

## Ассоциации полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией

А.Ю. Самбялова<sup>1</sup>, Т.А. Баирова<sup>1</sup>, Т.Л. Елецкая<sup>1,2</sup>, А.В. Бельских<sup>1</sup>, Е.В. Беляева<sup>1</sup>,  
О.А. Ершова<sup>1</sup>, Н.В. Немчинова<sup>1</sup>, В.В. Синьков<sup>1</sup>, Ю.К. Плотникова<sup>2</sup>, Л.В. Рычкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека  
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

<sup>2</sup> Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями  
664035, г. Иркутск, ул. Спартаковская, 11

### Резюме

Цель исследования – выявить связь между полиморфными вариантами гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективностью у детей, принимающих лопинавир в схеме антиретровирусной терапии. **Материал и методы.** В исследование включено 48 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 4 до 17 лет, получающих лопинавир в схеме антиретровирусной терапии. Первая группа – 32 пациента с вирусологической эффективностью, дети с неопределяемой вирусной нагрузкой <50 копий/мл, вторая группа – 16 пациентов без вирусологической эффективности, дети с определяемой вирусной нагрузкой >50 копий/мл. Библиотеки готовили в соответствии с протоколом DNA Flex, следуя рекомендациям производителя (Illumina, США). Секвенирование проводили на платформе NextSeq 550. **Результаты.** При таргетном секвенировании участка гена *SLCO1B1* выявлено 37 полиморфных вариантов. При анализе выявленных полиморфных вариантов установлено, что rs4149056 гена *SLCO1B1* ассоциирован с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией. Носительство генотипов TC/CC полиморфного варианта rs4149056 зарегистрировано чаще в группе с вирусологической эффективностью, чем без нее (отношение шансов 0,14, 95%-й доверительный интервал 0,01–0,812,  $p = 0,017$ ). **Заключение.** Носительство генотипов TC/CC полиморфизма rs4149056 может служить предиктором вирусологической эффективности у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию лопинавиром в схеме комбинированной антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** ген *SLCO1B1*, органические анион-транспортирующие полипептиды, rs4149056, ВИЧ-инфекция, полиморфные варианты, лопинавир, дети.

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

**Автор для переписки.** Самбялова А.Ю., e-mail: sambialova95@mail.ru

**Для цитирования.** Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Синьков В.В., Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В. Ассоциации полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):235–243. doi: 10.18699/SSMJ20250425

## Associations of *SLCO1B1* polymorphism with virological efficacy in children with HIV infection

A.Yu. Sambyalova<sup>1</sup>, T.A. Bairova<sup>1</sup>, T.L. Eletskaia<sup>1,2</sup>, A.V. Belskikh<sup>1</sup>, E.V. Belyaeva<sup>1</sup>,  
O.A. Ershova<sup>1</sup>, N.V. Nemchinova<sup>1</sup>, V.V. Sinkov<sup>1</sup>, Yu.K. Plotnikova<sup>2</sup>, L.V. Rychkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems  
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16

<sup>2</sup>Irkutsk Regional AIDS Centre  
664035, Irkutsk, Spartakovskaya st., 11

## Abstract

The aim of the study was to identify the association between polymorphism of the *SLCO1B1* gene and virological efficacy in children receiving lopinavir as part of their antiretroviral therapy. **Material and methods.** The study included 48 children with HIV infection aged 4 to 17 years receiving lopinavir as part of their antiretroviral therapy. The first group of 32 patients with virological efficacy included children with undetectable viral load <50 copies/ml, the second group of 16 patients without virological efficacy included children with detectable viral load >50 copies/ml. The libraries were prepared according to the DNA Flex protocol, following the manufacturer's recommendations (Illumina, USA). Sequencing was performed on the NextSeq 550 platform. **Results.** Targeted sequencing of the *SLCO1B1* gene region revealed 37 polymorphisms. Analysis of the identified polymorphisms showed that rs4149056 of the *SLCO1B1* gene is associated with virological efficacy in children with HIV infection. The carriage of TC/CC genotypes of the rs4149056 polymorphism was registered more often in the group with virological efficacy than without it (odds ratio 0.14, 95% confidence interval 0.01–0.812,  $p = 0.017$ ). **Conclusions.** The carriage of TC/CC genotypes of the rs4149056 polymorphism may serve as a predictor of virological efficacy in children with HIV infection receiving lopinavir therapy in combination antiretroviral therapy.

**Key words:** gene *SLCO1B1*, organic anion-transporting polypeptides, rs4149056, HIV infection, polymorphisms, lopinavir, children.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Sambyalova A. Yu., e-mail: sambialova95@mail.ru

**Citation.** Sambyalova A. Yu., Bairova T. A., Eletskaia T. L., Belskikh A. V., Belyaeva E. V., Ershova O. A., Nemchinova N. V., Sinkov V. V., Plotnikova Yu. K., Rychkova L. V. Associations of *SLCO1B1* polymorphism with virological efficacy in children with HIV infection. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):235–243. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250425

## Введение

Транспортные белки играют фундаментальную роль в биотрансформации лекарственных средств: всасывании, метаболизме, распределении и выведении препаратов из организма [1], обуславливая безопасность и эффективность терапии [2, 3]. Органические анион-транспортующие полипептиды (organic anion transporting polypeptides, OATP), кодируемые генами *SLCO* (solute carrier organic anion transporter family), представляют собой семейство растворимых транспортных белков-носителей, которые экспрессируются в кишечнике, печени и почках [4]. Одним из субстратов белка семейства переносчиков органических анионов растворенных веществ 1B1 (OATP1B1) является антиретровирусный препарат – лопинавир, относящийся к классу ингибиторов протеазы. Лопинавир вместе с бустером ритонавиром представляет собой предпочтительный препарат первой линии и основу стартовой схемы антиретровирусной терапии (АРТ) у детей [5]. Несмотря на высокую эффективность АРТ (~75 %), значительное число детей с ВИЧ по-прежнему сталкиваются с неэффективностью лечения и нежелательными лекарственными реакциями [6, 7]. Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей», 2024 г., эффективность АРТ складывается из трех показателей: клинической, иммунологической, вирусологической, и следует считать вирусологической

супрессией уровень РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 6 месяцев после начала АРТ [5]. При высокой вирусной нагрузке возрастает риск повреждения иммунной системы, возникает хроническое воспаление, развиваются лекарственная резистентность и оппортунистические инфекции, которые приводят к прогрессированию стадии заболевания и смертности пациентов [8].

Проведены фармакогенетические исследования для понимания факторов, отвечающих за изменчивость концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови, и их действия на лекарственный ответ. Влияние разных полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* (solute carrier organic anion transporter family member 1B1), кодирующего транспортный белок OATP1B1, на безопасность и эффективность антиретровирусной терапии лопинавиром описано в нашей предыдущей обзорной статье [9].

Таким образом, цель данного исследования – выявить связь между полиморфными вариантами гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективностью у детей, принимающих лопинавир в схеме антиретровирусной терапии.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Представленная работа явилась вторым этапом комплексного исследования детей, живущих с ВИЧ-инфекцией. На первом этапе с ян-

варя 2019 г. по март 2022 г. обследовано 184 ВИЧ-инфицированного ребенка 1–18 лет, находившихся на диспансерном наблюдении в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (ГБУЗ «ИОЦ СПИД»). Все участники и родители (опекуны) подписали информированное согласие на участие в проводимом исследовании, которое выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 10.3 от 24.12.2018).

На первом этапе исследования всем детям проведен терапевтический лекарственный мониторинг пяти антиретровирусных препаратов (ламивудин, абакавир, зидовудин, лопинавир, ритонавир), результаты которого представлены нами ранее [10, 11]; на их основании на втором этапе исключены пациенты, у которых концентрация лопинавира в плазме крови не достигала нижнего

уровня референсных значений (1000 нг/мл) [12]. Из общей выборки на данном этапе исследования отобраны 48 детей в возрасте от 4 до 17 лет, которые по данным двукратного измерения вирусной нагрузки распределены в две группы: группа 1 – 32 пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой <50 копий/мл (группа вирусологической эффективности); группа 2 – 16 лиц, имеющих вирусную нагрузку >50 копий/мл (группа без вирусологической эффективности). Результаты сравнительного анализа групп не выявили статистически значимых различий по возрасту, полу, стадии основного заболевания, схеме терапии на момент исследования и по продолжительности терапии (табл. 1).

### Определение вирусной нагрузки

РНК ВИЧ-1 в плазме крови определяли с использованием системы Abbott Real Time HIV-1 (Abbott Molecular, USA) в лаборатории в ГБУЗ «ИОЦ СПИД». Нижний предел обнаружения РНК HIV-1 в плазме крови методом ПЦР составлял 40 копий/мл для образцов объемом 600 мкл.

**Таблица 1.** Характеристика участников исследования, разделенных по вирусологической эффективности

**Table 1.** Characteristics of study participants divided by virological efficacy

Показатель	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 16)	p
Возраст, n (%):			
4–5 лет	2 (6,25)	1 (6,25)	0,45
6–12 лет	25 (78,13)	10 (62,5)	
>12 лет	5 (15,62)	5 (31,25)	
Пол, n (%):			
мужской	16 (50)	6 (37,5)	0,54
женский	16 (50)	10 (62,5)	
Стадия основного заболевания, n (%):			
2Б	9 (28,13)	5 (31,25)	0,85
3	16 (50)	7 (43,75)	
4А	6 (18,75)	4 (25)	
4Б	1 (3,12)	0	
Схема терапии на момент исследования, n (%):			
LPV/RTV, 3ТС, ZDV	14 (43,75)	5 (31,25)	0,38
LPV/RTV, 3ТС, ABC	17 (53,13)	10 (62,5)	
LPV/RTV, ABC, TDF	1 (3,12)	–	
LPV/RTV, ABC, ФАЗТ	–	1 (6,25)	
Продолжительность терапии, мес. (Ме [Q1–Q3])	66 [38,2–100]	68 [37,8–109]	0,95
Вирусная нагрузка 1 измерение, log <sub>10</sub> копий/мл (Ме [Q1–Q3])	0 [0–2]	2 [0–3]	0,02
Вирусная нагрузка 2 измерение, log <sub>10</sub> копий/мл (Ме [Q1–Q3])	0 [0–0]	3 [3–4]	0,0001

**Примечание.** Для сравнения групп использовали критерии  $\chi^2$  и Манна – Уитни; LPV/RTV – лопинавир/ритонавир, 3ТС – ламивудин, ZDV – зидовудин, ABC – абакавир, TDF – тенофовир, ФАЗТ – фосфазид; Ме [Q1–Q3] – медиана и межквартильный интервал.

## Секвенирование

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлась геномная ДНК, полученная из 100 мкл цельной венозной крови. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6%-й раствор этилендиамин-тетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73) при очередном плановом посещении ребенка ГБУЗ «ИОЦ СПИД».

Методом таргетного секвенирования провели комплексную оценку полиморфных вариантов высоковариабельных участков гена *SLCO1B1*. Праймеры для обогащения целевых областей гена подобраны с помощью программы Primer-BLAST (прямой – GGGCAATGGAAGTGCTACTG, обратный – GACAGTCAGTTTGGGAGGGA), захватывают область NC\_000012.12:g.21172948 – NC\_000012.12:g.21179310 и включают с 4-го по 7-й экзон гена *SLCO1B1*, синтезированы в ЗАО «Евроген». Нарработку целевых последовательностей проводили с помощью ПЦР. Реакционная смесь на 1 образец содержала 12,5 мкл БиоМастер LR HS-ПЦР (2×) ООО «Биолабмикс», по 4,0 мкл 5 мкМ прямого и обратного праймера, 1,5 мкл стерильной воды и 2,5 мкл ДНК, на общий объем 25 мкл. Условия амплификации были следующими: один цикл при 94 °С, 4 минуты, 10 циклов (94 °С, 20 с, 63 °С, 30 с, 68 °С, 8 минут), далее 24 цикла (94 °С, 20 с, 63 °С, 30 с, 68 °С, 8 (+10 с/цикл) минут) и один цикл дополнительной элонгации 68 °С 5 минут.

Приготовление библиотек выполняли в соответствии с протоколом DNA Flex, следуя рекомендациям производителя (Illumina, США). Секвенирование проводили на платформе NextSeq 550.

## Статистический анализ

Для статистического анализа использовали следующие функции из библиотеки stats в R: fisher.test для точного критерия Фишера, wilcox.test для U-критерия Манна – Уитни, chisq.test для проверки равновесия Харди – Вайнберга (HWE). Для количественных данных рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили (Me [Q1–Q3]). Различия между группами определяли с помощью критериев  $\chi^2$  и Манна – Уитни. Для поиска ассоциации генотипов полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с вирусологической эффективностью вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал к нему (95 % ДИ) по точному критерию Фишера. Статистически значимой разницу считали при  $p < 0,05$ .

## Анализ данных ngs

Первичная обработка данных включала удаление коротких прочтений низкого качества

( $Q < 20$ ) и технических последовательностей с использованием программы CutAdapt. Короткие прочтения на референсный геном NC\_000007.14 картировали с помощью программы Burrows-Wheeler Aligner. Индексирование и сортировка последовательностей осуществлялись с использованием программного обеспечения SAMtools. Нуклеотидные полиморфизмы определяли с использованием инструмента GATK HaplotypeCaller (Genome Analysis Toolkit). Функциональная аннотация выявленных полиморфизмов выполнялась с помощью программы SnpEff.

## Результаты

По результатам сравнительного анализа на первом этапе группы детей с вирусологической эффективностью и без таковой статистически значимо различались по концентрации лопинавира в плазме крови, которая составила 5051 [2420–7548] и 3906 [351–5896] нг/мл соответственно ( $p = 0,02$ ).

После биоинформатического анализа 9 образцов исключили из расчета из-за плохого качества прочтения. При таргетном секвенировании участка гена *SLCO1B1* выявлено 37 полиморфных вариантов, распределение частот генотипов, альтернативного аллеля и соответствие закону распределения Харди – Вайнберга представлено в табл. 2. Из идентифицированных 37 полиморфных вариантов в гене *SLCO1B1* 36 соответствовали теоретически ожидаемым равновесным распределениям Харди – Вайнберга, кроме rs4149094, который исключен из дальнейшего анализа.

На следующем этапе провели анализ частотных характеристик идентифицированных генотипов полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* и обнаружили ассоциации с вирусологической эффективностью (табл. 3). Установлено, что носительство генотипов TC/CC по полиморфизму rs4149056 гена *SLCO1B1* ассоциировано с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией. Анализ доверительных интервалов для ОШ полученных полиморфных вариантов rs4149041, rs76907011, rs2291074 показал, что значения границ включает единицу, что говорит об отсутствии статической значимости.

Таким образом, по результатам таргетного секвенирования гена транспортера органических анионов *SLCO1B1* идентифицирован полиморфный вариант rs4149056, который ассоциирован с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию лопинавиром.

Таблица 2. Распределение частот генотипов и альтернативного аллеля *SLCO1B1* у детей с ВИЧ-инфекциейTable 2. Distribution of genotype frequencies and the alternative allele of *SLCO1B1* in children with HIV infection

Полиморфный вариант	Аллель		n			v	HWE-p
	A	B	AA	AB	BB	B	
rs17330253	A	G	34	5	0	6,41	0,67
rs4149049	A	G	31	8	0	10,26	0,48
rs4149046	G	A	17	16	6	35,90	0,50
rs4149041	G	T	31	8	0	10,26	0,48
rs76907011	TT	T	31	8	0	10,26	0,48
rs2291074	A	G	31	8	0	10,26	0,48
rs7299630	C	T	19	15	5	32,05	0,47
rs12320965	C	A	10	15	14	44,87	0,16
rs60318946	A	G	27	11	1	16,67	0,92
rs10770789	T	A	1	13	25	19,23	0,65
rs10770790	T	G	0	7	32	8,97	0,54
rs4149094	T	delT	13	26	0	33,33	0,00
rs4149036	C	A	19	15	5	32,05	0,47
rs4149037	A	G	35	4	0	5,13	0,74
rs4149038	A	G	19	15	5	32,05	0,47
rs4149039	T	A	19	15	5	32,05	0,47
rs4149040	G	C	10	15	14	44,87	0,16
rs17329885	T	C	30	8	1	12,82	0,61
rs4149042	T	C	19	15	5	32,05	0,47
rs964614	C	T	0	7	32	8,97	0,54
rs964615	T	C	0	7	32	8,97	0,54
rs2306283	A	G	10	15	14	44,87	0,16
rs11045818	G	A	30	8	1	12,82	0,61
rs11045819	C	A	30	8	1	12,82	0,61
rs11045820	C	T	30	8	1	12,82	0,61
rs4149044	A	T	20	14	5	30,77	0,33
rs4149045	G	A	19	15	5	32,05	0,47
rs4149048	A	G	19	15	5	32,05	0,47
rs4149050	T	C	17	16	6	35,90	0,50
rs4149051	A	G	16	17	6	37,18	0,68
rs4149052	A	G	16	17	6	37,18	0,68
rs4149053	G	T	17	16	6	35,90	0,50
rs4149096	ТАСТТGТАСТТGТА	ТАСТТGТА	11	17	11	50,00	0,42
rs4149056	T	C	24	13	2	21,79	0,89
rs4149057	T	C	14	16	9	43,59	0,30
rs2291075	C	T	11	17	11	50,00	0,42
rs2291076	C	T	21	13	5	29,49	0,22

**Примечание.** А – референсная аллель; В – альтернативная аллель; n – численность носителей генотипа; v – частота альтернативной аллели (%); HWE-p – уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов по закону распределения Харди–Вайнберга.

## Обсуждение

Первым белком из семейства OATP, открытым у человека, был белок OATP1A2, который впоследствии клонирован как ортолог крысиного белка OATP1A1 [13]. Белки OATP в пределах одного семейства имеют  $\geq 40\%$  идентичности ами-

нокислотной последовательности и нумеруются арабскими цифрами (например, OATP1). Отдельные подсемейства включают OATP с идентичностью аминокислотной последовательности  $\geq 60\%$  и обозначаются буквами (например, OATP1B) [1]. OATP1B1 преимущественно экспрессируется на

**Таблица 3.** Ассоциации между полиморфными вариантами гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективностью у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией, n (%)**Table 3.** Associations between polymorphisms of the *SLCO1B1* gene and virological efficacy in children and adolescents with HIV infection, n (%)

Показатель	Генотип	1 группа, n = 24	2 группа, n = 15	ОШ (95 % ДИ)	p
rs4149056	TT	11 (45,83)	13 (86,67)	0,14 (0,01–0,812)	0,017
	TC/CC	13 (54,17)	2 (13,33)		
rs4149041	GG	22 (91,67)	9 (60)	6,92 (0,99–82,54)	0,037
	GT	2 (8,33)	6 (40)		
rs76907011	TT	22 (91,67)	9 (60)	6,92 (0,99–82,54)	0,037
	delT	2 (8,33)	6 (40)		
rs2291074	AA	22 (91,67)	9 (60)	6,92 (0,99–82,54)	0,037
	AG	2 (8,33)	6 (40)		

базолатеральной мембране гепатоцитов [14]. После всасывания в тонком кишечнике лекарства (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гипогликемические препараты, а также лопинавир) попадают в портальный кровоток, откуда с помощью OATP1B1 транспортируются в гепатоцит, где проходят пресистемный метаболизм [15].

Ген *SLCO1B1*, кодирующий транспортный белок OATP1B1, состоит из 14 кодирующих и одного некодирующего экзона. Это высокополиморфный ген, несколько полиморфных вариантов приводят к изменению аминокислотной последовательности в транспортном белке OATP1A1, тем самым изменяя его активность [16, 17]. К настоящему времени описано 26026 полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* в базе данных NCBI [18], к наиболее хорошо изученным относится rs4149056 (с.521T>C, V174A). G. Dragović et al. у взрослых с ВИЧ/СПИД обнаружили влияние данного полиморфного варианта на концентрацию лопинавира: у носителей референсного TT-генотипа она в 2 раза меньше, чем у носителей альтернативного генотипа CC ( $p = 0,002$ ) [2]. Вместе с тем сотрудниками Клинического и научно-исследовательского центра инфекционных заболеваний (Пекин, Китай) не выявлена статически значимая связь между генотипами rs4149056 и концентрацией лопинавира у детей [19]. Связь данного полиморфного варианта с вирусологическим исходом не установлена ни у детей с ВИЧ-инфекцией [20], ни и у взрослых [21]. Показано, что наличие генотипов TC/CC полиморфного варианта rs4149056 снижает экспрессию *SLCO1B1* и, как следствие, количество и функциональную активность транспортного белка на базолатеральной мембране гепатоцита, что детерминирует более медленное выведение его субстратов (метотрексата, розувастатина) с последующим по-

вышением риска развития нежелательных лекарственных реакций [14, 22].

Насколько нам известно, это первое исследование, оценивающее ассоциации полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективности у детей с ВИЧ-инфекцией в России. Полагаем, что альтернативная C-аллель полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* детерминирует изменение количества и функциональной активности транспортного белка OATP1B1, что увеличивает время циркуляции лопинавира в организме и его противовирусный эффект.

Полиморфные варианты rs4149041, rs76907011, rs2291074 картируются в интроне гена *SLCO1B1*. Частота референсных аллелей rs4149041, rs76907011, rs2291074 в исследуемой популяции составила 0,782. Вариант rs4149041 находится на 12-й хромосоме в позиции chr12:21175905 (GRCh38.p14). По данным проекта ALFA Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information NCBI) [23], частота референсной G-аллели составляет от 0,764 в популяциях восточной Азии до 0,965 в европейской популяции. Полиморфный вариант rs76907011 – это делеция нуклеотида в позиции chr12:21175452-21175453 (GRCh38.p14). Частота референсной аллели составляет 0,966 в европейской популяции и 0,77 – в азиатских популяциях. Полиморфный вариант rs2291074 картируется в позиции chr12:21173015 (GRCh38.p14), частота A-аллели – от 0,764 в азиатской популяции до 0,965 – в европейской. В международной базе данных NCBI [24] и международной базе знаний агрегирования, курации, интеграции и распространения знаний о влиянии генетических вариаций человека на индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам PharmGKB

[25] отсутствуют данные о вкладе указанных полиморфных вариантов гена в фармакокинетику лекарственных препаратов.

## Заключение

Носительство генотипов TC/CC полиморфизма rs4149056 гена *SLCO1B1* может служить предиктором вирусологической эффективности у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию лопинавиром в схеме комбинированной антиретровирусной терапии.

## Список литературы / References

- Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):653–665. doi: 10.1007/s00424-003-1168-y
- Dragović G., Dimitrijević B., Kušić J., Soldatović I., Jevtović D., Olagunju A., Owen A. 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
- Mo Q., Huang S., Ma J., Zhang J., Su R., Deng Q. Association between *SLCO1B1* polymorphism distribution frequency and blood lipid level in Chinese adults. *Br. J. Biomed. Sci.* 2021;78(1):23–27. doi: 10.1080/09674845.2020.1785692
- Wu Y., Fang F., Wang Z., Wen P., Fan J. The influence of recipient *SLCO1B1* rs2291075 polymorphism on tacrolimus dose-corrected trough concentration in the early period after liver transplantation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2021;77(6):859–867. doi: 10.1007/s00228-020-03058-w
- Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2024. Режим доступа: [clck.ru/3MyFA5](http://clck.ru/3MyFA5)
- National Association of Specialists in Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. Clinical Guidelines “HIV Infection in Children”. 2024. Available at: [clck.ru/3MyFA5](http://clck.ru/3MyFA5) [In Russian].
- Sigaloff K.C., Calis J.C., Geelen S.P., van Vugt M., de Wit T.F. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11(10):769–779. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70141-4
- Zhao Y., Mu W., Harwell J., Zhou H., Sun X., Cheng Y., Li C., Zhang F. Drug resistance profiles among HIV-1-infected children experiencing delayed switch and 12-month efficacy after using second-line antiretroviral therapy: an observational cohort study in rural China. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011;58(1):47–53. doi: 10.1097/QAI.0b013e318229f2a2
- Waalewijn H., Turkova A., Rakhmanina N., Cressey T.R., Penazzato M., Colbers A., Burger D.M.; Pediatric Antiretroviral Working Group (PAWG). Optimizing pediatric dosing recommendations and treatment management of antiretroviral drugs using therapeutic drug monitoring data in children living with HIV. *Ther. Drug Monit.* 2019;41(4):431–443. doi: 10.1097/FTD.0000000000000637
- Самбялова А.Ю., Байрова Т.А., Манаенкова Т.Л., Рычкова Л.В. Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ инфицированных пациентов. *Acta Biomed. Sci.* 2021;6(6-2):113–124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12
- 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 Biomed. Sci.* 2021;6(6-2):113–124. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12
- Самбялова А.Ю., Байрова Т.А., Бельских А.В., Манаенкова Т.Л., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Плотникова Ю.К., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В. Лекарственный мониторинг антиретровирусных препаратов у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. *Acta Biomed. Sci.* 2024;9(3):102–110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10
- Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Belskikh A.V., Manaenkova T.L., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Plotnikova Yu.K., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V. Drug monitoring of antiretroviral drugs in children with perinatal HIV infection. *Acta Biomed. Sci.* 2024;9(3):102–110. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10
- Самбялова А.Ю., Байрова Т.А., Манаенкова Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Кумратов Д.В., Парамонов А.И., Плотникова Ю.К., Коломеец Л.В., Рычкова Л.В. Некоторые фармакогенетические аспекты гена *ABCBI* в вариативности концентрации лопинавира / ритонавира у детей с ВИЧ-инфекцией: пилотное исследование. *Acta Biomed. Sci.* 2022;7(5-1):53–61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7
- Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Kumratov D.V., Paramonov A.I., Plotnikova Yu.K., Kolomeets L.V., Rychkova L.V. Some pharmacogenetic aspects of the *ABCBI* gene in lopinavir / ritonavir concentration variability in children with HIV infection: A pilot study. *Acta Biomed. Sci.* 2022;7(5-1):53–61. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7
- Crommentuyn K.M., Kappelhoff B.S., Mulder J.W., Mairuhu A.T., van Gorp E.C., Meenhorst P.L., Huitema A.D., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br. J. Clin. Phar-*

macol. 2005;60(4):378–389. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x

13. Kullak-Ublick G.A., Hagenbuch B., Stieger B., Scheingart C.D., Hofmann A.F., Wolkoff A.W., Meier P.J. Molecular and functional characterization of an organic anion transporting polypeptide cloned from human liver. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1274–1282. doi: 10.1016/0016-5085(95)90588-x

14. Roszkiewicz J., Michałek D., Ryk A., Swacha Z., Szymd B., Smolewska E. SLCO1B1 variants as predictors of methotrexate-related toxicity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2021;50(3):213–217. doi: 10.1080/03009742.2020.1818821

15. Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011;63(1):157–181. doi: 10.1124/pr.110.002857

16. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans. *J. Biol. Chem.* 2001;276(38):35669–35675. doi: 10.1074/jbc.M103792200

17. Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics*. 2008;9(1):19–33. doi: 10.2217/14622416.9.1.19

18. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available at: [clk.ru/3MyHNA](http://clk.ru/3MyHNA)

19. Liu X., Ma Q., Zhao Y., Mu W., Sun X., Cheng Y., Zhang H., Ma Y., Zhang F. 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

20. Rakhmanina N.Y., Neely M.N., van Schaik R.H., Gordish-Dressman H.A., Williams K.D., Soldin S.J., van den Anker J.N. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children. *Ther. Drug Monit.* 2011;33(4):417–424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f

21. Glass T.R., Rotger M., Telenti A., Decosterd L., Csajka C., Bucher H.C., Günthard H.F., Rickenbach M., Nicca D., Hirschel B., ... Swiss HIV Cohort Study. 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

22. Lehtisalo M., Taskinen S., Tarkiainen E.K., Neuvonen M., Viinamäki J., Paile-Hyvärinen M., Lilius T.O., Tapaninen T., Backman J.T., Tornio A., Niemi M. A comprehensive pharmacogenomic study indicates roles for SLCO1B1, ABCG2 and SLCO2B1 in rosuvastatin pharmacokinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2023;89(1):242–252. doi: 10.1111/bcp.15485

23. Phan L., Jin Y., Zhang H., Qiang W., Shekhtman E., Shao D., Revoe D., Villamarin R., Ivanchenko E., Kimura M., ... Kattman B.L. “ALFA: Allele Frequency Aggregator”. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 10 Mar. 2020. Available at: [clk.ru/3MyHep](http://clk.ru/3MyHep)

24. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available at: [clk.ru/3N6beA](http://clk.ru/3N6beA)

25. The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). Available at: [clk.ru/3MyHrW](http://clk.ru/3MyHrW)

#### Сведения об авторах:

**Самбялова Александра Юрьевна**, ORCID: 0000-0001-5790-6282, e-mail: [sambialova95@mail.ru](mailto:sambialova95@mail.ru)  
**Байрова Татьяна Ананьевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3704-830X, e-mail: [tбайрова38@mail.ru](mailto:tбайрова38@mail.ru)  
**Елецкая Татьяна Леонидовна**, ORCID: 0000-0001-9201-7288, e-mail: [vodnay.stihiay@gmail.com](mailto:vodnay.stihiay@gmail.com)  
**Бельских Алексей Владимирович**, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3678-7274, e-mail: [alex590750@yandex.ru](mailto:alex590750@yandex.ru)  
**Беляева Елена Владимировна**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6050-5287, e-mail: [belyeva\\_irk@mail.ru](mailto:belyeva_irk@mail.ru)  
**Ершова Оксана Александровна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0690-4636, e-mail: [oksana111088@mail.ru](mailto:oksana111088@mail.ru)  
**Немчинова Надежда Владимировна**, ORCID: 0000-0002-9720-8750, e-mail: [nemchinova.nad@gmail.com](mailto:nemchinova.nad@gmail.com)  
**Синьков Вячеслав Владимирович**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3396-9590, e-mail: [vsinkov@gmail.com](mailto:vsinkov@gmail.com)  
**Плотникова Юлия Кимовна**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2912-9118, e-mail: [aids@aids38.ru](mailto:aids@aids38.ru)  
**Рычкова Любовь Владимировна**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-2910-0737, e-mail: [iphrr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphrr@sbamsr.irk.ru)

#### Information about the authors:

**Alexandra Yu. Sambyalova**, ORCID: 0000-0001-5790-6282, e-mail: [sambialova95@mail.ru](mailto:sambialova95@mail.ru)  
**Tatyana A. Bairova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3704-830X, e-mail: [tбайрова38@mail.ru](mailto:tбайрова38@mail.ru)  
**Tatiana L. Eletskaaya**, ORCID: 0000-0001-9201-7288, e-mail: [vodnay.stihiay@gmail.com](mailto:vodnay.stihiay@gmail.com)  
**Aleksei V. Belskikh**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3678-7274, e-mail: [alex590750@yandex.ru](mailto:alex590750@yandex.ru)

**Elena V. Belyaeva**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6050-5287, e-mail: belyeva\_irk@mail.ru  
**Oksana A. Ershova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0690-4636, e-mail: oksana111088@mail.ru  
**Nadezhda V. Nemchinova**, ORCID: 0000-0002-9720-8750, e-mail: nemchinova.nad@gmail.com  
**Viacheslav V. Sinkov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3396-9590, e-mail: vsinkov@gmail.com  
**Yulia K. Plotnikova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2912-9118, e-mail: aids@aids38.ru  
**Lyubov V. Rychkova**, doctor of medical sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0003-2910-0737,  
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

*Поступила в редакцию 18.03.2025*

*После доработки 25.04.2025*

*Принята к публикации 10.07.2025*

*Received 18.03.2025*

*Revision received 25.04.2025*

*Accepted 10.07.2025*