизненного цикла ВИЧ [13].

ИП являются важным классом препаратов в АРТ и являются одними из первых, разработанных во второй волне открытия, антиретровирусных препаратов в 1994–1997 гг. [14]. ИП – пептидоподобные аналоги субстрата, которые связываются с активным сайтом протеазы и прерывают жизненный цикл ВИЧ, блокируя вирусный фермент, аспартилпротеазу, которая протеолитически расщепляет предшественников полипротеинов ВИЧ Gag и Gag-Pol в зрелые активные белки [15].

Данный класс включает в себя следующие препараты: ампренавив (APV), атазанавив (ATV), дарунавив (DRV), индинавив (IDV), фосампренавив (FPV), лопинавив (LPV), нелфинавив (NFV), ритонавив (RTV), саквинавив (SQV) и типранавив (TPV) [16]. Большинство ингибиторов протеазы в основном метаболизируются группой ферментов Цитохром P450 (CYP450), а именно CYP3A (семейства CYP3, подсемейством A) во время I фазы метаболизма, за исключением нелфинавира, который метаболизируется в основном CYP2C19 (семейства CYP2, подсемейством C, изоформа 19) [17]. Пероральная биодоступность ингибиторов протеазы, как правило, низкая (< 68 %), со средним периодом полувыведения приблизительно 6 часов [18]. Для достижения терапевтических концентраций требуется частый приём препаратов [19]. В настоящее время для преодоления их короткого периода полураспада используется комбинация с RTV, который выступает в качестве фармакокинетического форсирующего агента за счёт ингибирования активности CYP3A4 [20, 21].

Одним из ИП является комбинированный препарат (LPV/RTV), который применяется:

1. В сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) в качестве предпочтительного режима стартовой схемы АРТ у детей от 2 недель до 6 лет [22, 23].

2. В сочетании с двумя НИОТ в качестве альтернативного режима стартовой схемы у детей старше 6 лет [22, 23].

3. В качестве предпочтительного режима второй линии у взрослых в условиях ограниченных ресурсов [24].

РАЗДЕЛ 2. ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА LPV/RTV

Комбинированный препарат на основе LPV/RTV обеспечивает адекватное и длительное подавление вирусной нагрузки и устойчивое увеличение количества CD4⁺ клеток, как это продемонстрировано в рандомизированных исследованиях на АРТ наивных взрослых и детей [25]. Одновременное применение с низкими дозами RTV значительно улучшает фармакокинетические свойства и, следовательно, активность LPV в отношении протеазы ВИЧ [26]. За счёт этого увеличивается площадь под кривой графика зависимости концентрации-времени (AUC, area under curve) в плазме от 77 до 100 раз путём ингибирования Р-гликопротеина и инактивации СYP3А. Употребление LPV/RTV с пищей с умеренным и высоким содержанием жиров улучшает биодоступность препарата. Следовательно, для повышения биодоступности и минимизации различий в фармакокинетике для разных форм препарата его следует вводить только с пищей [27]. После многократного приёма LPV/RTV в дозе 400 мг/100 мг два раза в день или 800 мг/200 мг один раз в день у пациентов, не получавших АРТ, средние устойчивые максимальные концентрации в плазме (C_{max}) 9,8 и 10,9 мг/мл достигаются в среднем за время (t_{max}) 4,4 и 6,6 часа [28].

LPV связывается как с альфа-1-кислым гликопротеином, так и с альбумином, но с более высокой аффинностью к первому. При дозировке 400 мг LPV + RTV 100 мг дважды в день период полувыведения составляет от 4 до 6 часов [27].

LPV является как субстратом, так и ингибитором семейства СYP3А и метаболизируется СYP3А4 и СYP3А5 до трёх основных метаболитов, 4-ОКСО-LPV и двух эпимерных 4-ОН-LPV с другими второстепенными метаболитами. Несмотря на то, что 4-ОКСО-LPV и два ОН-эпимера являются основными метаболитами, их общая измеренная радиоактивность в плазме относительно невелика, и они проявляют лишь незначительную способность ингибировать протеазу ВИЧ [29]. RTV циркулирует в крови связанным с белками плазмы, как и LPV (главным образом с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином); благодаря высокому связыванию с белками, концентрация RTV в ключевых компартментах (спинномозговой жидкости, сперме) ниже по сравнению с общей концентрацией в плазме крови.

RTV в основном метаболизируется СYP3А и, в меньшей степени, СYP2D6, до неактивных метаболитов.

Метаболиты LPV и большая часть RTV в основном выводятся в неизменённом виде с калом при незначительной роли почечной экскреции [30].

Умеренная или тяжёлая диарея, тошнота и рвота, а также тяжёлые (3–4-й степени) лабораторные нарушения, такие как повышенный уровень холестерина, триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), отмечаются у > 2 % пациентов, получавших LPV/RTV [31]. Более высокая частота тошноты и диареи наблюдается у пациентов, принимающих один раз в день 800/200 мг LPV/RTV, по сравнению с приёмом два раза в день 400/100 мг после 3 месяцев лечения [32]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что повышение дозы RTV приводит к более высокому уровню LPV и ассоциируется с высокой частотой случаев одышки и рвоты [33]. Высказано предположение, что концентрация LPV напрямую коррелирует с переносимостью лекарств и терапевтической эффективностью: для достижения вирусной супрессии требуется целевая концентрация 1 мг/л, а порог в 4 мг/л требуется при наличии пяти или более мутаций резистентности к LPV [34].

Фармакодинамика и фармакокинетика препаратов вносят главный вклад в эффективность и безопасность терапии лекарственными средствами, и эти процессы зависят во многом от ферментных и транспортных систем в организме, которые отличаются у людей с разными наборами генов. В результате понимание вариабельности метаболизма, всасывания и распределения LPV/RTV у ВИЧ-серопозитивных пациентов в зависимости от генетических факторов может помочь обеспечить принятие мер по поддержанию терапевтического уровня LPV/RTV и снижению токсичности.

РАЗДЕЛ 3. ФАРМАКОГЕНЕТИКА МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА LPV/RTV

При пероральном приёме препарат всасывается через стенку кишечника. Далее он активно транспортируется или пассивно диффундирует в клетку. Из стенки кишечника препарат поступает в печёночную портовую систему. В кишечнике и печени присутствуют системы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты.

В печени метаболизм LPV/RTV происходит внутри гепатоцитов, где он подвергается модификациям системой цитохрома Р450. Образующиеся метаболиты выводятся в желчный проток или снова попадают в кровь, после чего они выводятся почками.

Генетические различия в метаболизме и транспортировке лекарств могут способствовать межличностным различиям в результатах лечения. И по этой причине полиморфизмы, локализованные в генах, отвечающих за метаболизм и транспорт лекарственного препарата, могут выступать как фармакогенетические маркеры для предсказания эффективности и побоч-

ных эффектов при АРТ. Имеются ограниченные данные о влиянии генетических полиморфизмов ферментов метаболизма и транспорта лекарственных средств на фармакокинетику и фармакодинамику ИП.

LPV и RTV являются как субстратами, так и ингибиторами ферментов CYP3A, и высказано предположение [35], что вариации экспрессии CYP3A потенциально ответственны за межиндивидуальную изменчивость в абсорбции и распределении LPV и RTV. В дополнение к ферментам CYP3A транспортная система лекарств может влиять на распределение LPV и RTV в тканях и клетках. Транспортные системы из семейства ABC (ATP-binding cassette) и SLCO (solute carrier organic anion) играют решающую роль во всасывании, распределении, метаболизме и выведении LPV/RTV (рис. 1).

Раздел 3.1. ABC

Суперсемейство транспортёров АТФ-связывающих кассет (ABC) включает в себя одно из крупнейших семейств белков, представленных во всех живых организмах, и его члены являются одними из наиболее изученных белков по биодоступности и лекарственным эффектам. Наиболее важными членами этого семейства являются: Р-гликопротеин, кодируемый геном ABCB1 (ABC, подсемейство В, член 1, известный как MDR1, транспортёр множественной лекарственной устойчивости); белок 1, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1), кодируемый геном ABCC1 (подсемейства С, член 1); белок 2, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), кодируемый ABCC2 (подсемейство С, член 2); и белок 4, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP4), кодируемый геном ABCC4 (подсемейство С, член 4) [36]. Будучи

АТФ-зависимым насосом для оттока, они обладают широкой субстратной специфичностью, и их основная роль заключается в том, чтобы выкачивать многие потенциально токсичные вещества из клеток и влиять на биодоступность лекарств и других соединений. Многие исследования показали, что некоторые АРВ-препараты, особенно ИП, являются индукторами ABCB1. Эта индукционная способность продемонстрирована для LPV/RTV.

Интересным является, что LPV/RTV обладают ингибирующим действием на Р-гликопротеин. В недавних исследованиях О. Martines et al. показано, что LPV/RTV ингибируют отток модельного субстрата транспортёра ABCB1, родамина 123 (RHD 123), в культурах клеток аденокарциномы толстого кишечника (Caco-2) и в срезах тонкой кишки крыс. LPV/RTV также значительно ингибировал отток RHD 123 в срезах тонкой кишки человеческого происхождения [37]. В связи с этим необходимо учитывать этот ингибирующий эффект LPV/RTV при назначении других классов препаратов во избежание нежелательных межлекарственных взаимодействий.

В настоящий момент получены противоречивые результаты влияния генотипов полиморфного варианта rs1045642 (3435C>T) гена ABCB1 на вирусологический исход и концентрацию LPV/RTV у ВИЧ-инфицированных пациентов. Бразильские исследователи А.С. Coelho et al. установили, что аллель T полиморфного варианта rs1045642 (3435C>T) гена ABCB1 ассоциирован с пятикратным повышением риска вирусологической неудачи, содержащего LPV/RTV у ВИЧ-инфицированных пациентов [38]. Возможное объяснение влияния этого полиморфизма на успех терапии LPV/RTV сообщили исследователи J. Fellay et al. Они показали, что T/T генотип ассоциирован с низкой транскрипцией и экспрессией

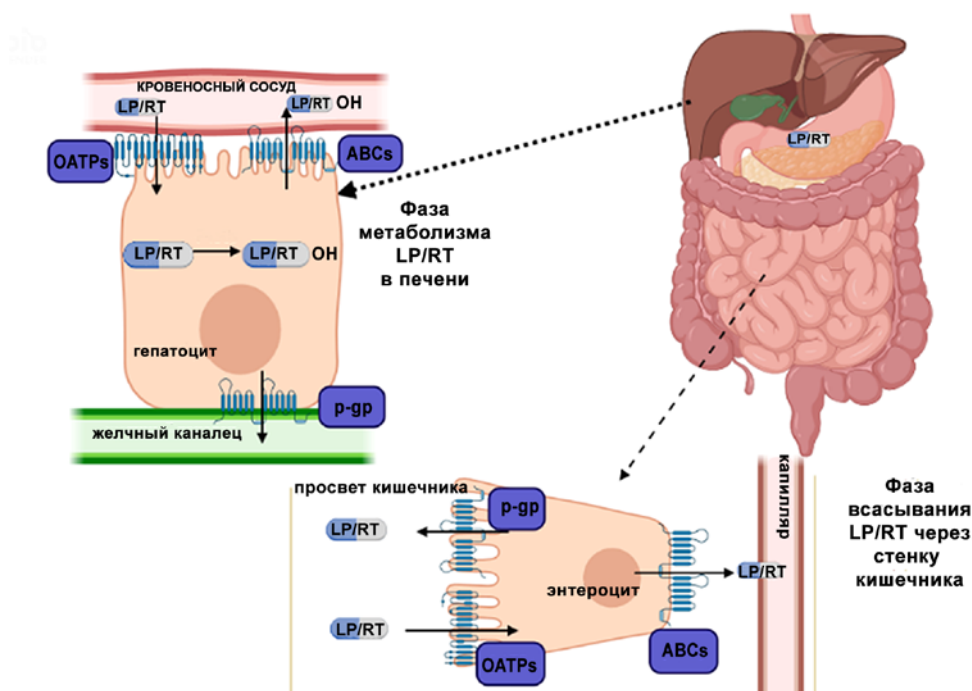


РИС. 1. Метаболизм и транспорт LPV/RTV в организме человека

FIG. 1. Metabolism and transport of LPV/RTV in the human body

белка ABCB1 [39]. Таким образом, авторы сформулировали гипотезу, в которой низкая экспрессия гена *ABCB1* будет компенсирована чрезмерной экспрессией генов других транспортёров или ферментов CYP450 лекарственных препаратов. Это привело бы к более высокой элиминации субстратов (в данном случае ИП), что, в свою очередь, могло бы объяснить сниженную эффективность терапии ИП. Интересным является тот факт, что другое исследование, проведённое ранее, так же показало наличие ассоциации C/C генотипа полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1* с риском вирусологической неудачи [40]. Напротив, этот генотип был связан с более высокими уровнями транскрипции гена *ABCB1*, что в свою очередь способствует быстрой элиминации ИП [41]. Сообщаются данные об отсутствии статистически значимой связи генотипов полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1* с концентрацией LPV или RTV в плазме у взрослых пациентов без оценки вирусологического исхода [42]. Аналогичные данные получены в выборке детей [43, 44].

В этом же исследовании A.C. Coelho et al. впервые сообщается о связи между другим геном ABC-семейства – *ABCC1* – и его полиморфным вариантом rs212091 и повышением риска вирусологической неудачи при терапии ИП. Авторы предполагают, что этот полиморфный вариант может влиять на конформацию или стабильность мРНК, тем самым изменяя уровень его белка [38].

Исследователи I.M. da Rocha et al. из Бразилии обнаружили, что пациенты-носители Т-аллеля полиморфного варианта rs717620 *ABCC2*, получающие LPV/RTV, имеют повышенный риск реализации нежелательных лекарственных реакций [36]. Авторы предположили, что аллель Т обеспечивает более низкую экспрессию гена *ABCC2* в почечной ткани, вероятно, уменьшая отток препарата из канальцев почек и, таким образом, повышая их токсическое воздействие. Авторы признают некоторые ограничения этого исследования. Во-первых, изучено лишь ограниченное число полиморфных вариантов генов, участвующих в транспорте APB препаратов в почечных канальцах. Таким образом, нельзя исключить роль других неисследованных SNP в этих генах, которые оказывают некоторое влияние на восприимчивость к нефротоксичности препаратов. Во-вторых, они проанализировали пациентов, использующих различные схемы АРТ, что затрудняет интерпретацию фармакогенетических данных. Единичные исследования сообщают ещё об одном полиморфном варианте rs8187710 гена *ABCC2*, который влияет на отток LPV из клеток. В исследованиях L. Elens et al., показано, что пациенты с генотипом AA и AG, получающие лечение LPV, могут иметь более высокое накопление LPV в мононуклеарных клетках периферической крови по сравнению с пациентами с генотипом GG за счёт сниженного *ABCC2*-опосредованного оттока LPV [45].

Раздел 3.2. *SLCO1B1*

Органические анион-транспортирующие полипептиды (OATP), кодируемые генами *SLCO*, представляют собой семейство растворимых транспортных белков-носителей, которые переносят многочисленные эндоген-

ные и ксенобиотические соединения. Многие из OATP (которых в настоящее время насчитывается 13 членов) обладают широкой субстратной специфичностью и экспрессируются повсеместно [46, 47]. Основными OATP, связанными с печёночным поглощением лекарств, являются OATP1B1 (OATP-C) и OATP1B3 (OATP-8) и OATP1A2 (OATP-A) [48].

Во многих исследованиях у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией продемонстрирована ассоциация генотипа CC полиморфного варианта rs4149056 (*521T→C*) гена *SLCO1B1* с повышенной концентрацией LPV в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипом CT или TT [48–52]. А также у носителей CC генотипа наблюдается снижение клиренса LPV на 15 % [53]. Исследование по оценке влияния полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* на вирусологический исход при терапии взрослых пациентов с низкой приверженностью не показало статистически значимых взаимосвязей [54]. Получены данные о статистически значимой связи между генотипами полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* с увеличением концентрации LPV и отсутствием связи с вирусологическим исходом терапии в течение 52 недель наблюдения в детской популяции [43]. В другом исследовании данный полиморфный вариант у ВИЧ-инфицированных детей не оказал существенного влияния на концентрации LPV или RTV в однофакторном анализе. Так, у носителей CT генотипа наблюдалась более высокая медианная концентрация LPV (8627 нг/мл) по сравнению с генотипом TT (6952 нг/мл) ($p = 0,0918$). Тем не менее, авторы указывают на возможную связь *SLCO1B1 521 T→C* с концентрацией LPV [44]. Описанный полиморфный вариант влияет на концентрацию LPV/RTV возможно через изменение уровня экспрессии. Несколько групп исследователей сообщили, что более низкая экспрессия белка OATP1B1 в гепатоцитах ассоциирована с генотипом CC полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1*. В результате сниженная экспрессия гена *SLCO1B1* приводит к уменьшению поглощения LPV гепатоцитами и к более высоким уровням LPV в плазме [55, 56].

Раздел 3.3. CYP3A

Цитохром P450 (CYP450) – это семейство изоферментов, ответственных за биотрансформацию ряда лекарственных препаратов, детерминирующее снижение фармакологического эффекта и побочные лекарственные реакции [57]. CYP3A4 и CYP3A5, представляющие 65 % изоформ семейства ферментов цитохрома P450, взаимодействуют с более чем половиной лицензированных лекарственных средств. SNP в регуляторных генах *CYP3A4* и *CYP3A5* детерминируют уровень продукции ферментов [58]. До сих пор часто выдвигались и описывались ассоциации между генетическими вариантами *CYP3A4* и *CYP3A5* человека и предрасположенностью к нежелательным лекарственным реакциям или снижению эффективности терапии, главным образом у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ИП, на метаболизм которых влияет индукция или ингибирование CYP3A [59]. Многие исследования не обнаружили чёт-

кой взаимосвязи между фармакокинетикой и фармакодинамикой LPV и полиморфными вариантами, такими как *CYP3A4*1B* [51, 60] *CYP3A5*3* [50, 61] и *CYP3A5*6* [51, 60, 61]. В педиатрической популяции исследование полиморфного варианта rs776746 гена *CYP3A5* не показало статистически значимой связи с фармакокинетикой и фармакодинамикой LPV/RTV, а также с вирусологическим исходом при терапии ВИЧ-инфицированных детей [43]. Только одно исследование показало, что взрослые пациенты с ВИЧ-инфекцией и генотипом *1/*1 полиморфного варианта rs35599367 гена *CYP3A4* имеют повышенный клиренс LPV по сравнению пациентами с генотипом *22/*22 [62]. Тот факт, что гомозиготы *CYP3A4*22* встречаются довольно редко, может объяснить, почему это исследование является изолированным открытием [63].

В пилотном исследовании среди двадцати ВИЧ-позитивных пациентов, принимающих LPV/RTV в монотерапии, полиморфный вариант *CYP3A4*1B* обнаружен у двух пациентов с вирусологической неудачей и снижением концентрации LPV. Эти данные могут свидетельствовать о том, что наличие SNP в *CYP3A4*, в частности варианта *CYP3A4*1B*, может играть определённую роль в снижении вирусологической эффективности [59]. Авторы признают, что данные этого пилотного анализа требуют подтверждения на массивной выборке пациентов с ВИЧ-инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успех АРТ зависит от многих факторов, как со стороны самого пациента (сопутствующие заболевания, приверженность к терапии, фармакогенетика), так и со стороны лекарственного препарата (фармакодинамика, фармакокинетика, взаимодействие с другими лекарствами) и самого вируса (фено- и генотипический профиль). Необходимость учитывать все эти факторы при разработке схем и режима дозирования при АРТ предполагает переход к персонализированной медицине.

За последние несколько лет многие исследования подтвердили, что биологические факторы, связанные с наследственностью, могут в значительной степени способствовать снижению эффективности и риску реализации нежелательных лекарственных реакций при терапии ВИЧ-инфекции. Именно генетические особенности пациента модулируют воздействие препарата на организм и являются основными факторами, определяющими реакцию организма на АРТ. Одними из генетических особенностей пациента являются активность ферментов, ответственных за метаболизм АРВП и переносчики лекарств, которые участвуют во всасывании, распределении и выведении лекарственных средств в организме. Таким образом, взаимодействие между лекарственными препаратами и наличием полиморфных вариантов в генах, участвующих в метаболизме или транспорте лекарств, в значительной степени способствуют межиндивидуальной вариативности антиретровирусного ответа. Поэтому расширение фармакогеномных знаний мо-

жет способствовать персонализации лечения ВИЧ и рациональному выбору и дозированию лекарств.

По мере накопления знаний появляется необходимость в новых исследованиях, которые будут сосредоточены на важных вопросах, до конца не исследованных – таких как фармакогеномные исследования у детей и подростков, учитывающие периоды роста и развития с изменением метаболической и транспортной системы, а также исследования, направленные на подтверждение раннее сообщённых ассоциаций в независимых, этнически разнообразных группах населения. Наконец предстоит оценить вклад фармакогеномных знаний в эффективность и безопасность АРТ в долгосрочной перспективе.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet*. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [date of access: 28.12.2020].
2. *Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом*. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [дата доступа: 10.01.2021].
3. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 808-822. doi: 10.1056/NEJMoa1507198
4. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016; 375(9): 830-839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693
6. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016; 316(2): 171-181. doi: 10.1001/jama.2016.5148
7. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskalova E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Arch Dis Child*. 2019; 104(S3): A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9
8. Shugaeva S, Petrova A, Vaniarkina A, Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Arch Dis Child*. 2019; 104(S3): A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329
9. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12(11): 772-780. doi: 10.1038/nrmicro3351
10. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*. 2012; 26(10): 1231-1241. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835521a3

11. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics*. 2017; 18(1): 85-98. doi: 10.2217/pgs-2016-0097
12. Neary M, Owen A. Pharmacogenetic considerations for HIV treatment in different ethnicities: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017; 13(11): 1169-1181. doi: 10.1080/17425255.2017.1391214
13. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Клинические рекомендации. 2017. URL: <http://rushiv.ru/category/docs/national-recs/kr-17/> [дата доступа: 10.01.2021].
14. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(1): 8-13. doi: 10.1097/QCO.0000000000000425
15. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010; 7(1): 4-10. doi: 10.1007/s11904-009-0038-4
16. FDA. *HIV and AIDS: Medicines to help you. Protease inhibitors*. URL: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/hiv-and-aids-medicines-help-you#protease> [date of access: 20.01.2021].
17. Hirani VN, Raucy JL, Lasker JM. Conversion of the HIV protease inhibitor nelfinavir to a bioactive metabolite by human liver CYP2C19. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32(12): 1462-1467. doi: 10.1124/dmd.104.001743
18. Hughes PJ, Cretton-Scott E, Teague A, Wensel TM. Protease inhibitors for patients with HIV-1 infection: A comparative overview. *P T*. 2011; 36(6): 332-345.
19. Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med*. 2001; 2(2): 105-113. doi: 10.1046/j.1468-1293.2001.00063.x
20. Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017; 6(2): 118-124. doi: 10.1002/cpdd.339
21. Greenblatt DJ, Harmatz JS. Ritonavir is the best alternative to ketoconazole as an index inhibitor of cytochrome P450-3A in drug-drug interaction studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(3): 342-350. doi: 10.1111/bcp.12668
22. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция у детей: клинические рекомендации. 2020. URL: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2021/05/KR-459-1.pdf> [дата доступа: 20.03.2021].
23. Barlow-Mosha L, Angelidou K, Lindsey J, Archary M, Cotton M, Dittmer S, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in HIV-infected infants and young children: Long-term follow-up of the IMPAACT P1060 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(8): 1113-1121. doi: 10.1093/cid/ciw488
24. World Health Organization. *Consolidated guideline on use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendation for a public health approach, second edition*. Geneva; 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf [date of access: 20.02.2021].
25. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003; 63(8): 769-802. doi: 10.2165/00003495-200363080-00004
26. Debouck C. The HIV-1 protease as a therapeutic target for AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992; 8(2): 153-164. doi: 10.1089/aid.1992.8.153
27. European Medicines Agency. *Kaletra® (lopinavir/ritonavir) soft capsules. Summary of product characteristics*. URL: <http://emc.medicines.org> [date of access: 26.02.2021].
28. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: A 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2004; 189(2): 265-272. doi: 10.1086/380799
29. Sham HL, Betebenner DA, Herrin T, Kumar G, Saldivar A, Vasavanonda S, et al. Synthesis and antiviral activities of the major metabolites of the HIV protease inhibitor ABT-378 (Lopinavir). *Bioorg Med Chem Lett*. 2001; 11(11): 1351-1353. doi: 10.1016/S0960-894X(01)00243-8
30. Cattaneo D, Cossu MV, Rizzardini G. Pharmacokinetic drug evaluation of ritonavir (versus cobicistat) as adjunctive therapy in the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(11): 927-935. doi: 10.1080/17425255.2019.1685495
31. Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: A protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(13): 2363-2375. doi: 10.1517/14656566.9.13.2363
32. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2006; 66(9): 1275-1299. doi: 10.2165/00003495-200666090-00012
33. Vogel M, Rockstroh JK. Safety of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV-infection. *Expert Opin Drug Saf*. 2005; 4(3): 403-420. doi: 10.1517/14740338.4.3.403
34. Arab-Alameddine M, Décosterd LA, Buclin T, Telenti A, Csajka C. Antiretroviral drug toxicity in relation to pharmacokinetics, metabolic profile and pharmacogenetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(5): 609-622. doi: 10.1517/17425255.2011.562891
35. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76
36. da Rocha IM, Gasparotto AS, Lazzaretti RK, Notti RK, Sprinz E, Mattevi VS. Polymorphisms associated with renal adverse effects of antiretroviral therapy in a Southern Brazilian HIV cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(11): 541-547. doi: 10.1097/FPC.0000000000000169
37. Martinec O, Huliciak M, Staud F, Cecka F, Vokral I, Cerveny L. Anti-HIV and anti-hepatitis C virus drugs inhibit P-glycoprotein efflux activity in Caco-2 cells and precision-cut rat and human intestinal slices. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(11): e00910-e00919. doi: 10.1128/AAC.00910-19
38. Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC, Stocco G, Crovella S, Brandão LAC, et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(12): 1286-1293. doi: 10.1002/jcph.165
39. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359(9300): 30-36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07276-8
40. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JSG, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the *CX3CR1* and *MDR-1* genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS*. 2003; 17(2): 201-208. doi: 10.1097/00002030-200301240-00010

41. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schäffeler E, Fischer J, Schwab M, et al. The C3435T mutation in the human *MDR1* gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(4): 293-298. doi: 10.1097/00008571-200106000-00003
42. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(3): 227-235. doi: 10.2217/14622416.8.3.227
43. Rakhmanina NY, Neely M, Van Schaik RHN, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, et al. *CYP3A5*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir-ritonavir in HIV-infected children. *Ther Drug Monit*. 2011; 33: 417-424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f
44. Liu X, Ma Q, Zhao Y, Mu W, Sun X, Cheng Y, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on plasma concentrations of efavirenz and lopinavir/ritonavir in Chinese children infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9): 1073-1080. doi: 10.1002/phar.1988
45. Elens L, Tyteca D, Panin N, Courtoy P, Lison D, Demoulin J-B, et al. Functional defect caused by the 4544G>A SNP in *ABCC2*: Potential impact for drug cellular disposition. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(12): 884-893. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182834d672b
46. Chandra P, Brouwer KL. The complexities of hepatic drug transport: Current knowledge and emerging concepts. *Pharm Res*. 2004; 21(5): 719-735. doi: 10.1023/b:pham.0000026420.79421.8f
47. Briz O, Serrano MA, Maclas RI, Gonzalez-Gallego J, Marin JJ. Role of organic anion-transporting polypeptides, OATP-A, OATP-C and OATP-8, in the human placenta-maternal liver tandem excretory pathway for foetal bilirubin. *Biochem J*. 2003; 371(Pt 3): 897-905. doi: 10.1042/BJ20030034
48. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liptrott N, Egan D, et al. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by *SLCO1B1* polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(2): 112-120. doi: 10.1097/FPC.0b013e31828335b02d
49. Kohlrausch FB, de Cássia Estrela R, Barroso PF, Suarez-Kurtz G. The impact of *SLCO1B1* polymorphisms on the plasma concentration of lopinavir and ritonavir in HIV-infected men. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(1): 95-98. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03551.x
50. Zhang X, Tierney C, Albrecht M, Demeter LM, Morse G, DiFrancesco R, et al. Discordant associations between *SLCO1B1* 521T→C and plasma levels of ritonavir-boosted protease inhibitors in AIDS clinical trials group study A5146. *Ther Drug Monit*. 2013; 35(2): 209-216. doi: 10.1097/FTD.0b013e318280d0ad
51. Mpeta B, Kampira E, Castel S, Mpye KL, Soko ND, Wiesner L, et al. Differences in genetic variants in lopinavir disposition among HIV-infected Bantu Africans. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(7): 679-690. doi: 10.2217/pgs.16.14
52. Dragović G, Dimitrijević B, Kušić J, Soldatović I, Jevtović D, Olagunju A, et al. Influence of *SLCO1B1* polymorphisms on lopinavir C_{trough} in Serbian HIV/AIDS patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86(7): 1289-1295. doi: 10.1111/bcp.14230
53. Lubomirov R, di Iulio J, Fayet A, Colombo S, Martinez R, Marzolini C, et al. ADME pharmacogenetics: Investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir co-formulated with ritonavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(4): 217-230. doi: 10.1097/FPC.0b013e31828336ee4
54. Glass TR, Rotger M, Telenti A, Decosterd L, Csajka C, Bucher HC, et al. Determinants of sustained viral suppression in HIV-infected patients with self-reported poor adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29186. doi: 10.1371/journal.pone.0029186
55. Prasad B, Evers R, Gupta A, Hop CECA, Salphati L, Shukla S, et al. Interindividual variability in hepatic organic anion-transporting polypeptides and P-glycoprotein (*ABCB1*) protein expression: Quantification by liquid chromatography tandem mass spectroscopy and influence of genotype, age, and sex. *Drug Metab Dispos*. 2014; 42(1): 78-88. doi: 10.1124/dmd.113.053819
56. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of *SLCO1B1* (OATP-C) variants, *SLCO1B1**5, *SLCO1B1**15 and *SLCO1B1**15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15(7): 513-522. doi: 10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f
57. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res*. 2010; 85(1): 190-200. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.001
58. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of *CYP3A*: Considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(8): 1323-1339. doi: 10.2217/pgs.09.53
59. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human *CYP3A4* and *CYP3A5* genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76
60. Elens L, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Vandercam B, Haufroid V. Association between *ABCC2* polymorphism and lopinavir accumulation in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(10): 1589-1597. doi: 10.2217/pgs.09.88
61. Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, Tuyama M, Suarez-Kurtz G. *CYP3A5* genotype has no impact on plasma trough concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84(2): 205-207. doi: 10.1038/clpt.2008.12
62. Olagunju A, Schipani A, Siccardi M, Egan D, Khoo S, Back D, et al. *CYP3A4**22 (c.522-191 C>T; rs35599367) is associated with lopinavir pharmacokinetics in HIV-positive adults. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24(9): 459-463. doi: 10.1097/FPC.0000000000000073
63. Stillemans G, Belkhir L, Hesselink DA, Haufroid V, Elens L. Pharmacogenetic associations with cytochrome P450 in antiretroviral therapy: What does the future hold? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(6): 601-611. doi: 10.1080/17425255.2018.1478964

REFERENCES

1. UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet*. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [date of access: 28.12.2020].
2. Federal Scientific and Methodological Centre for the Prevention and Control of HIV/AIDS. *HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2021*. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [date of access: 10.01.2021]. (In Russ.).
3. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 808-822. doi: 10.1056/NEJMoa1507198

4. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2016; 375(9): 830-839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693
6. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA.* 2016; 316(2): 171-181. doi: 10.1001/jama.2016.5148
7. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskalova E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Arch Dis Child.* 2019; 104(S3): A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9
8. Shugaeva S, Petrova A, Vaniarkina A, Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Arch Dis Child.* 2019; 104(S3): A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329
9. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12(11): 772-780. doi: 10.1038/nrmicro3351
10. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS.* 2012; 26(10): 1231-1241. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835521a3
11. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics.* 2017; 18(1): 85-98. doi: 10.2217/pgs-2016-0097
12. Neary M, Owen A. Pharmacogenetic considerations for HIV treatment in different ethnicities: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13(11): 1169-1181. doi: 10.1080/17425255.2017.1391214
13. National Association of HIV Prevention, Diagnosis and Treatment Specialists. *Clinical recommendations.* 2017. URL: <http://rushiv.ru/category/docs/national-recs/kr-17/> [date of access: 10.01.2021]. (In Russ.).
14. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31(1): 8-13. doi: 10.1097/QCO.0000000000000425
15. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010; 7(1): 4-10. doi: 10.1007/s11904-009-0038-4
16. FDA. *HIV and AIDS: Medicines to help you. Protease inhibitors.* URL: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/hiv-and-aids-medicines-help-you#protease> [date of access: 20.01.2021].
17. Hirani VN, Raucy JL, Lasker JM. Conversion of the HIV protease inhibitor nelfinavir to a bioactive metabolite by human liver CYP2C19. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32(12): 1462-1467. doi: 10.1124/dmd.104.001743
18. Hughes PJ, Cretton-Scott E, Teague A, Wensel TM. Protease inhibitors for patients with HIV-1 infection: A comparative overview. *P T.* 2011; 36(6): 332-345.
19. Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med.* 2001; 2(2): 105-113. doi: 10.1046/j.1468-1293.2001.00063.x
20. Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017; 6(2): 118-124. doi: 10.1002/cpdd.339
21. Greenblatt DJ, Harmatz JS. Ritonavir is the best alternative to ketoconazole as an index inhibitor of cytochrome P450-3A in drug-drug interaction studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(3): 342-350. doi: 10.1111/bcp.12668
22. National Association of HIV Prevention, Diagnosis and Treatment Specialists. *HIV infection in children: Clinical recommendations.* 2020. URL: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2021/05/KR-459-1.pdf> [date of access: 20.03.2021]. (In Russ.).
23. Barlow-Mosha L, Angelidou K, Lindsey J, Archary M, Cotton M, Dittmer S, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in HIV-infected infants and young children: Long-term follow-up of the IMPAACT P1060 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(8): 1113-1121. doi: 10.1093/cid/ciw488
24. World Health Organization. *Consolidated guideline on use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendation for a public health approach, second edition.* Geneva; 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf [date of access: 20.02.2021].
25. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003; 63(8): 769-802. doi: 10.2165/00003495-200363080-00004
26. Debouck C. The HIV-1 protease as a therapeutic target for AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992; 8(2): 153-164. doi: 10.1089/aid.1992.8.153
27. European Medicines Agency. *Kaletra® (lopinavir/ritonavir) soft capsules. Summary of product characteristics.* URL: <http://emc.medicines.org> [date of access: 26.02.2021].
28. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: A 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis.* 2004; 189(2): 265-272. doi: 10.1086/380799
29. Sham HL, Betebenner DA, Herrin T, Kumar G, Saldivar A, Vasavanonda S, et al. Synthesis and antiviral activities of the major metabolites of the HIV protease inhibitor ABT-378 (Lopinavir). *Bioorg Med Chem Lett.* 2001; 11(11): 1351-1353. doi: 10.1016/S0960-894X(01)00243-8
30. Cattaneo D, Cossu MV, Rizzardini G. Pharmacokinetic drug evaluation of ritonavir (versus cobicistat) as adjunctive therapy in the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(11): 927-935. doi: 10.1080/17425255.2019.1685495
31. Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: A protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(13): 2363-2375. doi: 10.1517/14656566.9.13.2363
32. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2006; 66(9): 1275-1299. doi: 10.2165/00003495-200666090-00012
33. Vogel M, Rockstroh JK. Safety of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV-infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4(3): 403-420. doi: 10.1517/14740338.4.3.403
34. Arab-Alameddine M, Décosterd LA, Buclin T, Telenti A, Csajka C. Antiretroviral drug toxicity in relation to pharmacokinetics, metabolic profile and pharmacogenetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7(5): 609-622. doi: 10.1517/17425255.2011.562891
35. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet.* 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76

36. da Rocha IM, Gasparotto AS, Lazzaretti RK, Notti RK, Sprinz E, Mattevi VS. Polymorphisms associated with renal adverse effects of antiretroviral therapy in a Southern Brazilian HIV cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(11): 541-547. doi: 10.1097/FPC.0000000000000169
37. Martinec O, Huliciak M, Staud F, Cecka F, Vokral I, Cerveny L. Anti-HIV and anti-hepatitis C virus drugs inhibit P-glycoprotein efflux activity in Caco-2 cells and precision-cut rat and human intestinal slices. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(11): e00910-e00919. doi: 10.1128/AAC.00910-19
38. Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC, Stocco G, Crovella S, Brandão LAC, et al. ABCB1 and ABCB1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(12): 1286-1293. doi: 10.1002/jcph.165
39. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359(9300): 30-36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07276-8
40. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JSG, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the *CX3CR1* and *MDR-1* genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS*. 2003; 17(2): 201-208. doi: 10.1097/00002030-200301240-00010
41. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schäffeler E, Fischer J, Schwab M, et al. The *C3435T* mutation in the human *MDR1* gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(4): 293-298. doi: 10.1097/00008571-200106000-00003
42. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(3): 227-235. doi: 10.2217/14622416.8.3.227
43. Rakhmanina NY, Neely M, Van Schaik RHN, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, et al. *CYP3A5*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir-ritonavir in HIV-infected children. *Ther Drug Monit*. 2011; 33: 417-424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f
44. Liu X, Ma Q, Zhao Y, Mu W, Sun X, Cheng Y, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on plasma concentrations of efavirenz and lopinavir/ritonavir in Chinese children infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9): 1073-1080. doi: 10.1002/phar.1988
45. Elens L, Tyteca D, Panin N, Courtoy P, Lison D, Demoulin J-B, et al. Functional defect caused by the *4544G>A* SNP in *ABCC2*: Potential impact for drug cellular disposition. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(12): 884-893. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182834d672b
46. Chandra P, Brouwer KL. The complexities of hepatic drug transport: Current knowledge and emerging concepts. *Pharm Res*. 2004; 21(5): 719-735. doi: 10.1023/b:pham.0000026420.79421.8f
47. Briz O, Serrano MA, Maclas RI, Gonzalez-Gallego J, Marin JJ. Role of organic anion-transporting polypeptides, OATP-A, OATP-C and OATP-8, in the human placenta-maternal liver tandem excretory pathway for foetal bilirubin. *Biochem J*. 2003; 371(Pt 3): 897-905. doi: 10.1042/BJ20030034
48. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikina A, Liptrott N, Egan D, et al. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by *SLCO1B1* polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(2): 112-120. doi: 10.1097/FPC.0b013e31828335b02d
49. Kohlrausch FB, de Cássia Estrela R, Barroso PF, Suarez-Kurtz G. The impact of *SLCO1B1* polymorphisms on the plasma concentration of lopinavir and ritonavir in HIV-infected men. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(1): 95-98. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03551.x
50. Zhang X, Tierney C, Albrecht M, Demeter LM, Morse G, DiFrancesco R, et al. Discordant associations between *SLCO1B1 521T→C* and plasma levels of ritonavir-boosted protease inhibitors in AIDS clinical trials group study A5146. *Ther Drug Monit*. 2013; 35(2): 209-216. doi: 10.1097/FTD.0b013e318280d0ad
51. Mpetia B, Kampira E, Castel S, Mpye KL, Soko ND, Wiesner L, et al. Differences in genetic variants in lopinavir disposition among HIV-infected Bantu Africans. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(7): 679-690. doi: 10.2217/pgs.16.14
52. Dragović G, Dimitrijević B, Kušić J, Soldatović I, Jevtović D, Olagunju A, et al. Influence of *SLCO1B1* polymorphisms on lopinavir C_{trough} in Serbian HIV/AIDS patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86(7): 1289-1295. doi: 10.1111/bcp.14230
53. Lubomirov R, di Iulio J, Fayet A, Colombo S, Martinez R, Marzolini C, et al. ADME pharmacogenetics: Investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir co-formulated with ritonavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(4): 217-230. doi: 10.1097/FPC.0b013e31828336eeee4
54. Glass TR, Rotger M, Telenti A, Decosterd L, Csajka C, Bucher HC, et al. Determinants of sustained viral suppression in HIV-infected patients with self-reported poor adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29186. doi: 10.1371/journal.pone.0029186
55. Prasad B, Evers R, Gupta A, Hop CECA, Salphati L, Shukla S, et al. Interindividual variability in hepatic organic anion-transporting polypeptides and P-glycoprotein (*ABCB1*) protein expression: Quantification by liquid chromatography tandem mass spectrometry and influence of genotype, age, and sex. *Drug Metab Dispos*. 2014; 42(1): 78-88. doi: 10.1124/dmd.113.053819
56. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of *SLCO1B1* (*OATP-C*) variants, *SLCO1B1*5*, *SLCO1B1*15* and *SLCO1B1*15+C1007G*, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15(7): 513-522. doi: 10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f
57. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res*. 2010; 85(1): 190-200. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.001
58. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of *CYP3A*: Considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(8): 1323-1339. doi: 10.2217/pgs.09.53
59. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human *CYP3A4* and *CYP3A5* genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76
60. Elens L, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Vandercam B, Haufroid V. Association between *ABCC2* polymorphism and lopinavir accumulation in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(10): 1589-1597. doi: 10.2217/pgs.09.88
61. Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, Tuyama M, Suarez-Kurtz G. *CYP3A5* genotype has no impact on plasma trough

concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84(2): 205-207. doi: 10.1038/clpt.2008.12

62. Olagunju A, Schipani A, Siccardi M, Egan D, Khoo S, Back D, et al. CYP3A4*22 (c.522-191 C>T; rs35599367) is associated with lopinavir pharmacokinetics in HIV-positive adults.

Pharmacogenet Genomics. 2014; 24(9): 459-463. doi: 10.1097/FPC.0000000000000073

63. Stillemans G, Belkhir L, Hesselink DA, Haufroid V, Elens L. Pharmacogenetic associations with cytochrome P450 in antiretroviral therapy: What does the future hold? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14(6): 601-611. doi: 10.1080/17425255.2018.1478964

Сведения об авторах

Самбялова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Манаенкова Татьяна Леонидовна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mtl@aids38.ru

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Information about the authors

Alexandra Yu. Sambialova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Tatiana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Tatiana L. Manaenkova – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mtl@aids38.ru

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детских инфекций».