

## Заключение

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что генетические полиморфизмы В12-зависимых ферментов фолатного цикла могут иметь роль фактора риска заболевания, его тяжести и неблагоприятного прогноза. Учитывая, что только в России получена достоверная ассоциация носительства генотипа GG по полиморфизму *MTRR* 66 A>G с шизофренией, проблема нарушений обмена фолатов, в частности дефицита кобаламина, при шизофрении в России требует особого внимания.

## Литература

1. Kinoshita M. One-carbon Metabolism and Schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2015;117(5):362–368. Japanese.
2. Kempisty B, Sikora J, Lianeri M, et al. MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2007 Jun;17(3):177–181.
3. Roffman JL, Brohawn DG, Nitenson AZ, et al. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):330–338. DOI:10.1093/schbul/sbr150
4. Lajin B, Alhaj Sakur A, Michati R, Alachkar A. Association between MTHFR C677T and A1298C, and MTRR A66G polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in a Syrian study cohort. *Asian J Psychiatr*. 2012 Jun;5(2):144–149. DOI: 10.1016/j.ajp.2012.03.002

# Влияние полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* на уровни остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Скрипка А. И.<sup>1</sup>, Крупенин П. М.<sup>1</sup>, Бочков П. О.<sup>2</sup>, Акмалова К. А.<sup>2</sup>, Когай В. В.<sup>1</sup>,  
Соколова А. А.<sup>1</sup>, Напалков Д. А.<sup>1</sup>, Сычѐв Д. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; *CES1*; *ABCB1*; дабигатран; фибрилляция предсердий; фармакокинетика; хроническая болезнь почек

## Для цитирования:

Скрипка А.И., Крупенин П.М., Бочков П.О., Акмалова К.А., Когай В.В., Соколова А.А., Напалков Д.А., Сычѐв Д.А. Влияние полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* на уровни остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 29–30. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10056

## Введение

Дабигатран – прямой конкурентный обратимый ингибитор тромбина, широко использующийся для профилактики ишемического инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. В настоящее время сохраняется нерешѐнный вопрос высокой межиндивидуальной вариабельности концентраций дабигатрана, что, возможно, связано с генетическими особенностями пациентов [2, 3]. Наибольший интерес для исследователей представляют генетические полиморфизмы генов *CES1* и *ABCB1*, которые могут оказывать значимое влияние на метаболизм и фармакокинетику дабигатрана, и, таким образом, являться определяющим фактором в развитии геморрагических осложнений [2, 3]. Учитывая преимущественный путь выведения антикоагулянта (до 80 % почками), а также отсутствие исследований среди коморбидных пациентов, была выбрана наиболее “уязвимая” группа больных, имеющих в анамнезе ФП и хроническую болезнь почек (ХБП).

## Цель

Установить наличие или отсутствие значимого влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*, *rs4148738*) и *CES1* (*rs2244613*) на уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана и риски развития геморрагических осложнений.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ФП и ХБП стадиями 3А и 3В, проходившие лечение на базе Университетской клинической больницы Сеченовского Университета (г. Москва) и получавшие дабигатран в дозе 110 или 150 мг<sup>2</sup> р/день в соответствии с клиническими рекомендациями. Генотипирование по полиморфизмам генов *ABCB1* (rs1045642 и rs4148738) и *CES1* rs2244613 проводилось с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System. Определение остаточной концентрации дабигатрана осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Остаточная концентрация дабигатрана нами была скорректирована относительно суточной дозы ЛС (C/D). Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ MS Excel и в программе R 3.4.3 с использованием стандартных методов вариационной статистики, с уровнем достоверности 0,05.

## Результаты

Всего в исследование было включено 96 пациентов, возраст – 51–89 лет (средний возраст 75 лет). Пациенты, получающие сниженную дозу дабигатрана (110 мг 2 р/день), были старше тех, кто получал 150 мг 2 р/день (79,8 против 67,9 лет;  $p < 0,0001$ ) и имели более низкий уровень клиренса креатинина (КК) (49,7 против 62,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,015$ ). Была получена высокая вариабельность значений остаточной равновесной концентрации дабигатрана: 118,4±100,3 нг/мл (0–484,4 нг/мл) у пациентов, находящихся на терапии сниженной дозы и 134,9±131,8 нг/мл (23–771,7 нг/мл). В ходе исследования полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* было выявлено: 14 (19,8 %) пациентов – гомозигот «дикого типа» (генотип *CC*), 58 (60,4 %) – гетерозигот и 19 (19,8 %) пациентов – носителей генотипа *TT*. По полиморфизму rs4148738: 14 (14,6 %) пациентов – носители генотипа *CC*, 48 (50 %) – пациенты с генотипом *CT*, а 34 (35,4 %) – с генотипом *TT*. Распределение генотипов по *CES1* rs2244613 оказалось следующим: 62 носителя генотипа *AA* (64,7 %), 29 – с генотипом *AC* (30,2 %) и 5 – *CC* (5,2 %). Полученное распределение генотипов по *CES1* и *ABCB1* подчиняется закону Харди–Вайнберга, что говорит о репрезентативности выборки. Не было отмечено достоверно значимого влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на C/D (тест Краскела–Уоллиса,  $p > 0,05$ ). Следует отметить, что носительство генотипа *CC* rs2244613 было сопряжено с более низкими значениями C/D в сравнении с носительством генотипа *AC* (150,1±137,8 против 525,13±524,6;  $p = 0,034$ ) и генотипа *AA* (150,1±137,8 против 501,2±416,3;  $p = 0,001$ ). В течение 15 мес. наблюдения были зафиксированы геморрагические осложнения у 13 пациентов, большинство из которых находились на сниженной дозе дабигатрана. Наиболее часто встречающимся типом кровотечения оказались кожные петехии. Также в группе пациентов наблюдалась смерть в результате желудочно-кишечного кровотечения. Поскольку в генотипе у каждого пациента может быть своя комбинация «диких» и полиморфных аллелей, мы оценили комбинированное действие этих аллелей с предполагаемым влиянием на фармакокинетику дабигатрана. Каждый пациент получил балл за носительство *TT* или *CT* в rs1045642, *CC* или *CT* в rs4148738 и *AA* в rs2244613 с максимальным баллом 3 за все перечисленные варианты аллеля и минимальным баллом 0 за их отсутствие. Существенного влияния носительства полиморфных аллелей по отдельности и в комбинации на риски развития геморрагических осложнений получено не было. Пациенты с кровотечениями и без них дополнительно сравнивались по C/D (540±334,7 против 482±463,2 нг/мл:мг/сутки;  $p = 0,6$ ) и носительству полиморфизмов – существенных различий в этом отношении обнаружено не было.

## Заключение

В ходе работы было выявлено, что генотип *CC* *CES1* rs2244613 оказывает значимое влияние на уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана у пациентов. Нами не было обнаружено существенного влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на остаточную концентрацию и риски развития геморрагических осложнений. Мы считаем, что будущие крупномасштабные исследования с длительным периодом наблюдения и расширенной линейкой тестируемых генов при выборе режима и дозирования антикоагулянтной терапии позволят учитывать не только массу тела, возраст и функциональное состояние почек, но и генетические особенности пациента.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16–15–00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

## Литература

1. Pare G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127:1404–1412.
2. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb. Res*. 2016;144:1–5.
3. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157:805–810.