

Фармакогенетика и Фармакогеномика



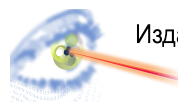
№ 2, 2019



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 2, 2019 г.

Главный редактор

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО), г. Москва

Заместитель главного редактора

Лифшиц Галина Израилевна — д.м.н., профессор Медицинского факультета Новосибирского государственного университета, зав. лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Научный редактор

Загородникова Ксения Александровна — к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Баранов Владимир Сергеевич
д.м.н., член-корр. РАН, зав. лабораторией пренатальной диагностики ФГБУ «НИИ АИР им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

Батури Владимир Александрович
д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь

Вавилин Валентин Андреевич
д.м.н., проф., руководитель лаборатории фармакокинетики и метаболизма лекарств НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН, г. Новосибирск

Затейщиков Дмитрий Александрович
д.м.н., проф. кафедры кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра УДП РФ, г. Москва

Казаков Руслан Евгеньевич
к.б.н., начальник отдела клинической фармакогенетики и персонализированной медицины Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздрава, г. Москва

Клейменова Елена Борисовна
д.м.н., нач. управления контроля качества оказания медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России, проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Ларионова Валентина Ильинична
д.м.н., проф., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Леонова Марина Васильевна
д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, г. Москва

Мирзаев Карин Бадавинович
к.м.н., руководитель отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Белоусов Дмитрий Юрьевич — ответственный за выпуск журнала, +7 (910) 449-22-73; e-mail: clinvest@mail.ru

Афанасьева Елена Владимировна — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ», подписка +7 (916) 986-04-65; e-mail: eva88@list.ru

Жук Елена Владимировна — дизайн и верстка; e-mail: elenazuk70@mail.ru

Подписано в печать 31.12.2019 г.

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ», www.lzdat-oki.ru

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

www.PharmacoKinetica.ru
www.ClinVest.ru
www.Hospital-Apteka.ru
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.HealthEconomics.ru
www.Market-Access-Solutions.ru
www.Фармакогенетика.рф

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Дайджест «Больничная аптека»
Фармакогенетика и Фармакогеномика
Антибиотики и Химиотерапия

WEB-порталы

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Фармакогенетическое тестирование: значение биоинформатики для имплементации в клиническую практику
Сычёв Д.А. 3

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние гена моноаминоксидазы типа Б на развитие леводопамин-индуцированных дискинезий при болезни Паркинсона
Ахмадеева Г.Н., Хидиятова И.М., Гулязова И.Р., Таюпова Г.Н., Байтмерев А.Р., Магжанов Р.В. 4

Рациональность определения носительства полиморфного маркера G735A гена *DPYD* у онкологических пациентов в Челябинской области.
Результаты пилотного исследования
Барышева В.О., Кетова Г.Г., Дворчик Е.Е., Сальников М.С. 6

Ассоциация носительства однонуклеотидного варианта rs1799971 гена *OPRM1* с эффективностью противоболевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы
Боброва О.П., Зобова С.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Югено Я.С. 8

Ассоциация однонуклеотидного варианта rs1800955 промотора гена *DRD4* с риском развития tardive дискинезии
Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. 9

Влияние полиморфизма *CYP2D6*4* на эффективность терапии большого депрессивного эпизода
Доценко А.М., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Ефимова Н.Д. 10

Роль носительства однонуклеотидных вариантов генов *CYP2D6* и *ABCB1* в эффективности терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией
Зобова С.Н., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Яковлева К.Д., Первунин А.В., Правдин Д.Е., Прусова Т.И. 12

Исследование полиморфизма генов системы регуляции артериального давления, транспортера *SLCO1B1* и карбоксилэстеразы 1 (*CES1*) у больных артериальной гипертензией, принимающих эналаприл
Иконникова А.Ю., Селяева Л.С., Наседкина Т.В., Родина Т.А., Мельников Е.С., Дмитриев А.И., Казаков Р.Е. 13

Экспрессия генов лейкотриеновых рецепторов *LTB4R* и *LTB4R2* как прогностические и предиктивные маркеры рака молочной железы
Калинкин А.И., Немцова М.В., Кузнецова Е.Б., Сизин В.О., Игнатова Е.О., Кекеева Т.В., Поддубская Е.В., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Танас А.С. 16

Этнические различия в генетике развития артериальной гипертонии (на примере двух популяций: русские и буряты)
Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. 17

Особенности комплексного фармакогенетического подхода к терапии розувастатином у пациентов с ИБС
Кононов С.И., Полоников А.В., Маль Г.С. 19

Исследование влияния полиморфизма генов <i>CYP2C9</i> и <i>CYP2C19</i> на риск желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС и ИПП	
Иконникова А.Ю., Лисица Т.С., Наседкина Т.В., Лукина Г.В., Савенкова Н.А., Бодунова Н.А.	21
Полиморфизм <i>NAT2</i> ^{Lys268Arg(A803G)} и общий IgE в прогнозе клинического течения коинфекции ВИЧ-туберкулёз	
Мальцева Н.В., Казанцева О.М., Викторова И.Б., Архипова С.В., Ханин А.Л.	23
Оценка взаимосвязи полиморфизмов генов <i>ABCB1</i> , <i>CYP3A4</i> и <i>CYP3A5</i> с изменениями концентрации ривароксабана в крови у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей	
Миннигулов Р.М., Сычев Д.А., Бочков П.О., Акмалова К.А., Юдина И.Ю., Лычагин А.В., Морозова Т.Е.	25
Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию	
Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., Сычёв Д.А.	26
Взаимосвязь носительства генетических полиморфизмов метионин синтазы (<i>MTR</i>) 2756 A>G и метионин синтазы редуктазы (<i>MTRR</i>) 66 A>G с шизофренией и её симптомами среди жителей Нижегородской области	
Семенов И.В., Жилыева Т.В., Благоданова А.С., Мазо Г.Э.	27
Влияние полиморфизмов <i>CES1</i> и <i>ABCB1</i> на уровни остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	
Скрипка А.И., Крупенин П.М., Бочков П.О., Акмалова К.А., Козай В.В., Соколова А.А., Напалков Д.А., Сычёв Д.А.	29
Ассоциация полиморфизмов rs6265 <i>BDNF</i> и <i>CYP2D6</i> *4 с когнитивными функциями у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении	
Сосин Д.Н., Иващенко Д.В., Иванов М.В., Сычёв Д.А.	31
Фармакогенетическая вариабельность в трёх российских популяциях: возрастные аспекты	
Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Эрдман В.В., Туктарова И.А., Мустафина О.Е.	32
Влияние полиморфных вариантов <i>DRD2</i> rs1800497 и <i>HTR2A</i> rs6313 на параметры эффективности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом	
Хоанг С.З., Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычёв Д.А.	34
Влияние афобазола на активность <i>ABCB1</i> -белка у пациентов с низкой тревожностью	
Щулькин А.В., Черных И.В., Гацанова М.В., Якушева Е.Н.	35

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Персонализированный подход в терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска: оценка варианта гена *SLCO1B1*

Блохина А.В., Ершова А.И., Зятенкова Е.В., Киселёва А.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. 38

Клинический случай аномалии развития плода у пациентки со структурной эпилепсией на фоне врожденных пороков развития головного мозга и приёма вальпроатов

Доморацкая Е. А., Усольцева А.А., Дмитренко Д.В. 39

Развитие нежелательных реакций на фоне приёма вальпроовой кислоты у пациента с синдромом Жильбера – Лебруйе

Зубович Т.И., Дмитренко Д.В. 41

Нарушения одноуглеродного обмена при терапевтически резистентных депрессиях: два семейных клинических случая

Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. 43

Клинический случай обследования пациента с синдромом перегрузки железом. Дифференциальная молекулярно-генетическая диагностика, выбор лечения

Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Лазарев В.В., Кадникова Н.Г., Кочетков А.В. 44

Генетическая гетерогенность расстройств аутистического спектра: фокус на синдром Люскан-Люмиш

Савинова А.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. 46

Особенности персонализированного выбора противоэпилептического препарата у пациента, принимающего варфарин

Усольцева А.А., Дмитренко Д.В. 48

Развитие тяжёлых нежелательных реакций у ребёнка на фоне приёма ламотриджина

Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В. 50

Фармакогенетическое тестирование: значение биоинформатики для имплементации в клиническую практику

Сычёв Д.А.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва*



Фармакогенетическое тестирование, равно как и другие клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины, стали активно внедряться в клиническую практику. Важно понимать как врач будет использовать результаты данных тестов при принятии клинических решений по отношению к конкретному пациенту. Необходимо дать врачу реальный инструмент интерпретации полученных результатов — алгоритм, шкалу, формулу, модель персонализированного прогнозирования эффективности и безопасности применения того или иного лекарственного препарата. Причём эти инструменты должны быть «упакованы» в компьютеризированные системы поддержки принятия решений. Создать такой подход можно путём использования биоинформатических методов машинного обучения. С этих позиций сейчас сложилась острая потребность активной совместной работы специалистов в области клинической фармакогенетики и биоинформатики. И такая работа началась, и в ближайшее время на страницах нашего журнала будут опубликованы первые результаты. При этом клиницистам необ-

ходимо понимать, что качество таких моделей в плане предсказательной способности, напрямую зависит от качества и мощности формируемых нами выборок.

В текущем номере публикуются материалы III Российской зимней школы для молодых учёных и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии. В ходе данного мероприятия мы обмениваемся опытом и находим партеров, для совместных проектов, в т. ч. и в плане формирования адекватных выборок.

*Главный редактор журнала
д. м. н., профессор, член-корр. РАН, профессор РАН
Президент Общества фармакогенетики,
фармакокинетики и персонализированной терапии
Сычёв Дмитрий Алексеевич*

Влияние гена моноаминоксидазы типа В на развитие леводопа-индуцированных дискинезий при болезни Паркинсона

**Ахмадеева Г. Н.^{1,2,3}, Хидиятова И. М.¹, Гилязова И. Р.¹, Таюпова Г. Н.²,
Байтмеров А. Р.², Магжанов Р. В.³**

¹ – ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа

² – Общество с ограниченной ответственностью

«Национальный медицинский холдинг «МЕДСТАНДАРТ», Уфа

³ – ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

Ключевые слова: ген МАО-В; леводопа-индуцированные дискинезии; болезнь Паркинсона; rs1799836

Для цитирования:

Ахмадеева Г.Н., Хидиятова И.М., Гилязова И.Р., Таюпова Г.Н., Байтмеров А.Р., Магжанов Р.В. Влияние гена моноаминоксидазы типа В на развитие леводопа-индуцированных дискинезий при болезни Паркинсона // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 4–5. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10041

Введение

Леводопа-индуцированные дискинезии развиваются практически у всех пациентов с болезнью Паркинсона на фоне длительной терапии препаратом леводопа. У большинства пациентов это происходит примерно через пять лет лечения, однако иногда они развиваются гораздо раньше или гораздо позже. Определённая роль принадлежит генетическим факторам.

Фермент моноаминоксидазы типа В регулирует распад дофамина в головном мозге человека — снижение её активности может увеличить содержание свободных радикалов и привести к повреждению нейронов и глии в ЦНС. Ген *МАО-В* содержит полиморфный вариант *rs1799836* (SNP в интроне 13) — известно, что аллель *rs1799836*G* (*C) связан с более низкой активностью фермента [1].

В мировой литературе в ряде работ исследовалась возможная связь между данным полиморфным вариантом и риском развития болезнью Паркинсона, однако результаты оказались неубедительными. В двух больших метаанализах на основе 14 исследований было доказано влияние аллеля *rs1799836*A* на развитие болезни Паркинсона ($p = 0,001$; OR = 1,32; CI = 1,18–1,47) [23]. При этом исследований, изучающих возможное влияние данного полиморфного варианта на развитие леводопа-индуцированных дискинезий, нами не найдено.

Цель

Провести поиск ассоциаций полиморфного варианта гена моноаминоксидазы типа В с развитием леводопа-индуцированных дискинезий у пациентов с болезнью Паркинсона.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа. Первый этап был произведён в 2009–2011 гг. на базе Республиканского центра экстрапирамидной патологии РКБ им. Г.Г. Куватова [4], в рамках одномоментного поперечного клинико-генетического исследования. Мы обследовали 320 пациентов с диагнозом «спорадическая болезнь Паркинсона», установленным согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank), возраст от 18 до 70 лет. Второй этап обследования мы провели через 10 лет после первичного осмотра: у пациентов из первоначальной выборки мы оценили наличие и выраженность леводопа-индуцированных дискинезий по шкале MDS-UPDRS (часть IV). Пациенты были разделены на группы по наличию/отсутствию дискинезий, а также по тяжести имеющихся нарушений (длительность дискинезий в течение всего времени бодрствования); также учитывалось время возникновения дискинезии (до или после 5 лет от момента начала приёма леводопы). В ходе проведённого молекулярно-генетического исследования нами проведён анализ 16 полиморфных вариантов генов, вовлечённых в метаболизм дофамина и серотонина — рецепторов дофамина *DRD1* (*rs4532*), *DRD2* (*rs6275* и *rs1800497*), *DRD3* (*rs6280*), *DRD4* (*VNTR 48bp*, *rs747302*, *VNTR 120bp*) и серотонина *HTR1B*

(*rs6296*), *HTR2A* (*rs6311*), *HTR2C* (*rs6318*), транспортера серотонина 5-*HTT* (*Stin2* и 5-*HTTLPR*), ферментов катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (*rs4680*), моноаминоксидазы типа Б *MAO-B* (*rs1799836*), триптофангидроксилазы *TPH1* (*rs1800532*) и тирозингидроксилазы *TH* (*повторы (TCAT)n*). Использовались стандартные методы выделения ДНК, проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и рестрикционного анализа (ПДРФ). Для статистического анализа данных использовали пакет SPSS.

Результаты

Второй этап обследования в 2019 г. прошло 80 пациентов из первоначальной выборки — это было связано с прогрессированием заболевания, сменой места жительства или телефона пациентов, или их смертью. Дискинезии были выявлены у 55 человек (75 %), из которых 33 (60 %) отмечают значительную выраженность двигательных нарушений. Также отмечено, что у большинства пациентов (30 человек или 54,54 %) дискинезии возникли позже пяти лет приёма леводопы. При анализе распределения исследуемых полиморфных вариантов генов было выявлено соответствие закону Харди–Вайнберга. У пациентов с дискинезией наблюдается более высокая частота встречаемости аллеля *rs1799836*T* (*A) гена *MAO-B* по сравнению с пациентами без двигательных расстройств ($p = 0,0504$; OR = 2,19; CI = 1,04–4,63). При этом, хотя полученные результаты имеют достоверность на грани статистически значимой, мы посчитали необходимым их опубликовать, ввиду того что полученная тенденция может получить статистическую значимость при проведении репликативных исследований на более масштабных выборках.

Полученные нами положительные данные о влиянии полиморфных вариантов гена *DRD3* и *TPH1* на развитии леводопы-индуцированных дискинезий в этой же выборке пациентов были доложены ранее [5].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании была выявлена тенденция к ассоциации между полиморфным вариантом *rs1799836* гена *MAO-B* и риском развития леводопы-индуцированных дискинезий у пациентов с болезнью Паркинсона. С учётом имеющихся данных о влиянии данного полиморфного варианта на развития болезни Паркинсона в целом это диктует необходимость проведения дальнейших исследований на расширенных выборках пациентов с целью подтверждения статистической значимости полученных результатов. Данное пилотное исследование будет продолжено.

Литература

1. Balciuniene J, Emilsson L, Orelan L, et al. Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Hum. Genet.* 2002;110:1-7. DOI: 10.1007/s00439-001-0652-8
2. Sun YX, Wang XH, Xu AH, Zhao JH. Functional polymorphisms of the MAO gene with Parkinson disease susceptibility: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2014;345(Pt1-2):97-105. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.016
3. Liu Y, Wang Z, Zhang B. The relationship between monoamine oxidase B (MAOB) A644G polymorphism and Parkinson disease risk: a meta-analysis. *Ann Saudi Med.* 2014;34(1): 12-17. DOI: 10.5144/0256-4947.2014.12
4. Ахмадеева Г.Н. Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии болезни Паркинсона и её нейропсихологических проявлений [диссертация]. Науч. центр неврологии РАМН. — Москва; 2017. [Ahmadeeva G.N. Rol' genov sistemy metabolizma monoaminov v razvitii bolezni Parkinsona i eyo nejropsihologicheskikh proyavlenij [dissertaciya]. Nauch. centr nevrologii RAMN [dissertation] Moscow; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://docplayer.ru/60418054-Ahmadeeva-gulnara-nailevna-rol-genov-sistemy-metabolizma-monoaminov-v-razvitii-bolezni-parkinsona-i-eyo-nejropsihologicheskikh-proyavleniy.html>. Ссылка активна на 12.12.2019.
5. Akhmadeeva G, Khidiyatova I, Gilyazova I, et al. The role of genetic factors in levodopa-induced dyskinesias development in russian patients with parkinson's disease: a pilot study. Proceedings of the XXIV World Congress of Neurology; 2019 Oct 27-31; Dubai, United Arab Emirates (UAE).

Рациональность определения носительства полиморфного маркера G735A гена *DPYD* у онкологических пациентов в Челябинской области. Результаты пилотного исследования

Барышева В. О., Кетова Г. Г., Дворчик Е. Е., Сальников М. С.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Ключевые слова: ген *DPYD*; полиморфизм; фармакогенетическое тестирование; G735A

Для цитирования:

Барышева В.О., Кетова Г.Г., Дворчик Е.Е., Сальников М.С. Рациональность определения носительства полиморфного маркера G735A гена *DPYD* у онкологических пациентов в Челябинской области. Результаты пилотного исследования // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 6–7. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10042

Введение

Проблема борьбы с онкологическими заболеваниями остаётся приоритетной во всём мире. Онкологические заболевания являются второй из основных причин смерти в мире; так, в 2018 г. от этого заболевания умерли 9,6 млн человек [1]. Персонализированный подход к лечению онкологических больных предполагает индивидуализированный подбор схем лекарственной терапии и дозировки препаратов, которые должны учитывать генетические особенности каждого пациента.

Фармакогенетическое тестирование, предваряющее назначение лекарственных средств, широко включено в рекомендации международных и национальных профессиональных научных организаций [2].

В схемах химиотерапии рака толстой кишки (распространённого рака желудка, рака яичников, рака лёгких и других) наиболее часто используются препараты на основе фторпиримидинов (5-фторурацил и капецитабин), а также иринотекан [3].

Частота носительства аллельного варианта G735A гена *DPYD* в российской популяции составляет 0,69 %, что сопоставимо с другими европейскими этническими группами.

Гомозиготное носительство полиморфного маркера G735A ассоциируется с замедлением биотрансформации 5-фторурацила и капецитабина, высокими значениями их концентрации в плазме крови и повышенным риском развития выраженных НЛР [4].

При выявлении генотипа AA по полиморфному маркеру G735A гена *DPYD* рекомендуется отказаться от применения 5-фторурацила и капецитабина из-за очень высокого риска развития выраженных НЛР.

При выявлении генотипа GA по полиморфному маркеру G735A гена *DPYD* рекомендуется начинать лечение 5-фторурацилом и капецитабином с дозы, составляющей 50 % от регламентированной в инструкции по медицинскому применению.

Цель

Оценить рациональность определения носительства мутации G735A в гене *DPYD*, выявленного методом ПЦР, у пациентов, которым назначен 5-фторурацил или капецитабин в Челябинской области.

Материалы и методы

В данном пилотном исследовании рассматривается рациональность применения фармакогенетического тестирования для прогнозирования высокой токсичности (нейротоксичности, кардиотоксичности и т. д.) фторурацила и капецитабина, выбора режима дозирования данных препаратов. В данном варианте тестирования определяется полиморфный маркер G735A гена *DPYD* (кодирует фермент дигидропиримидиндигидрогеназу, которая осуществляет биотрансформацию 5-фторурацила и капецитабина до неактивных метаболитов).

В основе фармакогенетического тестирования (ФГТ) лежит обнаружение определённых генотипов, ассоциированных с изменённым фармакологическим ответом. Для определения данных генотипов используется метод ПЦР. В исследовании в качестве генетического материала использовалась кровь. Сбор крови не требовал

особой подготовки больного и осуществлялся при помощи системы «Vacuette» в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве консерванта. Расшифровка необходимых генотипов осуществлялась врачом лабораторной диагностики при помощи детектирующего амплификатора DT-96 («НПО ДНК-Технология», Россия) и наборов реагентов для выявления мутации G735A в гене *DPYD* с использованием ПЦР в режиме реального времени (производитель ООО «БиоЛинк», Россия).

Расшифровка результатов фармакогенетического тестирования для оценки токсичности проводилась с учётом практических рекомендаций и информации в базе данных The Pharmacogenomics Knowledgebase (www.pharmgkb.org). После интерпретации результата проводилась необходимая персонализированная коррекция терапии для конкретного пациента, включающая определение подходящего лекарственного препарата и режим дозирования.

Оценка гематотоксичности проводилась по данным общего анализа крови до начала терапии и после завершения курса терапии, оценка гепатотоксичности проводилась по данным общего биохимического анализа крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ) до начала терапии и после завершения курса терапии, оценка нефротоксичности проводилась по данным общего биохимического анализа крови (мочевина, креатинин) до начала терапии и после завершения курса терапии, оценка гастроинтестинальной токсичности проводилась по шкале токсичности (критерии NCI CTC версия 4.03, 2010 г.) до начала терапии и после окончания. Обработка данных проводилась при помощи статистических программ (MS Excel, SPSS Statistics 15.0).

Результаты

Для промежуточных метаболитов рекомендовало снизить дозу фторпиримидинов на 50 % от полной стандартной дозы у гетерозиготных носителей вариантов со сниженной функцией с.2846A>T (rs67376798) или с.1129–5923C>G (rs75017182). Для гомозиготных носителей аллелей со сниженной функцией рекомендовано назначение альтернативного лекарственного препарата [5].

Исследование включило результаты обследования 36 пациентов. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $63,0 \pm 11,57$ лет, 61,1 % пациентов были мужского пола. Все 100 % пациентов были отнесены к европеоидной расе, национальная принадлежность – русские.

На данном этапе исследования среди обследованных пациентов не было выявлено генов, ассоциированных с токсичностью фторурацила и капецитабина, также не было выявлено и критических проявлений токсичности от применения данных лекарственных препаратов по данным проведённых клинико-лабораторных обследований.

Заключение

Размер выборки для формирования однозначных выводов корреляции токсичности с носительством полиморфного маркера G735A гена *DPYD* пока недостаточен. Необходимо расширение объёма выборки. Данное исследование рассматривается как пилотное. Однако, вероятнее всего, учитывая низкую распространённость частоты встречаемости мутантных аллелей, применение данного вида тестирования в регионе будет нецелесообразным.

Литература

1. Рак. Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2018. – № 297. [Rak. Informacionnyj byulleten' VOZ [Internet]. 2018;297. (In Russ).] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения: 25.11.2019).
2. Caudle KE, Klein TE, Müller DJ, et al. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. *Current Drug Metabolism*. 2014;15(2):209–217. DOI: 10.2174/1389200215666140130124910
3. Переводчикова Н.И., Горбунова Н.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина: 2015. [Perevodchikova N.I., Gorbunova N.A. Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij. Moscow; Prakticheskaya medicina: 2015. (In Russ).]
4. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. (рекомендации для практикующих врачей). – М.: 2011. [Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretaciya rezul'tatov. (rekommendacii dlya praktikuyushchih vrachej). Moscow; 2011. (In Russ).]
5. Amstutz U, Henricks L, Offer S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 103(2), pp. 210–216. DOI: 10.1002/cpt.911

Ассоциация носительства однонуклеотидного варианта rs1799971 гена *OPRM1* с эффективностью противоболевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы

Боброва О. П.¹, Зобова С. Н.^{1,2}, Шнайдер Н. А.³, Дмитренко Д. В.¹, Югено Я. С.¹

¹ – ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

³ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: ген *DPYD*; полиморфизм; фармакогенетическое тестирование; G735A

Для цитирования:

Боброва О.П., Зобова С.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Югено Я.С. Ассоциация носительства однонуклеотидного варианта rs1799971 гена *OPRM1* с эффективностью противоболевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 8–9. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10043

Введение

Болевой синдром у пациентов с распространённым раком поджелудочной железы (РПЖ) является ведущим и, как правило, фармакорезистентным клиническим проявлением, что часто ассоциируется не только с толерантностью, но также с появлением многочисленных нежелательных реакций (НР) опиоидной терапии. Одной из причин неэффективности проводимого лечения является трудность оптимального подбора комбинированной анальгетической терапии конкретному пациенту. Наибольшую клиническую значимость представляют мю-рецепторы, являющиеся основной группой рецепторов, взаимодействующих с опиоидными анальгетиками. Поиск однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов-кандидатов, ассоциированных с чувствительностью к опиоидам, привёл к выбору фармакогенетического биомаркера функционирования мю-опиоидного рецептора типа 1 – ОНВ rs1799971 гена *OPRM1*, представляющего собой трансзицию *A118G*, ведущую к миссенс-мутации N40D и связанную со снижением чувствительности рецептора к лигандам (фентанилу, морфину, морфин-6-глюкурониду (M6G) и оксикодону).

Цель

Поиск ассоциации частоты носительства клинически значимого варианта rs1799971 гена мю-типа опиоидных рецепторов *OPRM1* и эффективности противоболевой терапии у пациентов с РПЖ для последующей разработки персонализированного подхода и снижения социально-экономических потерь.

Материалы и методы

Обследованы 81 пациент с верифицированным диагнозом РПЖ 1-4 стадии, получившие оперативное лечение (радикальное или паллиативное) в условиях онкодиспансера г. Красноярска. Выделение ДНК из лейкоцитов производили с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм»), ОНВ rs1799971 гена *OPRM1* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan («Applied Biosystems», США). Интенсивность хронического болевого синдрома (ХБС) определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до и спустя 3 мес. после начала терапии. Частоту носи-

тельства аллелей и генотипов ОНВ rs1799971 анализировали с помощью онлайн-калькулятора «Ген Эксперт» <http://gen-exp.ru>.

Результаты

Частота встречаемости рискованного вариантного аллеля *G* составила 11,7 %, что соответствует данным по европейской популяции (13,7 %; база ExAC). Доля лиц с гомозиготным генотипом *AA*, ассоциированным с нормальной чувствительностью к наркотическим анальгетикам, составила 77,8 % (63/81). Носительство гетерозиготного рискованного полиморфного варианта *AG* было отмечено у 21,0 % (17/81), тогда как гомозиготный генотип *GG* был выявлен у 1,2 % (1/81). Наибольшее число пациентов (33/81) имело 2-ю стадию заболевания, что позволило сформировать сопоставимые группы сравнения. Отмечались статистически значимые различия в уровне восприятия болевого синдрома до начала противоболевой терапии: так, у лиц с генотипом *AA* среднее значение ВАШ ($M \pm SE$) составило $77,08 \pm 2,08$ мм, у лиц с генотипом *AG* — $87,78 \pm 2,95$ мм ($p = 0,0044$, тест Манна–Уитни), что свидетельствует об индивидуальных особенностях восприятия эндогенного ХБС. Средняя суточная доза оксикодона у больных с генотипом *AA* составила $50,0 \pm 9,4$ мг, у лиц с генотипом *AG* — $93,3 \pm 15,7$ мг ($p = 0,0152$, тест Манна–Уитни).

Заключение

Таким образом, пациенты, несущие аллель *G* в гомо- или гетерозиготном состоянии, имеют индивидуальные особенности болевого сигнала и нуждаются в большем объеме противоболевой терапии для купирования хронического болевого синдрома.

Ассоциация однонуклеотидного варианта *rs1800955* промотора гена *DRD4* с риском развития тардивной дискинезии

Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф.

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: тардивная дискинезия; ген *DRD4*; rs1800955; атипичные антипсихотики; фармакогенетическое исследование

Для цитирования:

Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Ассоциация однонуклеотидного варианта rs1800955 промотора гена *DRD4* с риском развития тардивной дискинезии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 9–10.
DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10044

Введение

Тардивная дискинезия (ТД) — неврологическая нежелательная побочная реакция со стороны экстрапирамидной системы, сопровождающаяся аномальными произвольными неритмичными хореоформными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время длительного приёма антипсихотиков (АП). Развитие АП-индуцированной ИД связывают с угнетением дофаминергической передачи в nigrostriарной системе. Одной из предполагаемых теорий развития АП-индуцируемой ТД является генетическая. Ген *DRD4* на данный момент наименее изучен, в то же время наиболее перспективен для изучения, поскольку с высокой аффинностью к D_4 -рецепторам связывают, в частности, эффективность клозапина.

Цель

Изучение ассоциации риска развития АП-индуцированной ТД с однонуклеотидным вариантом (ОНВ) -521C>T (*rs1800955*) промоторного региона гена *DRD4*, кодирующего дофаминовый рецептор D_4 .

Материалы и методы

Открытое, обсервационное, проспективное исследование. Нами были протестированы 65 пациентов (53 муж — 81,54 %, 12 жен — 18,46 %) в возрасте от 18 до 60 лет европеоидной расы с диагнозом F20 на определение тяжести ТД на фоне монотерапии типичными и атипичными АП по шкалам BARS, SAS, ESRS. Проведено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНВ *rs1800955* промотора гена *DRD4*. Первая группа наблюдения — 22 пациента (33,8 %), которые получали типичные АП. Вторая группа наблюдения — 43 человека (66,2 %) получали атипичные АП. Тестирование проводилось в динамике: 1-й визит — до начала терапии АП; 2-й визит — через 8 недель от начала терапии.

Результаты

При анализе динамики оценок между первым и вторым визитами средние различия были следующими. По шкале BARS: $0,65 \pm 0,91$ баллов у больных, принимавших типичные АП, и $-0,02 \pm 0,05$ баллов — у больных, принимающих атипичные АП ($p = 0,02$). По шкале SAS: $2,92 \pm 3,07$ балла у больных, принимавших типичные АП и $-0,19 \pm 0,53$ — у принимавших атипичные АП ($p = 0,01$). По шкале ESRS: $10,08 \pm 6,84$ балла — у больных, принимавших типичные АП, и $0,31 \pm 0,87$ — у больных, принимавших АПВГ ($p = 0,0003$). При анализе данных, включая расчёт отношения шансов (ОШ), не было выявлено статистически значимых ассоциаций между носительством аллельных вариантов *rs1800955* промотора гена *DRD4* и вероятностью развития АП-индуцированной ТД: шкала BARS — аллель Т (ОШ = 0,39; ДИ: 0,03–3,87), аллель С (ОШ = 2,55; ДИ: 0,25–25,21); шкала SAS — аллель Т (ОШ = 1,33; ДИ: 0,58–3,03), аллель С (ОШ = 0,75; ДИ: 0,33–1,70); шкала ESRS — аллель Т (ОШ = 0,83; ДИ: 0,32–2,08), аллель С (ОШ = 1,20; ДИ: 0,47–3,03).

Заключение

По результатам пилотного фармакогенетического исследования, носительство ОНВ *rs1800955* в промоторной части гена *DRD4*, кодирующего дофаминовый рецептор D_4 , не ассоциировано с развитием АП-индуцированной ТД в исследуемой популяции, что может быть обусловлено как особенностями дрейфа генов, так и объёмом выборки.

Влияние полиморфизма *CYP2D6**4 на эффективность терапии большого депрессивного эпизода

Доценко А. М.¹, Морковин Е. И.², Стрыгин А. В.², Ефимова Н. Д.²

¹ – ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

² – ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград

Ключевые слова: депрессивный эпизод; антидепрессанты; однонуклеотидный полиморфизм; *CYP2D6*; *rs389207*

Для цитирования:

Доценко А.М., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Ефимова Н.Д. Влияние полиморфизма *CYP2D6**4 на эффективность терапии большого депрессивного эпизода // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 10–11. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10045

Введение

В широком спектре аффективных нарушений доминируют субдепрессивные и депрессивные расстройства различного генеза (эндогенные, психогенные, органические, соматогенные). Исследования последних лет подтверждают сведения об увеличении числа больных депрессией, наличии тенденции к хроническому течению монополярных депрессий, а также об инвалидизирующем характере этих аффективных расстройств [1].

Антидепрессанты третьего поколения, в частности, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, часто назначаются и являются первой линией фармакологического лечения таких пациентов. При этом эффективность и переносимость терапии, в основном, зависит от полиморфизма генов ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков [2, 3].

Носительство аллельных вариантов *CYP2D6*4* ассоциируется с замедлением биотрансформации анти-депрессантов, в частности флувоксамина, что приводит к быстрому развитию нежелательных реакций и последующей отмене препарата.

Цель

Оценить обоснованность выявления однонуклеотидного полиморфизма (SNP) 1846G > A гена *CYP2D6* (rs3892097, *CYP2D6*4*) у пациентов с депрессивными расстройствами для оптимизации терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациентов с большим депрессивным эпизодом, средний возраст которых $37,96 \pm 7,23$ лет. Оценка степени тяжести депрессии осуществлялась по шкале Гамильтона (HDRS). Выявление полиморфизма rs389207 (G1846A) гена *CYP2D6* производилось на real-time амплификаторе CFX96 (Bio-Rad). Критерии исключения: курение и наличие в терапии любых психотропных препаратов, кроме флувоксамина. Пациенты были обследованы в 1-й и 14-й дни амбулаторного лечения. Статистический анализ результатов проводили методами описательной и аналитической статистики.

Результаты

В результате генотипирования пациентов с большим депрессивным эпизодом было выявлено, что 19 пациентов (63,34 %) не являются носителями мутантного аллеля *CYP2D* (rs3892097), 11 пациентов (36,66 %) оказались медленными метаболиторами, согласно выявленному мутантному аллелю в гетерозиготном состоянии — генотип GA; ультрамедленных метаболиторов выявлено не было.

В ходе дисперсионного анализа установлено, что наиболее значимыми факторами, вносящими вклад в дисперсию среднего балла по шкале Гамильтона, были фактор «время» ($p < 0,0001$) и взаимодействие факторов «время*генотип» ($p = 0,0107$). Вклад фактора «генотип» носил характер тенденции ($p = 0,0762$). Межгрупповые различия в оценке по шкале Гамильтона на 14-й день от начала терапии были статистически значимыми ($p = 0,01$, критерий Ньюмена—Кеулса). Среднее изменение оценки по шкале Гамильтона составило $-10,26 \pm 3,6$ против $-7,18 \pm 1,17$ баллов. Выявлена корреляция между снижением оценки по шкале Гамильтона и генотипом ($r = 0,603$, $p = 0,0004$).

Заключение

В результате исследования выявлена зависимость характера ответа на терапию флувоксамином пациентов с большим депрессивным эпизодом от полиморфизма гена *CYP2D6*4*.

Литература

1. Барденштейн Л. М. Хронические депрессии: дистимия // *Российский медицинский журнал*. — 2012. — № 5. — С. 32–34. [Bardenshtein L.M. The chronic depressions: dysthymia. RMJ. 2012;5:32–34. (In Russ).]
2. Кукес В.Г. *Клиническая фармакогенетика*. [Электронный ресурс] / Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с. — ISBN 978-5-9704-0458-4 [Kukes V.G. *Klinicheskaya farmakogenetika*. [Elektronnyj resurs] / Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Moscow: GEOTAR-Media. 2007. (In Russ).] Режим доступа: <http://www.medcollegelib.ru>
3. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols, New Methods in Molecular Biology. *Humana Press*. 2005.

Роль носительства однонуклеотидных вариантов генов *CYP2D6* и *ABCB1* в эффективности терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией

**Зобова С. Н.^{1,2}, Дмитренко Д. В.¹, Шнайдер Н. А.³, Яковлева К. Д.¹,
Первунина А. В.¹, Правдин Д. Е.¹, Прусова Т. И.¹**

¹ – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

² – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск

³ – ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: вальпроевая кислота; эпилепсия; *CYP2D6*; *ABCB1*; носительство генов

Для цитирования:

Зобова С.Н., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Яковлева К.Д., Первунина А.В., Правдин Д.Е., Прусова Т.И. Роль носительства однонуклеотидных вариантов генов *CYP2D6* и *ABCB1* в эффективности терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 12–13. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10046

Введение

Среди факторов, отвечающих за фармакокинетику противоэпилептических препаратов, можно выделить комплекс ферментов цитохрома P450, ферменты семейства уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазы и гликопротеин Р (продукт гена *ABCB1*) – транспортный белок, препятствующий всасыванию лекарственных средств (ЛС) в кишечнике, проникновению их через гистогематические барьеры, а также способствующий выведению ЛС в желчь и мочу. Ключевыми цитохромами, участвующими в биотрансформации вальпроевой кислоты (ВК) до конечных метаболитов 4-ene-VPA, 4-OH-VPA и 5-OH-VPA, являются *CYP2C9*, *CYP2A6* и, в меньшей степени, *CYP2B6* [1]. Вместе с тем, формирование метаболитов на уровне других цитохромов (в том числе, *CYP2D6*) показано у 1–8 % пациентов с генотипом *CYP2C9*1* [2]. Изменение активности гликопротеина Р, экспрессирующегося в ЦНС эндотелиальными клетками, астроцитами и нейронами, может влиять на внутримозговую концентрацию препаратов, а также способствовать развитию фармакорезистентности. При этом роль гликопротеина Р в фармакокинетике ВК остаётся предметом дискуссии [3].

Цель

Выявление роли носительства клинически значимых полиморфных аллельных вариантов генов *CYP2D6* и *ABCB1* в кумуляции ВК и эффективности противоэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией из различных регионов России.

Материалы и методы

Обследовано 94 взрослых пациента с эпилепсией обоего пола из гг. Москвы (29/94), Самары (36/94) и Красноярска (29/94). Выделение ДНК из лейкоцитарной взвеси производили сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм»). Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *CYP2D6* (*3, *4, *10) и *ABCB1* (*rs1045642*, *rs1128503*, *rs2032582* – аллель Т ассоциирован со снижением экспрессии гена) определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan («Applied Biosystems», США). Терапевтический лекарственный мониторинг проводили через 12 ч (ТЛМ1) и через 2 ч после приёма ВК (ТЛМ2). Эффективность терапии оценивали по виду и кратности эпилептических приступов на фоне лечения. Для статистической обработки использовали онлайн-калькулятор «Ген Эксперт» <http://gen-exp.ru>.

Результаты

Показаны статистически значимые межрегиональные отличия в частоте носительства рискованных полиморфных вариантов *CYP2D6*: промежуточные метаболиты с генотипом **1/*10* преобладали среди жителей Самары, компаунд-гетерозиготы **4/*10* — среди красноярцев ($p < 0,001$). В то же время, во всех группах пациентов был выявлен только мажорный аллель А *CYP2D6*3*, ассоциированный с нормальной активностью фермента. По данным ТЛМ1, у компаунд-гетерозигот отмечались более высокие концентрации ВК ($p = 0,02$) по сравнению с носителями генотипов **1/*1* и **1/*10* (пациенты с генотипом **1/*4* и гомозиготы по рискованным вариантам в исследуемых выборках отсутствовали), при этом ассоциации генотипа *CYP2D6* с эффективностью терапии выявлено не было ($p = 0,053$). Значимых межрегиональных различий в частоте носительства аллелей и генотипов ОНВ rs1045642, rs1128503 и rs2032582 гена *ABCB1* не наблюдалось ($p > 0,05$). Носительство аллеля Т исследуемых ОНВ как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии, не оказывало значимого влияния на пиковую и остаточную концентрацию ВК по данным ТЛМ2 и ТЛМ1 ($p > 0,05$), а также не коррелировало с эффективностью терапии.

Заключение

Компаунд-гетерозиготное носительство полиморфных вариантов *CYP2D6*4* (вариант акцепторного сплайс-сайта) и **10* (миссенс-мутация Р34S) способствует кумуляции ВК у пациентов с эпилепсией. Изменение экспрессии гликопротеина Р не оказывает влияния на уровень ВК в плазме крови и эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–241.
2. Пилугина М.С. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина // *Вестник КБ №51*. — 2010. — Т. 3. — № 10. — С. 52–55. [Pilugina MS. Metabolic pathways of valproic acid and carbamazepine. *Vestnik KB №51*. 2010;3(10):52–55. (In Russ).]
3. Baltes S, Fedrowitz M, Tortós CL, et al. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of *in vitro* and *in vivo* transport assays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(1):331–343.

Исследование полиморфизма генов системы регуляции артериального давления, транспортёра *SLCO1B1* и карбоксилэстеразы 1 (*CES1*) у больных артериальной гипертензией, принимающих эналаприл

Иконникова А. Ю.¹, Селяева Л. С.¹, Наседкина Т. В.¹, Родина Т. А.²,
Мельников Е. С.², Дмитриев А. И.², Казаков Р. Е.²

¹ – ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), Москва

² – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ НЦЭСМП), Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия; эналаприл; ген *CES1*; ген *SLCO1B1*

Для цитирования:

Иконникова А.Ю., Селяева Л.С., Наседкина Т.В., Родина Т.А., Мельников Е.С., Дмитриев А.И., Казаков Р.Е. Исследование полиморфизма генов системы регуляции артериального давления, транспортёра *SLCO1B1* и карбоксилэстеразы 1 (*CES1*) у больных артериальной гипертензией, принимающих эналаприл // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 13–15. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10047

Введение

Препарат из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприл широко используется в качестве антигипертензивного средства. Эналаприл гидролизруется до активного метаболита энаприлата при участии фермента карбоксилэстеразы 1 (*CES1*). Было показано, что аллельные варианты гена *CES1*, обуславливающие низкую ферментативную активность, могут влиять на метаболизм эналаприла и других ингибиторов АПФ [1].

Мишенью препарата является ангиотензинпревращающий фермент, участвующий в многокомпонентном каскаде системы регуляции артериального давления (АД). В ряде исследований было показано влияние полиморфизма генов этой системы на эффективность применения эналаприла и вероятность развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [2]. Была обнаружена ассоциация полиморфных вариантов гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортёр органических анионов ОАТР1В1, который участвует в выводе из печени многих лекарственных средств (в том числе эналаприла), с повышенным риском развития кашля при приёме эналаприла [3].

Таким образом, известен ряд генов, полиморфные варианты которых могут выступать информативными фармакогенетическими маркерами, связанными с эффективностью и риском развития НЛР при приёме эналаприла.

Цель

Определить распространённость аллельных вариантов генов системы регуляции АД, а также генов, участвующих в транспорте и метаболизме эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией, принимающих эналаприл.

Материалы и методы

В исследование были включены 65 пациентов с артериальной гипертензией, которые получали антигипертензивную монотерапию эналаприлом. Подбор дозы эналаприла осуществлялся на основе офисного мониторинга АД. Проводилось определение фармакокинетических показателей (рассчитывали соотношение концентраций эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови до очередного приёма эналаприла и через 4 ч после приёма препарата при его курсовом применении) [4, 5].

Определение генетических вариантов *REN* (rs2368564), *AGT* (rs699), *AGTR1* (rs5186), *BKR2* (rs1799722), *ADRB2* (rs1042714, rs1042713), *SLCO1B1* (rs4149056) осуществлялось с помощью гидрогелевого биочипа (ИМБ РАН). Инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE* (rs1799752) определяли методом ПЦР с последующим электрофорезом в агарозном геле. Для анализа гена *CES1* определяли число копий гена (*CES1A1*), псевдогена (*CES1P1*) и гибрида гена и псевдогена (*CES1A2*) с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени. У образцов с *CES1A2* определяли наличие сильного промотора с SP(+) сайтами, который приводит к повышенной транскрипционной активности. Анализ rs71647871 осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием в качестве матрицы фрагмента 12,5 т.п.о., полученного с помощью ПЦР длинных фрагментов и специфичного для области от промотора до экзона 5 *CES1A1*. Определение rs2244613 гена *CES1* осуществляли с помощью набора «ГенТест CES1» (ООО «Номотек») с использованием геномной ДНК.

Результаты

Частоты генотипов *REN* (rs2368564), *AGT* (rs699), *AGTR1* (rs5186), *BKR2* (rs1799722), *ADRB2* (rs1042714, rs1042713), *SLCO1B1* (rs4149056), *ACE* (rs1799752) представлены в табл. 1. Распределение генотипов соответствует равновесию Харди–Вайнберга.

Генотипирование *CES1* было проведено для 64 образцов. Частоты диплотипов, определённые на основе анализа числа копий гена и псевдогена, приведены в табл. 2. Сильный промотор в *CES1A2* выявлен в 1 образце. Результаты генотипирования по rs2244613 и rs71647871 представлены в табл. 2.

Заключение

В ходе работы нами было проведено генотипирование выборки пациентов, получавших антигипертензивную монотерапию эналаприлом. Полиморфные варианты генов, продукты которых участвуют в транспорте и метаболизме этого препарата, а также генов системы регуляции АД, широко распространены в популяции. В продолжение работы планируется провести сопоставление генотипов с данными об эффективности и фармакокинетике эналаприла в исследуемой выборке, а также включить в анализ большее число полиморфных вариантов в гене *CES1*, которые могут оказывать влияние на его функциональную активность.

Таблица 1

Частоты генотипов генов системы регуляции АД и гена *SLCO1B1*

Генотип	Частота	χ^2 , p	Генотип	Частота	χ^2 , p
ACE (rs1799752)			AGTR1 (rs5186)		
I/I	15 (23,08 %)	1,9455	A/C	24 (36,92 %)	2,432
D/D	13 (20 %)	$p = 0,163$	C/C	9 (13,85 %)	$p = 0,119$
I/D	37 (56,92 %)		A/A	32 (49,23 %)	
AGT (rs699)			BKR2 (rs1799722)		
C/C	26 (40,6 %)	0,4288	G/G	20 (30,8 %)	0,0016
T/C	28 (43,75 %)	$p = 0,5126$	C/G	32 (49,24 %)	$p = 0,9682$
T/T	11 (15,56 %)		C/C	13 (20 %)	
REN (rs2368564)			ADRB2 (rs1042713)		
A/A	4 (6,3 %)	1,999	A/A	11 (17,2 %)	0,0785
G/A	19 (29,7%)	$p = 0,2733$	A/G	31 (46,9 %)	$p = 0,779$
G/G	41 (64%)		G/G	23 (35,9 %)	
ADRB2 (rs1042714)			SLCO1B1 (rs1213854356)		
G/G	8 (10,93 %)	0,02954	T/T	47 (72,31 %)	0,228
C/G	26 (40,63 %)	$p = 0,5868$	T/C	17 (26,15 %)	$p = 0,633$
C/C	31 (48,44 %)		C/C	1 (1,54%)	

Таблица 2

Результаты генотипирования гена *CES1*

Анализ структурной области <i>CES1</i>					
	<i>CESA1</i>	<i>CES1A2</i>	<i>CES1P1</i>	Число диплотипов	Частота, %
Число копий в диплотипе	2	0	2	31	48,4
	2	1	1	28	43,8
	2	2	0	5	7,8
rs2244613			rs71647871		
CC	CA	AA	GG	GA	AA
5 (7,8 %)	28 (43,8 %)	31 (48,4 %)	61 (95, 3%)	3 (4,7 %)	—

Литература

1. Tarkiainen EK, Tornio A, Holmberg MT et al. Effect of carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation on the pharmacokinetics of quinapril and enalapril. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1131–1138. DOI: 10.1111/bcp.12667
2. Mukae S, Itoh S, Aoki S, Iwata T, Nishio K, Sato R, Katagiri T. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens*. 2002;16(12):857–863.
3. Luo JQ, He FZ, Wang ZM, et al. *SLCO1B1* Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril)-Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Sci Rep*. 2015;5:17253. DOI: 10.1038/srep17253
4. Родина Т.А., Мельников Е.С., Белков С.А., и др. Экспресс-методика определения эналаприла и его основного метаболита эналаприлата в сыворотке крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. –2016. – № 4. – С. 184–189. [Rodina T.A., Melnikov E.S., Belkov S.A., et al. Express method for determination of enalapril and enalaprilat in human serum by HPLC-MS/MS. *Drug development & registration*. 2016;(4):184–189. (In Russ).]
5. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Дмитриев А.И., и др. Особенности фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации // *КардиоСоматика*. 2019;10(3):37–41. [Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Dmitriev AI, et al. Pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension depending on the glomerular filtration rate. *Cardiosomatics*. 2019;10(3):37–41. (In Russ).] DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190409

Экспрессия генов лейкотриеновых рецепторов *LTB4R* и *LTB4R2* как прогностические и предиктивные маркеры рака молочной железы

**Калинкин А. И.¹, Немцова М. В.^{1,2}, Кузнецова Е. Б.^{1,2}, Сигин В. О.¹, Игнатова Е. О.³,
Кекеева Т. В.¹, Поддубская Е. В.², Залетаев Д. В.^{1,2}, Стрельников В. В.¹, Танас А. С.¹**

¹ – ФГБНУ «Медико-Генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

² – ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

³ – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Ключевые слова: *LTB4R*; ген *LTB4R2*; лейкотриеновых рецепторы; рак молочной железы

Для цитирования:

Калинкин А.И., Немцова М.В., Кузнецова Е.Б., Сигин В.О., Игнатова Е.О., Кекеева Т.В., Поддубская Е.В., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Танас А.С. Экспрессия генов лейкотриеновых рецепторов *LTB4R* и *LTB4R2* как прогностические и предиктивные маркеры рака молочной железы // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 16–17.
DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10048

Введение

Сигналинг лейкотриеновых рецепторов участвует в прогрессировании различных видов опухолей, в том числе при раке молочной железы (РМЖ). Экспрессия лейкотриеновых рецепторов *LTB4R* и *LTB4R2* вовлечена в пролиферацию, выживание, миграцию и метастазирование раковых клеток [1]. Повышенная экспрессия *LTB4R* блокирует анти-пролиферативный сигналинг TGF- β 1 в клеточных линиях РМЖ [2]. Эктопическая экспрессия *LTB4R2* ассоциирована с повышенной инвазивностью клеток РМЖ [3]. Использование метода широкогеномного бисульфитного секвенирования ДНК позволило нам выявить аномальное деметилирование CpG-островка генов *LTB4R* и *LTB4R2* в группе операционных образцов РМЖ [4]. Аномальное деметилирование этого CpG-островка подтвердили методом бисульфитного секвенирования по Сэнгеру [5].

Цель

Целью данной работы является изучение прогностического потенциала статуса экспрессии генов *LTB4R/LTB4R2*.

Материалы и методы

Экспрессионные данные RNA-seq с платформы Illumina HiSeq и клинические характеристики, включающие в себя время последнего обследования, время смерти и статус были получены с портала TCGA (The Cancer Genome Atlas) для 1083 образцов опухолевой ткани рака молочной железы различных молекулярных подтипов. Уровень экспрессии генов *LTB4R/LTB4R2* был категоризован в высокий и низкий уровень с помощью метода *maximally selected rank statistics*. Различия между кривыми выживаемости Каплана–Мейера оценивали с помощью критерия Манталя–Кокса. Загрузка данных и статистические вычисления проводились с помощью языка программирования R.

Результаты

Показано, что аномальное деметилирование *LTB4R* и *LTB4R2* ассоциировано с эктопической экспрессией данных генов в образцах трижды-негативного РМЖ. Общая выживаемость была значимо снижена в группе ТН РМЖ с высокой экспрессией *LTB4R*, а также в группе нормально-подобных опухолей РМЖ с низкой экспрессией *LTB4R* и в группе LumB РМЖ с низкой экспрессией *LTB4R2*.

Заключение

Различные уровни экспрессии *LTB4R/LTB4R2* позволяют использовать их как прогностический маркер для РМЖ, однако прогноз напрямую зависит также от молекулярного подтипа РМЖ. Возможно, уровень

экспрессии и метилирования генов *LTB4R/LTB4R2* можно также использовать как предиктивный маркер чувствительности опухоли к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов, что требует подтверждения клиническими испытаниями.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 18-15-00430

Литература

1. Moore GY, Pidgeon GP. Cross-Talk between Cancer Cells and the Tumour Microenvironment: The Role of the 5-Lipoxygenase Pathway. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). pii: E236. DOI: 10.3390/ijms18020236
2. Jeon WK, Choi J, Park SJ, et al. The proinflammatory LTB4/BLT1 signal axis confers resistance to TGF- β 1-induced growth inhibition by targeting Smad3 linker region. *Oncotarget.* 2015 Dec 8;6(39):41650–66. DOI: 10.18632/oncotarget.6146
3. Kim H, Choi JA, Park GS, Kim JH. BLT2 up-regulates interleukin-8 production and promotes the invasiveness of breast cancer cells. *PLoS One.* 2012;7:e49186. DOI: 10.1371/journal.pone.0049186
4. Tanas AS, Sigin VO, Kalinkin AI, et al. Genome-wide methylotyping resolves breast cancer epigenetic heterogeneity and suggests novel therapeutic perspectives. *Epigenomics.* 2019;11(6):605–617. DOI: 10.2217/epi-2018-0213
5. Kalinkin AI, Strelnikov VV, Ignatova EO, et al. Leukotriene B4 receptors as a therapeutic target for triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology.* 2018;29(6). DOI: 10.1093/annonc/mdy314.019

Этнические различия в генетике развития артериальной гипертензии (на примере двух популяций: русские и буряты)

Ковалева А. Я.¹, Кох Н. В.¹, Воронина Е. Н.¹, Донирова О. С.², Зеленская Е. М.¹, Лифшиц Г. И.¹

¹ – ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

² – ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ

Ключевые слова: артериальная гипертензия; русские; буряты; полиморфизм генов; этнические особенности

Для цитирования:

Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Этнические различия в генетике развития артериальной гипертензии (на примере двух популяций: русские и буряты) // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2019. – № 2. – С. 17–18. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10049

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений — нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда, и тем самым является одной из причин частой инвалидизации и смертности больных [1]. Известно, что роль наследственности в развитие АГ составляет от 30 до 60 % [2]. Генетические факторы, связанные с гипертензией, как правило, участвуют в общих биологических процессах регуляции тонуса сосудов и функции эндотелия. Имеются региональные особенности в распространённости АГ и уровнях артериального давления. В связи с многонациональной структурой РФ и высокой распространённости АГ среди населения необходимо изучение этногенетических особенностей с целью формирования персонализированного подхода к лечению и профилактике заболевания. Мы изучили ассоциацию полиморфизмов генов *ACE rs464994*, *AGT rs699*, *EDN1 rs5370*, *NOS3 rs891512*, *ADRB1 rs1801253*, *ADRB2 rs1800888*, *ADRB3 rs4994*, *GNB3 rs5443* и *STK39 rs3754777* с АГ у двух этнических групп — русских и бурят.

Цель

Изучение влияния генетических факторов на риск возникновения АГ и особенности течения (степень тяжести и возникновение осложнений в органах-мишеней) с учётом этнических особенностей.

Материалы и методы

Исследование «случай—контроль» включало генотипирование 9 полиморфизмов у 172 пациентов с артериальной гипертензией: европеоидная раса, этническая группа — русские ($n = 136$) и монголоидная раса, этническая группа — буряты ($n = 70$); и 143 пациентов (контроль): русские ($n = 112$) и буряты ($n = 22$). Исследование было одобрено местным этическим комитетом. Геномная ДНК была извлечена из образцов крови, и анализ полиморфизма был выполнен методом Real-time ПЦР с использованием конкурирующих TaqMan-зондов комплементарных полиморфной последовательности ДНК.

Результаты

Ассоциация гена *EDN1* полиморфизм *rs5370* и АГ наблюдались на уровне генотипа GG ($OR = 2,7, p < 0,05$) у русских и ($OR = 3,3; p < 0,05$) у бурят. Полиморфизм Т аллеля *GNB3 rs5443* был достоверно связан с АГ у русских ($OR = 4,06; p < 0,05$). Т аллель *STK39 rs3754777* и GG генотипа полиморфизмов *ADRB3 rs4994* были достоверно ассоциированы с АГ у бурят ($OR = 7,27; p < 0,05$). Различия в частотах аллелей между русскими с АГ и бурятами с АГ были статистически значимыми ($OR = 5,19; p < 0,05$) только для полиморфизма *ACE rs464994*. При исследовании ассоциации генов-кандидатов с тяжестью течения АГ было выявлено, что носительство Т аллеля гена *GNB3 (rs5443)* ассоциировано с высоким уровнем АД как у русской ($OR = 3,4; p < 0,05$), так и бурятской ($OR = 2,6; p < 0,05$) этнической группы. Также в бурятской группе связь с повышенным уровнем АД показал локус (*rs 934379*) гена *EDN1*. Генотип II гена *ACE* являлся протективным в отношении ГЛЖ у русской группы ($OR = 0,02; p < 0,05$). Генотип GG гена *EDN1* показал рискованный эффект в отношении развития ГЛЖ в бурятской этнической группе ($OR = 2,3; p < 0,05$). Распределение частот аллелей в контролях соответствовало равновесию Харди—Вайнберга.

Заключение

По данным нашего исследования, были выявлены этнические различия в генетике развития АГ. Полученные данные позволили впервые сформировать генетическую панель риска развития АГ у пациентов бурятской этнической группы. Таким образом, комплексная оценка генетической предрасположенности позволяет выявить группы больных высокого риска на ранних этапах заболевания, в связи с чем можно рекомендовать проведение исследования нашей генетической панели молодым пациентам с отягощённым семейным анамнезом для раннего выявления риска развития эссенциальной АГ и её осложнений. Кроме того, определение генотипа полиморфных маркеров генов позволяет выделить пациентов, чувствительных к той или иной группе гипотензивных препаратов, что даёт основание для индивидуализации подбора антигипертензивной терапии при лечении АГ в рамках развития технологий персонализированной медицины.

Литература

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1 • 25 million people. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1899–1911. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60685-1
2. Ehret GB. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2010;12(1):1725. DOI: 10.1007/s11906-009-0086-6

Особенности комплексного фармакогенетического подхода к терапии розувастатином у пациентов с ИБС

Кононов С. И., Полоников А. В., Маль Г. С.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Ключевые слова: фармакогенетическое исследование; розувастатин; ишемическая болезнь сердца

Для цитирования:

Кононов С.И., Полоников А.В., Маль Г.С. Особенности комплексного фармакогенетического подхода к терапии розувастатином у пациентов с ИБС // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 19–20. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10050

Введение

Во всём мире сердечно-сосудистые заболевания лидируют среди причин смертности населения, только в Европе унося жизни более четырёх миллионов человек ежегодно. Среди многообразия заболеваний, входящих в данную группу, существенное место отводится ишемической болезни сердца (ИБС), базисным направлением лечения которой является липид-снижающая терапия. Её представитель — розувастатин превосходит статины предшествующих поколений по силе гиполипидемического эффекта, а также способен снижать толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) у пациентов с дислипидемией [2]. Примечательной особенностью атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС является наличие прямой корреляционной взаимосвязи между тяжестью и протяжённостью атеросклеротического поражения коронарных артерий и утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [3]. Несмотря на обилие положительных качеств розувастатина, ответ на лечение строго индивидуален и включает пациентов, не отвечающих на терапию достижением рекомендованных уровней липидов. Причиной различий в эффективности препарата являются генетически-детерминированные особенности как липидного обмена, так и фармакокинетики препарата, что обосновывает применение фармакогенетического подхода к терапии розувастатином. Мировые исследования в области фармакогенетики розувастатина оценивали наличие генетических детерминант гиполипидемического действия препарата [1], однако комплексных исследований, нацеленных на одновременную оценку широкого спектра генетических маркеров, липидов плазмы крови и толщины комплекса интима-медиа в динамике, риска развития ИБС и эффективности гиполипидемической терапии розувастатином, ранее не проводилось.

Цель

Провести комплексный фармакогенетический анализ эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК) в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов, регулирующих липидный обмен и генов мембранных транспортёров.

Материалы и методы

В фармакогенетическое исследование включалось 117 пациентов, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, с наличием дислипидемии (уровень общего холестерина (ОХС) более 4,0 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) более 1,8 ммоль/л). Мужчины составляли 73 % выборки, средний возраст пациентов $61,0 \pm 7,25$ лет. Для оценки ассоциаций отобранных полиморфных вариантов генов с риском развития ИБС были использованы образцы ДНК, взятые от 991 пациента, страдавшего ишемической болезнью сердца и от 709 относительно здоровых добровольцев (общая численность выборки — 1 700 человек), сопоставимых по полу и возрасту. Фармакогенетическое исследование проводилось по следующему дизайну. Пациентам назначался розувастатин в начальной дозе 5 мг в сутки с целью достижения рекомендованных уровней ОХС и ХС ЛНП, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра (ОХС менее 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л). Контроль уровней липидов плазмы крови производился 1 раз в 4 недели. При отсутствии достижения целевых уровней, доза препарата повышалась последовательно до 10, 20 и 40 мг в сутки. Липидный спектр контролировался каждые 4 недели до момента достижения целевых уровней, затем через 6 и 12 мес. от начала

исследования, использовался автоматический анализатор «Vitalab Flexor E» (Нидерланды), концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда. Определение ТИМ ОСА проводилось в начале исследования, а также по прошествии 6 и 12 мес. стандартным методом: в В-режиме, линейным датчиком ультравысокого разрешения в продольном сечении по задней стенке общей сонной артерии в её дистальной трети на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации. Изученные полиморфные варианты генов-регуляторов липидного обмена включали в себя: rs11672123 и rs6511720 гена *LDLR*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP* (*IDOL*), мембранных транспортёров: rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2*. Выделение ДНК осуществлялось стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование проводилось по технологии iPLEX мультиплексным генотипированием на генетическом анализаторе MassARRAY 4 (Agena Bioscience, США). Статистическая значимость изменения липидных показателей и ТИМ оценивалась согласно парному критерию Вилкоксона. Для установления ассоциаций полиморфных вариантов генов с показателями липидного обмена, ТИМ, динамикой их изменений был использован метод линейного регрессионного анализа трансформированных переменных с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), дозу розувастатина. Ассоциации генотипов с риском развития ИБС, инфарктом миокарда, атеросклеротическим поражением сонных артерий оценивались методом логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ИМТ. Регрессионный анализ проводился с помощью статистического пакета SNPStats.

Результаты

По итогам 1, 6, 12 мес. наблюдения снижение уровней ОХС, ХС ЛНП, триглицеридов было статистически значимым ($p < 0,0001$ для всех параметров на всех указанных контрольных точках). Зарегистрировано достоверное снижение показателя средней ТИМ уже по итогам 6 мес. терапии ($p < 0,05$). Данная положительная динамика сохранялась к 12 месяцам терапии ($p < 0,0001$). Ассоциации с риском развития ИБС были установлены в отношении трёх исследованных вариантов генов-регуляторов липидного обмена: rs6511720 гена *LDLR* ($p < 0,0001$), обоих вариантов гена *MYLIP* ($p < 0,05$ для rs6924995, $p < 0,001$ для rs3757354) и обоих SNP в гене мембранного транспортёра *ABCG2* ($p < 0,05$ для rs2199936, $p < 0,005$ для rs1481012). SNP rs11672123 продемонстрировал ассоциацию как с перенесённым инфарктом миокарда, так и с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с ИБС (в обоих случаях $p < 0,05$). Все исследованные полиморфизмы были ассоциированы с изменением уровня ОХС при лечении розувастатином ($p < 0,05$ для rs11672123, $p < 0,05$ для остальных вариантов). Ассоциацию с динамикой ХС ЛНП продемонстрировали варианты rs11672123, rs6511720 и rs6924995 ($p < 0,05$ для всех вариантов). При анализе ассоциаций исследованных полиморфизмов с динамикой ТИМ ОСА, таковые были характерны для rs6511720 в гене *LDLR* ($p < 0,05$), а также для обоих SNPs в гене *MYLIP* ($p < 0,05$).

Заключение

Установлены ассоциации полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена *LDLR* и *MYLIP* (*IDOL*) с риском развития ИБС, а также перенесённым инфарктом миокарда, каротидным атеросклерозом, динамикой изменения уровней ОХС, ХС ЛНП, ТИМ ОСА при терапии розувастатином у пациентов с ИБС; ассоциации полиморфных вариантов гена *ABCG2* как с динамикой изменения ОХС при терапии розувастатином, так и с риском развития ИБС.

Литература

1. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of Lipid-Lowering Agents: Precision or Indecision Medicine? *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(5):24.
2. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344–1353.
3. Granér M, Varpula M, Kahri J, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;97(5):624–629.

Исследование влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск желудочно-кишечных осложнений при приёме НПВС и ИПП

Иконникова А. Ю.¹, Лисица Т. С.^{1,2}, Наседкина Т. В.¹, Лукина Г. В.²,
Савенкова Н. А.², Бодунова Н. А.²

¹ – ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), Москва

² – ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Ключевые слова: полиморфизм генов; *CYP2C9*; желудочно-кишечные осложнения; нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования:

Иконникова А.Ю., Лисица Т.С., Наседкина Т.В., Лукина Г.В., Савенкова Н.А., Бодунова Н.А. Исследование влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС и ИПП // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 21–22. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10051

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются широко применяемой группой лекарственных препаратов. Существенной проблемой при приёме НПВС являются нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) различной степени тяжести — от диспепсии до потенциально угрожающих жизни осложнений, таких как кровотечения или прободение язв. Формирование риска развития нежелательных лекарственных реакций может быть обусловлено генетическими факторами, в частности полиморфизмом гена *CYP2C9*. Было показано, что у носителей «медленных» аллелей гена *CYP2C9* (*2, *3) чаще развиваются желудочные кровотечения при приёме НПВС (целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен или пироксикам) [1–3].

Для профилактики НЛР со стороны ЖКТ широко применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП): омепразол, лансопразол, рабепразол. Скорость метаболизма и эффективность применения этих ИПП зависят от полиморфизма гена *CYP2C19* (*2, *3, *17) [4, 5]: у носителей «медленных» аллелей (*2, *3) она выше по сравнению с «диким типом», у носителей «быстрого» аллеля *17 эффективность существенно снижена.

Поскольку терапия препаратами групп НПВС и ИПП зачастую совмещена, представляются актуальным исследование генотипов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск возникновения осложнений при терапии.

Цель

Целью работы является исследование влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск желудочно-кишечных осложнений при приёме НПВС и ИПП.

Материалы и методы

В 2019 г. в исследование включили 31 пациента, проходивших лечение в отделении ревматологии МКНЦ им. А.С. Логинова с диагнозами: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит, псориатический артрит. Пациенты принимали НПВС (нимесулид, целекоксиб, ибупрофен, нимесил, найз, мелоксикам, кетопрофен, ортофен) в сочетании с ИПП (омез, омепразол, пантопразол).

Группы пациентов с развитием осложнений со стороны ЖКТ и без осложнений формировали на основании результатов ЭГДС. В группу с осложнениями включали пациентов с выявленными эрозиями и язвами желудка и/или 12- перстной кишки, а также пациентов с развившимися желудочно-кишечными кровотечениями. В группу без осложнений включали пациентов, у которых по данным ЭГДС не обнаружено эрозивно-язвенных поражений желудка. Все больные подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова.

Определение генотипов *CYP2C9* и *CYP2C19* проводили с помощью гидрогелевых биочипов (ИМБ РАН). Пробоподготовка включала одностадийную ПЦР, далее ПЦР-продукт помещали в камеру биочипа и инкубировали 8–12 ч. Регистрация изображения осуществлялась с помощью анализатора биочипов (ИМБ РАН), анализ изображения и определение генотипа — с помощью программного обеспечения ImageWare.

Результаты

Результаты генотипирования пациентов приведены в табл. 1. Различий частот аллелей *CYP2C9* и *CYP2C19* между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны ЖКТ на фоне приёма НПВС и ИПП обнаружено не было.

Таблица 1

Частоты аллелей и типов метаболитов в группах пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны ЖКТ на фоне приёма НПВС и ИПП

Метаболиты	С осложнениями (n = 16)	Без осложнений (n = 15)
	n (%)	n (%)
<i>CYP2C9</i>		
NM	11 (68,8 %)	11 (73,3 %)
IM	5 (31,3 %)	4 (26,7 %)
*1	27 (84,4 %)	26 (86,7 %)
*2	2 (6,3 %)	2 (6,7 %)
*3	3 (9,4 %)	2 (6,7 %)
<i>CYP2C19</i>		
NM	6 (37,5 %)	7 (46,7 %)
IM	6 (37,5 %)	4 (26,7 %)
UM	4 (25 %)	4 (26,7 %)
*1	20 (62,5 %)	20 (66,7 %)
*2	6 (18,8 %)	4 (13,3 %)
*3	0 (0 %)	0 (0 %)
*17	6 (18,8 %)	6 (20 %)
Примечания: NM – нормальные метаболиты; IM – промежуточные метаболиты; UM – ультрабыстрые метаболиты.		

Заключение

На данный момент в нашем исследовании не показано влияния полиморфизма генов *CYP2C9* и *CYP2C19* на риск возникновения желудочно-кишечных осложнений при приёме НПВС и ИПП. Планируется продолжение исследования, расширение выборок и их анализ с учётом дополнительных негенетических факторов риска.

Литература

1. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. 2004;141(2):205–208. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705623
2. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*. 2007;133(2):465–471.
3. Vogl S, Lutz RW, Schönfelder G, Lutz WK. CYP2C9 genotype vs. metabolic phenotype for individual drug dosing--a correlation analysis using flurbiprofen as probe drug. *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3):e0120403. DOI: 10.1371/journal.pone.0120403
4. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, et al. Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:253–259. DOI: 10.2147/PGPM.S141935
5. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19. *Mol Diagn Ther*. 2012;16(4):223–234. DOI: 10.2165/11634960-000000000-00000

Полиморфизм $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и общий IgE в прогнозе клинического течения коинфекции ВИЧ–туберкулёз

Мальцева Н. В., Казанцева О. М., Викторова И. Б., Архипова С. В., Ханин А. Л.

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк

Ключевые слова: полиморфизм генов; ВИЧ-инфекция; туберкулез; ген $NAT2$

Для цитирования:

Мальцева Н.В., Казанцева О.М., Викторова И.Б., Архипова С.В., Ханин А.Л. Полиморфизм $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и общий IgE в прогнозе клинического течения коинфекции ВИЧ–туберкулёз // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 23–24. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10052

Введение

Полиморфизм гена $NAT2$ может быть вовлечён в патогенез заболеваний, сопровождающихся ростом уровня IgE. Показано, что риск развития IgE-опосредованных atopических заболеваний в 3 раза выше у медленных ацетиляторов, чем у быстрых, причём гомозиготы по дикому аллелю не выявляются в группах с тяжёлыми формами atopии [1]. Развитие ВИЧ-инфекции также сопровождается существенным увеличением содержания общего IgE в сыворотке крови, которое ассоциируется с плохим прогнозом заболевания — переходом в стадию вторичных заболеваний и летальным исходом [2].

Цель

Целью настоящей работы явилось исследование роли полиморфного локуса $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и общего IgE в прогнозе клинического течения коинфекции ВИЧ–туберкулёз (ВИЧ/ТБ).

Материалы и методы

В исследование включены 110 больных коинфекцией ВИЧ/ТБ — 68 (62 %) мужчин и 42 (38 %) женщины, в возрасте от 24 до 58 ($36,9 \pm 0,6$) лет, находившихся на стационарном лечении в ГКУЗ Кемеровской области «Новокузнецком клиническом противотуберкулёзном диспансере» (Новокузнецк) в период 2017–2019 гг. Критериями включения в исследование были: установленный диагноз коинфекции ВИЧ/ТБ, проведение противотуберкулёзной терапии согласно действующим Федеральным клиническим рекомендациям [3], согласие пациентов на участие в исследовании. Гельминтозы не были диагностированы ни у одного больного по результатам рутинного обследования пациентов в противотуберкулёзном учреждении. Смертельные исходы за период 02.02.2018 – 25.09.2019 гг. зарегистрированы у 33 (29,0 %) больных в возрасте от 27 до 54 лет ($35,9 \pm 1,1$ лет). Из них мужчин — 22 (67 %), женщин — 11 (33 %). По результатам аутопсии причиной смерти было прогрессирование ТБ с полиорганным поражением. Сроки жизни больных с момента утверждения диагноза ТБ и взятия на диспансерный фтизиатрический учёт до летального исхода составили от 10 дней до 1,9 лет. Для выделения образцов геномной ДНК и плазмы крови у каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содержащие ЭДТА-К3 (IMPROVE, China). В момент забора крови на исследование пациенты находились на интенсивной фазе лечения туберкулёза. Выделение плазмы проводили после осаждения клеток центрифугированием при 3 000 об/мин в течение 5 мин, из клеточного осадка выделяли геномную ДНК с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). В образцах плазмы крови определяли концентрацию неспецифического (общего) иммуноглобулина E (IgE) (БЕКТОР БЕСТ, Новосибирск) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Генотипирование проводили по полиморфному локусу $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ rs1208 гена N-ацетилтрансферазы 2 с помощью коммерческих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Москва). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, InStatII, SPSS. Обозначения: r — коэффициент корреляции Спирмена, n — количество обследованных пациентов/генотипов/аллелей, Min–Max — разброс

данных от минимального до максимального значения, Me — медиана, p — критический уровень значимости. Распределение частот генотипов локуса $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,15$, $p = 0,70$).

Результаты

Содержание IgE в плазме крови больных в зависимости от носительства вариантов локуса $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и корреляционная связь его уровня с генотипами представлены в таблице. Менее 100 МЕ/мл IgE (нормальное количество, отсутствие атопии) в плазме обнаружено у 14 из 46 (30 %) гомозигот $NAT2^{Lys268Lys(A803A)}$, у 11 из 49 (22 %) гетерозигот $NAT2^{Lys268Arg}$ и у 7 из 11 (64 %) мутантных гомозигот $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$. То есть, для мутантных гомозигот $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ с более чем 4-кратной вероятностью ($p = 0,0167$; OR = 4,9; 1,3–18,2) характерен нормальный уровень общего IgE в крови. Одновременно обнаружена отрицательная корреляционная связь уровня этого иммуноглобулина с носительством мутантного генотипа $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ и положительная — с носительством гетерозиготного генотипа $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$.

Таблица

Содержание IgE (МЕ/мл) в плазме крови обследованных больных в зависимости от локуса $NAT2^{Lys268Arg}$

Генотипы	IgE (МЕ/мл)	Корреляция
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)}$	$339,9 \pm 50,6$ ($n = 46$) Min–Max = 0,5–1135,5	$p > 0,05$
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$	$467,4 \pm 55,1$ ($n = 49$) Min–Max = 15,9–1228,1	$r = 0,220$, $p = 0,023$, $n = 106$
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$	$207,3 \pm 99,8$ ($n = 11$) Min–Max = 11,8–1133,7 PLL = 0,0587; PLA = 0,0105	$r = -0,231$, $p = 0,017$, $n = 106$

Уровень IgE положительно коррелировал с летальным исходом ($r = 0,268$; $p = 0,005$; $n = 106$) и отрицательно — с продолжительностью жизни ($r = -0,249$; $p = 0,009$; $n = 110$). У большинства пациентов с ВИЧ/ТБ (у 50 из 77, 65 %, живущих и у 27 из 33, 82 %, умерших) выявлено более 100 МЕ/мл IgE. Тем не менее, в среднем для живущих пациентов в сравнении с умершими было характерно сниженное содержание IgE (соответственно $325,1 \pm 40,7$ МЕ/мл, Me = 154,1 МЕ/мл, $n = 77$, против $494,1 \pm 63,2$ МЕ/мл, Me = 437,7 МЕ/мл, $n = 33$, $p = 0,014$). Срок жизни 33 из 34 обследованных умерших пациентов с момента утверждения диагноза ТБ варьировал от 38 до 690 дней ($289,6 \pm 32,2$ дней, $n = 33$). Среди умерших оказался всего лишь один носитель мутантного варианта $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$, который прожил более половины среднего срока жизни — 182 дня. В его крови было определено всего 19,7 МЕ/мл IgE. Таким образом, с одной стороны, для носителей мутантного генотипа $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ характерно сниженное количество IgE в циркуляции, а с другой — уровень иммуноглобулина отрицательно коррелирует с продолжительностью жизни.

Заключение

Нормальный уровень IgE при носительстве мутантного варианта $NAT2^{Arg268Arg(G803G)}$ может быть благоприятным фактором для прогноза клинического течения коинфекции ВИЧ/ТБ. Для исследования роли полиморфизма гена $NAT2$ в патогенезе коинфекции ВИЧ–туберкулёз необходим анализ ассоциаций его гаплотипических сочетаний, формирующих различные фенотипы ацетилирования, с клиническими параметрами заболевания.

Литература

- Gawronska-Szklarz B, Pawlik A, Czaja-Bulsa G, et al. Genotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in children with immunoglobulin E-mediated food allergy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69(5):372–378. DOI: 10.1067/mcp.2001.115541
- Israeël-biet D, Labrousse F, Tourani J-M, et al. Elevation of IgE in HIV-infected subjects: a marker of poor prognosis. *Allergy Clin. Immunol.* 1992;89:68–75. DOI: 10.1016/s0091-6749(05)80042-9
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А. и др., 2015 г. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej. Vasileva IA, Pokrovskii VV, Aksenova VA, et al. 2015. (In Russ.)]

Оценка взаимосвязи полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* с изменениями концентрации ривароксабана в крови у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей

Миннигулов Р. М.¹, Сычёв Д. А.², Бочков П. О.², Акмалова К. А.²,
Юдина И. Ю.¹, Лычагин А. В.¹, Морозова Т. Е.¹

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

² – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ключевые слова: полиморфизм генов; *ABCB1*; *CYP3A4*; *CYP3A5*; ривароксабан; эндопротезирование суставов

Для цитирования:

Миннигулов Р.М., Сычёв Д.А., Бочков П.О., Акмалова К.А., Юдина И.Ю., Лычагин А.В., Морозова Т.Е. Оценка взаимосвязи полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* с изменениями концентрации ривароксабана в крови у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 25–26. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10053

Введение

В настоящее время для тромбопрофилактики широкое распространение получили прямые пероральные антикоагулянты, в частности, ривароксабан, который удобен в использовании, не требует титрования дозы и по безопасности превосходит варфарин. Тем не менее современное общество требует от медицины дальнейшего увеличения эффективности и безопасности антикоагулянтной тромбопрофилактики, что может быть достигнуто благодаря внедрению фармакогенетических технологий.

Цель

Оценить взаимосвязь между генотипами полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и изменениями концентрации ривароксабана в крови у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.

Материалы и методы

Включено 78 пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного ($n = 26$) или коленного суставов ($n = 52$); средний возраст – 60 ± 11 лет; женщин – 56, мужчин – 22, которым был назначен ривароксабан 10 мг 1 р/сут. Забор венозной крови осуществлялся на 4-е сутки через 3 ч после приёма антикоагулянта. Генотипирование проводилось с помощью ПЦР в реальном времени. Пиковая равновесная концентрация ривароксабана определялась посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Статистическая значимость различий концентрации ривароксабана сравнивалась между группами с применением статистического критерия Манна–Уитни.

Результаты

Распределение генотипов по исследуемым полиморфизмам генов было следующим. *ABCB1* rs1045642: CC (24,4 %), CT (42,3 %) и TT (33,3 %). *ABCB1* rs4148738: CC (29,5 %), CT (47,4 %) и TT (23,1 %). *CYP3A4* rs35599367: CC (93,6 %) и CT (6,4 %). *CYP3A5* rs776746: AG (12,8 %) и GG (87,2 %).

Оценка между генотипами полиморфизма *ABCB1* rs1045642 показала отсутствие статистически значимых различий в концентрации ривароксабана: CC по сравнению с CT ($p = 0,306$), CC по сравнению с TT ($p = 0,857$), также статистической значимости различий в концентрации ривароксабана не было между генотипами полиморфизма *ABCB1* rs4148738: CC по сравнению с CT ($p = 0,391$), CC по сравнению с TT ($p = 0,987$). По полиморфизму *CYP3A4* rs35599367 между генотипами CC и CT концентрация ривароксабана

не отличалась ($p = 0,716$). Наблюдалась тенденция к увеличению концентрации ривароксабана у носителей генотипа AG полиморфизма *CYP3A5* rs776746 по сравнению с носителями генотипа GG, но без статистической значимости ($p = 0,217$).

Заключение

Результаты исследования показали отсутствие взаимосвязи между изменениями концентрации ривароксабана в крови и носительством исследуемых полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. В дальнейших исследованиях требуется проведение кластерного анализа с включением дополнительных генетических полиморфизмов.

Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию

Мурадян А. А., Благовестнов Д. А., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ключевые слова: послеоперационное обезбоживание; фармакогенетическое тестирование; *CYP2C9*

Для цитирования:

Мурадян А.А., Благовестнов Д.А., Сычёв Д.А. Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 26–27. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10054

Введение

Послеоперационный болевой синдром является важнейшим фактором, влияющим на процесс ранней реабилитации и длительности послеоперационного пребывания пациента в стационаре. [1] По данным недавнего исследования на почти 10 000 пациентах, сообщается, что для 88 % пациентов отсутствие болевого синдрома сопряжено с высокой степенью удовлетворённости лечением и качеством жизни [2]. В зависимости от генотипа отмечается значительная вариабельность клинического эффекта и частоты осложнений от применения трамадола [3, 4]. Исследования по оценке эффективности и побочных реакций от применения НПВП, также демонстрирует влияние генетических факторов на клиническую эффективность препаратов, а также на частоту возникновения осложнений, в частности риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений [5]. С этих позиций, актуальной проблемой является оптимизация послеоперационного обезбоживания путём разработки и внедрения персонализированного подхода к применению обезбоживающих препаратов в послеоперационном периоде на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Цель

Оптимизация протокола ускоренного восстановления для пациентов с неосложнённым острым калькулёзным холециститом, с применением фармакогенетических подходов к обезболиванию, как одному из ключевых компонентов протокола.

Материалы и методы

В исследование включено 107 пациентов с неосложнённым острым калькулёзным холециститом пролеченных согласно протоколу ускоренного восстановления. Послеоперационное обезбоживание осуществлялось с применением трамадола в/м через 6 ч. после операции и НПВС (кеторола/кетонала) — в/м 4 р/д в первые 3 дня после операции, далее перорально — до купирования болевого синдрома. Качество послеоперационного обезбоживания оценивалось при помощи ВАШ и шкалы Мак–Гилла. Всем пациентам осуществлялся забор крови с последующим генотипированием.

Результаты

Выявлено, что эффективность послеоперационного обезболивания у носителей генотипа *CYP2D6*4* и *CYP2C9*2/*3* была выше, по сравнению с пациентами без данных генотипов. Профиль побочных эффектов оценивался по динамике показателей гемоглобина, было отмечено их статистически значимое снижение у пациентов носителей генотипа *CYP2C9*2/*3*.

Заключение

Подход к послеоперационному обезболиванию, в рамках протокола ускоренного восстановления, с учётом генетических особенностей пациентов, может позволить подобрать необходимую для конкретного пациента дозу и кратность приёма препаратов, тем самым повысить эффективность послеоперационной аналгезии, минимизируя частоту побочных эффектов, что в свою очередь, может отразиться на ранней активизации и скорейшем восстановлении пациентов в послеоперационном периоде.

Литература

1. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanism and the role of pain relief. *Acta Chir Scand.* 1988;22–28.
2. Berkowitz R, Vu J, Brummett C, et al. The Impact of Complications and Pain on Patient Satisfaction. *Ann Surg.* 2019.
3. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2017;37(9):1105–1121.
4. Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н., Периоде В.П. Влияние полиморфизмов гена цитохрома Р-450 на основную и побочные эффекты трамдола // *Региональная анестезия и лечение острой боли.* –2017. – Т. 11. – № 4. – С. 240–246. [Sokolov DA, Lyuboshevskiy PA, Ganert AN. Influence of cytochrome p-450 genetic polymorphisms on the main and side effects of tramadol in the postoperative period. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. Regional Anesthesia and Acute Pain Management (Russian journal).* 2017;11(4):240–246. (In Russ).] DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246
5. Blanco G, Martínez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(1):37–43.

Взаимосвязь носительства генетических полиморфизмов метионин синтазы (*MTR*) 2756 A>G и метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) 66 A>G с шизофренией и её симптомами среди жителей Нижегородской области

Семеннов И. В.¹, Жилиева Т. В.¹, Благоданова А. С.², Мазо Г. Э.³

¹ – ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород

² – ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Н.Новгорода», Нижний Новгород

³ – ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: полиморфизм метионин синтазы; полиморфизм метионин синтазы редуктазы; шизофрения

Для цитирования:

Семеннов И.В., Жилиева Т.В., Благоданова А.С., Мазо Г.Э. Взаимосвязь носительства генетических полиморфизмов метионин синтазы (*MTR*) 2756 A>G и метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) 66 A>G с шизофренией и её симптомами среди жителей Нижегородской области // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2019. – № 2. – С. 27–29. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10055

Введение

У пациентов с шизофренией чаще, чем в общей популяции выявляются дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия (интегральный маркер нарушений фолатного цикла), мутации в генах фолатного цикла [1].

Весомый вклад в дефицит фолатов вносят однонуклеотидные полиморфизмы В12-зависимых ферментов фолатного цикла, в частности (метионин синтазы и метионин синтазы редуктазы) – *MTR* 2756 A>G (*rs1805087*),

MTRR 66 A>G (rs1801394). Изучение роли этих полиморфизмов в качестве факторов риска и неблагоприятного прогноза шизофрении имеет большое значение для понимания молекулярных механизмов патогенеза шизофрении, а также разработки алгоритмов коррекции нарушений одноуглеродного метаболизма у данной категории больных. В таком случае необходимо дополнение схемы аугментации цианокобаламином.

Исследования, посвящённые изучению ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах кобаламинзависимых ферментов ОУМ с шизофренией, проводились лишь в единичных случаях, и данные получены предварительные и достаточно противоречивые. Так, получена положительная ассоциация с развитием шизофрении минорного аллеля полиморфного локуса *MTR 2756 A>G (D919G) (rs1805087)* в единственном исследовании в восточно-европейской популяции (Польша): 200 пациентов, 300 субъектов здорового контроля ($OR = 1,556$; 95 % $CI = 1,085-2,232$; $p = 0,0160$; $p(corr) = 0,032$) [2], а также была получена положительная ассоциация этого аллеля с тяжестью негативных симптомов в североамериканской популяции [3].

Полиморфизм гена фермента *MTRR 66 A>G (rs1801394)* (он же *MTRR 203A>G*) изучался в связи с шизофренией также только дважды. В исследовании арабской популяции (Сирия) не было обнаружено значимой ассоциации минорного аллеля с шизофренией, но обнаружена пограничная по достоверности ассоциация для комбинированного генотипа двух полиморфизмов *CC/GG (MTHFR C677T/ MTRR A66G)*, $OR = 2,24$; 95 % $CI [0,97; 5,15]$, $p = 0,053$, 85 пациентов и 126 субъектов здорового контроля [4]. В исследовании *Roffman JL и соавт.* (2011) также не было получено положительной ассоциации ($n = 219$) [2].

В Российской популяции исследований, посвящённых изучению ассоциации генетических полиморфизмов В12-зависимых ферментов ОУМ с шизофренией, не встречается. Учитывая положительные данные об ассоциации полиморфизма *MTR 2756A>G* с негативной симптоматикой шизофрении, полученные в североамериканской популяции, широкие географические колебания распространённости изучаемых полиморфизмов; а также то, что подтверждена ассоциация другого полиморфизма ключевого фермента фолатного цикла с шизофренией в России и соответственно необходимость разработки методов коррекции нарушений метаболизма фолатов при шизофрении, необходимо изучение ассоциации генетических полиморфизмов *MTR 2756 A>G*, *MTRR 66 A>G* с этим заболеванием в российской популяции.

Цель

1. Изучение ассоциации минорных аллелей полиморфизмов фолатного цикла *MTR 2756 A>G* и *MTRR 66 A>G* с шизофренией в популяции Нижегородской области путём сравнения с группой здоровых доноров.
2. Сравнительный анализ выраженности симптомов шизофрении у носителей минорных аллелей *MTR 2756 A>G* и *MTRR 66 A>G* по шкале PANSS.

Материалы и методы

237 пациентов по полиморфизму *rs1805087 MTR 2756 A>G*, 229 пациентов по полиморфизму *rs1801394 MTRR 66 A>G*, 215 доноров по полиморфизму *MTR 2756 A>G* и 217 доноров по полиморфизму *MTRR 66 A>G* обследованы методом ПЦР. Пациенты с минорными аллелями *MTR 2756 A>G* и *MTRR 66 A>G* обследованы на выраженность негативных симптомов по шкале PANSS.

Результаты

Распределение генотипов полиморфизма *MTRR 66 A>G* достоверно различается в выборках пациентов и здоровых доноров ($\chi^2 = 8,17$; $p = 0,017$); среди больных шизофренией достоверно чаще распространены гомозиготные GG генотипы и реже – гетерозиготные ($\chi^2 = 7,56$; $p = 0,06$). Носительство дефектного аллеля G полиморфизма *MTR 2756 A>G* у больных шизофренией также встречается чаще (99/237; 41,8 %), чем у здоровых доноров (71/215; 33,0 %), однако разница не достоверная при имеющемся числе наблюдений ($p = 0,069$, $\chi^2 = 3,31$; $OR = 1,46$, 95 % $CI [0,99; 2,14]$). Учитывая небольшой объём выборки и весомую разницу, практически приближающуюся к границе статистической значимости, можно предположить, что увеличение объёма выборки позволит получить достоверные результаты.

Согласно шкале позитивных и негативных синдромов PANSS, у пациентов с минорным аллелем G полиморфизма *MTR 2756 A>G*, обследованных в период стационарного лечения (не менее 10 дней), все негативные симптомы более выражены, чем в подгруппе пациентов-носителей дикого генотипа. При этом достоверными между подгруппами пациентов были различия по пунктам PANSS: P3 (галлюцинаторное поведение: $Z = -2,45$; $p = 0,014$), N4 (пассивно-апатическое социальное избегание: $Z = -2,32$; $p = 0,021$), G16 (активное социальное избегание: $Z = -2,59$; $p = 0,0096$, U-тест Манна-Уитни).

Аналогичным образом была проанализирована ассоциация носительства минорного аллеля G полиморфизма *MTRR 66 A>G* с выраженностью симптомов (PANSS) у пациентов, обследованных в период стационарного лечения (не менее 10 дней). При этом достоверными между подгруппами пациентов были различия по пунктам PANSS: G4 (напряжение: $Z = 2,20$; $p = 0,028$) и G13 (волевые нарушения: $Z = 2,42$; $p = 0,015$, U-тест Манна-Уитни).

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.¹, Крупенин П. М.¹, Бочков П. О.², Акмалова К. А.², Когай В. В.¹,
Соколова А. А.¹, Напалков Д. А.¹, Сычёв Д. А.²

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

² – 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., Сычёв 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 нерешённый 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 2 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 м², $p = 0,015$). Была получена высокая вариабельность значений остаточной равновесной концентрации дабигатрана: $118,4 \pm 100,3$ нг/мл (0–484,4 нг/мл) у пациентов, находящихся на терапии сниженной дозы и $134,9 \pm 131,8$ 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 ($150,1 \pm 137,8$ против $525,13 \pm 524,6$; $p = 0,034$) и генотипа AA ($150,1 \pm 137,8$ против $501,2 \pm 416,3$; $p = 0,001$). 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 ($540 \pm 334,7$ против $482 \pm 463,2$ 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.

Ассоциация полиморфизмов rs6265 *BDNF* и *CYP2D6**4 с когнитивными функциями у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении

Сосин Д. Н.¹, Иващенко Д. В.², Иванов М. В.¹, Сычёв Д. А.²

¹ – ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

² – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ключевые слова: полиморфизм генов; шизофрения; rs6265 *BDNF*; Taq1A *DRD2*; Ser9Gly *DRD3*; T102C *HTR2A*; *CYP2D6*

Для цитирования:

Сосин Д.Н., Иващенко Д.В., Иванов М.В., Сычёв Д.А. Ассоциация полиморфизмов rs6265 *BDNF* и *CYP2D6**4 с когнитивными функциями у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 31–32. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10057

Введение

Учитывая выраженную фенотипическую и генотипическую гетерогенность шизофрении, в настоящее время широко обсуждается вопрос о выделении так называемых эндофенотипов данного психического расстройства. Эндофенотип представляет собой наследственный количественный признак, который считается промежуточным между фенотипом какого-либо заболевания и лежащим в его основе биологическим процессом.

Широко известно, что когнитивные функции передаются от родителей к детям. У близких родственников часто наблюдаются схожие интеллектуальные способности. Была показана высокая степень наследуемости когнитивных функций, независимо от влияния факторов окружающей среды. Кроме того, на сегодняшний день доказана взаимосвязь между когнитивными расстройствами и заболеваемостью шизофренией. На основании вышеописанного можно сказать, что когнитивные нарушения являются перспективным кандидатом для исследования эндофенотипа шизофрении.

Цель

Изучить влияние полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A*, *CYP2D6**4 и *CYP2D6**10 на когнитивные функции у пациентов с шизофренией, в зависимости от наличия и отсутствия проявлений терапевтической резистентности.

Материалы и методы

Всего в исследование включено 130 пациентов с диагнозом шизофрения (F20 по МКБ-10). Пациенты были разделены на две группы: 1) с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении (ТРШ) и 2) «респондеры» (от англ. responder – пациент, отвечающий на терапию). В группу ТРШ включено 51 пациент (37 мужчин и 14 женщин), в группу «респондеров» 79 пациентов (48 мужчин и 31 женщина). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p = 0,05$). Оценка психического состояния осуществлялась с помощью шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), оценка когнитивных функций – при помощи батареи тестов BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). Баллы, полученные при прохождении каждого отдельного теста, носят название первичной тестовой оценки. В дальнейшем первичные баллы стандартизируются путём создания z- и T-показателей с корректировкой по факторам возраста и половой принадлежности. Для текущего курса психофармакотерапии у каждого пациента был определён индекс рациональности фармакотерапии (Medical Appropriateness Index – MAI). Метод MAI позволяет выразить рациональность применения препарата у пациента в баллах. Полученный балл отрицательно коррелирует с рациональностью применения лекарственных средств. Также подсчитано количество межлекарственных взаимодействий (использовался специализированный инструмент Drug Interactions Checker Tool – www.drugs.com).

Результаты

В группе пациентов с ТРШ найдена ассоциация носительства гетерозиготного «мутантного» генотипа GA полиморфизма *CYP2D6*4* с более высокими показателями исполнительных функций по сравнению с носителями генотипа GG как по данным показателя z ($-8,21 \pm 1,05$ vs $-8,87 \pm 1,25$; $p = 0,043$), так и T ($-28,94 \pm 17,56$ vs $-38,76 \pm 12,43$; $p = 0,043$).

В группе «респондеров» была получена ассоциация носительства полиморфизма rs6265 гена *BDNF* с исполнительными функциями. Носители генотипа GG имели более высокие показатели исполнительных функций по сравнению с носителями генотипов AA + AG ($-8,25 \pm 1,2$ vs $-8,82 \pm 0,97$; $p = 0,036$) по данным показателя z.

При этом не было получено отличий между носителями различных генотипов полиморфизмов rs6265 *BDNF* и *CYP2D6*4* и тяжестью психопатологической симптоматики, индексом рациональности фармакотерапии, а также количеством межлекарственных взаимодействий.

Заключение

Таким образом, можно говорить о влиянии носительства полиморфизмов rs6265 *BDNF* и *CYP2D6*4* на исполнительные функции у пациентов с шизофренией, в зависимости от наличия и отсутствия проявлений терапевтической резистентности. Необходимы дальнейшие исследования, для уточнения роли данных генов в когнитивном функционировании пациентов с шизофренией.

Фармакогенетическая вариабельность в трёх российских популяциях: возрастные аспекты

Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Эрдман В. В., Туктарова И. А., Мустафина О. Е.

Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, Россия

Ключевые слова: генотипирование; полиморфизм генов; *CYP1A2*; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP3A4*; *CYP3A5*; *CYP2D6*; *ITGB3*; *ABCB1*; *PTGS1*; *PTGS2*; *F5*; *VKORC1*; *NAT2*; *MTHFR*; *TPMT*; *SLC6A4*; *COMT*; *SCLO1B1*; русские; татары; башкиры

Для цитирования:

Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Эрдман В.В., Туктарова И.А., Мустафина О.Е. Фармакогенетическая вариабельность в трёх российских популяциях: возрастные аспекты // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 32–33.

DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10058

Введение

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) являются одной из основных причин смертности в США и Европе. У пожилых пациентов, страдающих от нескольких сопутствующих состояний и, следовательно, принимающих большое количество лекарственных средств, повышена вероятность развития НЛР. Генетическая вариабельность в генах метаболизма лекарств и мишеней лекарственных средств может объяснить от 20 до 95 % индивидуальных различий в фармакологическом ответе. Рекомендации по тестированию на генетические варианты, связанные с восприимчивостью или устойчивостью к лекарствам, уже включены в инструкции к ряду лекарственных средств. Тем не менее, аллельные частоты полиморфных вариантов, которые влияют на лекарственный ответ, могут различаться в разных популяциях. Население Российской Федерации состоит из популяций, имеющих различное происхождение, и информация о распределении фармакогенетических вариантов в российских популяциях ограничена. В нескольких исследованиях рассматривалось распределение частот аллельных вариантов изоформ цитохрома P450 [1, 2]. Частота аллеля *CYP2C9*2* значительно варьировала в разных российских популяциях [3], как и частоты аллелей генов *CYP2D6*, *GSTM1* и *GSTT1* в популяциях Сибири [4].

Цель

Целью нашего исследования было изучение распределения аллельных частот полиморфных вариантов генов, влияющих на лекарственный ответ, и анализ различий в частотах изучаемых вариантов в различных возрастных группах в популяциях Республики Башкортостан (Российская Федерация).

Материалы и методы

Мы провели генотипирование полиморфных вариантов в 18 генах, ассоциированных с лекарственным ответом, в том числе *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2D6*, *ITGB3*, *ABCB1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *F5*, *VKORC1*, *NAT2*, *MTHFR*, *TPMT*, *SLC6A4*, *COMT* и *SCLO1B1* у здоровых индивидуумов в возрасте от 21 до 109 лет из трёх этнических групп (русские, татары и башкиры), проживающих на территории Республики Башкортостан (Российская Федерация). Мы сравнили распределение частот генотипов и аллелей в местных популяциях с мировыми популяциями (данные http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population) и проанализировали динамику частот генотипов в группах лиц среднего возраста (21–60 лет), пожилого возраста (75–90 лет) и долгожителей (в возрасте 90 лет и старше).

Результаты

Генотипирование по полиморфным вариантам 18 генов, влияющих на лекарственный ответ, в группах лиц из трёх этнических групп, проживающих в Республике Башкортостан (Российская Федерация), позволило установить, что частоты генотипов были аналогичны таковым в европейских популяциях. Анализ динамики частот генотипов в разных возрастных группах показал, что в этнической группе русских частота аллеля *ITGB3* rs5918*С была значительно выше у пожилых по сравнению с лицами среднего возраста (6,44 % против 17,95; $p = 0,0003$). Ген *ITGB3* кодирует субъединицу бета 3 интегрина (гликопротеин IIIa тромбоцитов), а аллель rs5918*С ассоциирован со сниженным антиагрегантным эффектом клопидогрела у людей с ишемической болезнью сердца.

В этнической группе русских частота генотипа *SLC6A4**S/S с возрастом увеличивалась с 18,64 % у лиц среднего возраста до 36,19 % у пожилых ($p = 0,004$) и 38,71 % у долгожителей ($p = 0,029$). Процент гетерозигот снижался с возрастом: от 52,54 % в группе лиц среднего возраста до 28,57 % у пожилых ($p = 0,0004$) и 22,58 % у долгожителей ($p = 0,004$). Аналогичная тенденция наблюдалась в этнической группе татар. Ген *SLC6A4* кодирует белок, ответственный за повторный захват нейротрансмиттеров, включая серотонин. Аллель *SLC6A4**S соответствует делеции в 44 п. о. в области промотора гена (short form). У носителей генотипа *SLC6A4**S/S наблюдалась более низкая экспрессия гена и пониженная способность контролировать потребление пищи и терять массу [5], в то время как у лиц с аллелем *SLC6A4**L (long form) отмечался пониженный ответ на антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

У татар с возрастом увеличивалась ($p = 0,004$) частота генотипа *TPMT* rs1142345 *T/T. Ген *TPMT* кодирует тиопурин-S-метилтрансферазу. Сообщается, что у больных раком с аллелем *TPMT* rs1142345*С частота выживаемости при лечении цисплатином и циклофосфамидом ниже, чем у гомозигот *TPMT* rs1142345*T/T.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что частота полиморфных вариантов в генах, связанных с лекарственным ответом, значительно варьируется в разных возрастных группах, что потенциально влияет на эффективность и безопасность лекарств.

Литература

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., и др. Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома P-450 2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность бета 1-адреноблокатора метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью // *Медицинская генетика*. — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 76–81. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV. Influence of genetic polymorphism CYP2D6 on. *Pharmacokinetics*, pharmacodynamics and clinical efficiency metoprolol on the patients with chronic heart failure. *Medicinskaâ genetika*. 2005;4(2):76–81. (In Russ).]
2. Кантемирова Б.И., Тимофеева Н.В., Сычев Д.А., и др. Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в астраханском регионе // *Астраханский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 6. — № 3. — С. 136–142. [Kantemirova BI, Timofeeva NV, Sychev DA, et al. A comparative study of CYP2C19 gene polymorphism in children living in the astrakhanian region. *Astrakhan Medical Journal*. 2011;6(3):136–142. (In Russ).]
3. Makeeva O, Stepanov V, Puzyrev V, et al. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics*. 2008;9(7):847–868. DOI: 10.2217/14622416.9.7.847
4. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., и др. Генетический полиморфизм цитохрома P450 2C9, участвующего в метаболизме лекарственных препаратов, в популяциях коренных жителей Северной Сибири // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2011. — Т. 31. — № 6. — С. 39–46. [Korchagina RP, Osipova LP, Vavilova NA. Genetic polymorphism of drug-metabolizing cytochrome p450 2c9 in indigenous people populations of northern siberia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2011;31(6):39–46. (In Russ).]
5. Bonnet G, Gómez-Abellán P, Vera B, et al. Serotonin-transporter promoter polymorphism modulates the ability to control food intake: Effect on total weight loss. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017;61(11):1700494. DOI: 10.1002/mnfr.201700494

Влияние полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497 и *HTR2A* rs6313 на параметры эффективности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом

Хоанг С. З.^{1,2}, Иващенко Д. В.¹, Буромская Н. И.³, Шиманов П. В.³, Дейч Р. В.³, Рыжикова К. А.¹, Гришина Е. А.¹, Шевченко Ю. С.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

³ – Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва

Ключевые слова: полиморфизм генов; *DRD2*; *DRD4*; *HTR2A*; *CYP3A*; *CYP2D6*; *ABCB1*; психофармакотерапия; острый психотический эпизод; подростки

Для цитирования:

Хоанг С.З., Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычёв Д.А. Влияние полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497 и *HTR2A* rs6313 на параметры эффективности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 34–35.

DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10059

Введение

Антипсихотики являются основным видом терапии острого психотического эпизода, в том числе у детей и подростков. Неэффективный курс лечения первого психотического эпизода является неблагоприятным прогностическим признаком — до 80 % пациентов, показавших резистентность к лечению ППЭ, оставались резистентными к терапии антипсихотиками в последующие 10 лет после него. Оценка эффективности антипсихотиков может быть проведена уже через 2 недели лечения: ранний ответ или его отсутствие достаточно точно прогнозируют эффективность применения антипсихотика в будущем. Прогноз эффективности антипсихотиков у пациентов с острым психотическим эпизодом — актуальная тема в области персонализированной медицины, и подростки представляют собой недостаточно изученную когорту в этом аспекте.

Цель

Установить наличие ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD4*, *HTR2A*, *CYP3A*, *CYP2D6*, *ABCB1* с параметрами эффективности психофармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в первые 14 дней лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 53 подростка с острым психотическим эпизодом, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Средний возраст: $15,08 \pm 1,7$ лет. Все пациенты получали лечение в соответствии с современными клиническими рекомендациями и национальными стандартами оказания психиатрической помощи. Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Каждому пациенту в качестве основного препарата был назначен антипсихотик. Нами была учтена сопутствующая психофармакотерапия. Мы оценивали эффективность психофармакотерапии при помощи шкалы Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS). Изменение психического состояния между оценкой состояния пациента на момент включения в исследование и на 14-е сутки лечения измерялось как разность (Δ) между вторым и первым осмотрами. В результате для разности балла шкалы PANSS и её подшкал наблюдаются отрицательные числа по Δ , потому что чаще балл на 14-е сутки был ниже, чем до начала лечения. От каждого пациента был взят соскоб буккального эпителия в день включения в исследование с целью генотипирования. Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4**22 (rs2740574), *CYP3A5**3 (6986A>G, rs776746), *CYP2D6**4, *10 (rs3892097, rs1065852), *ABCB1* 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642), *DRD2* (rs1800497), *DRD4* (rs1800955), *HTR2A* (rs6313) осуществлялось методом ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка проведена в программе SPSS Statistics 21.0, применялись непараметрические методы анализа.

Результаты

Распределение генотипов всех полиморфных вариантов соответствовало распределению по закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Факт замены антипсихотика в первые 14 дней не приводил к значимым изменениям эффективности психофармакотерапии. Анализ параметров эффективности терапии в зависимости от назначения второго антипсихотика, антидепрессанта, нормотимика, тригексифенидила показал отрицательный результат. Проведённый корреляционный анализ не выявил взаимосвязей между средними дозами основного (и, при наличии, второго) антипсихотика и изменениями балла шкалы PANSS на 14-й день лечения. Таким образом, эффективность психофармакотерапии в первые 14 дней не зависела от её параметров.

Полиморфные варианты *CYP2D6**4, *10, *CYP3A5**3 значимо не ассоциировались с изменением (Δ) среднего балла оценочных шкал между 1 и 14 днями наблюдения.

Были выявлены значимые ассоциации носительства полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов с параметрами эффективности психофармакотерапии. Носительство *DRD2* C2137T (rs1800497) ассоциировалось с большим значением дельты балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» между 1 и 14 днями наблюдения (ТТ М = (–4,00) [–12,00; 9,00] vs TC+CC М = (–7,50) [–14,00; –2,00]; $p = 0,005$). Были найдены значимые ассоциации между носительством полиморфного варианта *HTR2A* T102C (rs6313) и подшкалой PANSS «Негативная симптоматика»: у носителей аллели С улучшение состояния было значимо меньше по сравнению с гомозиготами ТТ (ТТ М = (–3,00) [–9,00; 4,00] vs TC+CC М = (–1,00) [–17,00; 11,00]; $p = 0,037$).

Заключение

Носители *DRD2* C2137T (rs1800497) характеризовались более выраженным снижением продуктивной симптоматики по сравнению с гомозиготами CC. Носители полиморфизма *HTR2A* T102C (rs6313) характеризовались менее выраженной редукцией негативной симптоматики по сравнению с гомозиготами ТТ.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №18-75-00046.

Влияние афобазола на активность ABCB1-белка у пациентов с низкой тревожностью

Щулькин А. В., Черных И. В., Гацанова М. В., Якушева Е. Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

Ключевые слова: афобазол; анксиолитик; ABCB1-белок; гликопротеин-P; тревожность

Для цитирования:

Щулькин А.В., Черных И.В., Гацанова М.В., Якушева Е.Н. Влияние афобазола на активность ABCB1-белка у пациентов с низкой тревожностью // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 35–37. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10060

Введение

ABCB1-белок (гликопротеин-P) — АТФ-зависимый транспортёр, играющий важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ, являющихся его субстратами (фексофенадин, дигоксин, дабигатрана этексилат и др.). Функциональная активность ABCB1-белка может изменяться под влиянием различных факторов и веществ. Индукция ABCB1-белка может привести к снижению эффективности терапии его субстратами, а ингибирование — к их относительной передозировке [1].

Афобазол (фабомотизол дигидрохлорид) — оригинальный отечественный анксиолитик с нейропротекторной активностью [2]. Безрецептурный отпуск из аптек и широкий спектр показаний повышает вероятность его комбинирования с другими лекарственными средствами и возможного возникновения межлекарственных взаимодействий.

Цель

Изучить влияние афобазола на активность ABCB1-белка у пациентов с низкой тревожностью.

Материалы и методы

В одноцентровое, простое слепое, плацебо- контролируемое, рандомизированное, перекрестное, двух-этапное сравнительное исследование влияния афобазола на активность ABCB1-белка было включено 15 добровольцев обоего пола ($22 \pm 2,24$ года). Активность белка-транспортёра определяли по фармакокинетике его маркерного субстрата — фексофенадина [3]. Исследование осуществлялось на клинической базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и было одобрено ЛЭК.

Критерии включения: подписанное информированное согласие добровольцев, возраст 18–45 лет, индекс массы тела от 18,5 до 30,0 кг/м², генотип СТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *MDR1*, кодирующего ABCB1-белок, способность выполнять требования протокола исследования, низкая тревожность по шкале Спилбергера–Ханина, полиноз в анамнезе. Критерии невключения: гиперчувствительность к препаратам, заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови, острые инфекционные заболевания, приём любых лекарственных препаратов и веществ, влияющих на активность ABCB1-белка, гемодинамику и функцию пищеварительной системы, наличие на скрининге отклонений от норм показателей инструментальных и лабораторных методов исследования, потеря более 450 мл крови менее чем за 2 мес. до исследования, генотипы СС и ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *MDR1*.

Исследование состояло из периода скрининга (до 21 дня) и двух периодов госпитализации с “отмывочным” периодом не менее 5 дней. Добровольцы были рандомизированы на две группы: первая получала афобазол в дозе 10 мг три раза в день в течение 14 дней, вторая — плацебо по аналогичной схеме. После 14 дней лечения афобазолом или плацебо добровольцы госпитализировались и получали утром однократно натошак фексофенадин (Аллегра, Sanofi) *per os* в дозе 360 мг вместе с афобазолом/плацебо. Затем следовал отмывочный период и выполнялся перекрест исследования — в группах менялась последовательность приёма препаратов. Через 14 дней, следовала вторая госпитализация и приём фексофенадина.

На этапе скрининга у добровольцев выполнялось генотипирование по полиморфному маркеру гена *MDR1*, кодирующего ABCB1-белок, на базе ЦНИЛа РязГМУ методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результата “SNP-ЭКСПРЕСС” (НПФ “Литех”, Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Для оценки фармакокинетики фексофенадина (маркерного субстрата ABCB1-белка) у каждого добровольца забирали кровь в объёме 4 мл в предварительно маркированные гепаринизированные пробирки. Образцы крови отбирали через 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 10 и 24 ч после приёма препарата. После взятия крови пробирки центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -30°C до анализа. Концентрацию фексофенадина в плазме крови определяли методом ВЭЖХ с помощью хроматографической системы Stayer (Аквилон, Россия) с УФ-спектрофотометрическим детектором [3]. Модельнонезависимым методом рассчитывали следующие фармакокинетические параметры фексофенадина: $C_{\max}$ — максимальная концентрация (нг/мл); $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации (ч); AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой концентрация–время от нуля до времени последнего забора крови (нг*ч/мл); K_{el} — константа элиминации; отношение $C_{\max} / AUC_{0-t}$ (1/ч) — коэффициент абсорбции.

Результаты обрабатывали с помощью программ StatSoft Statistica 7.0 (США) и Microsoft Excel. Статистическую значимость различий в значениях $T_{\max}$ оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Остальные параметры логарифмировали и подвергали дисперсионному анализу (ANOVA). Учитывали влияние последовательности приёма афобазола или плацебо, периода исследования, различий между испытуемыми и различий между фармакокинетическими параметрами фексофенадина на фоне применения афобазола и плацебо. Рассчитывали 90 % доверительный интервал (ДИ) отношения средних геометрических фармакокинетических параметров фексофенадина на фоне афобазола к его параметрам после приёма плацебо.

Результаты

На этапе скрининга были обследованы 62 человека (27 мужчин и 35 женщин), из которых были отобраны 15 человек (7 мужчин и 8 женщин). 12 человек завершили исследование в соответствии с протоколом и были включены в дальнейший анализ (по 6 человек в каждой группе).

Единственным фактором, который влиял на вариабельность $C_{\max}$, $C_{\max}/AUC_{0-t}$ и K_{el} были испытуемые ($p < 0,05$). Остальные факторы (приём афобазола или плацебо, период, последовательность) статистически значимого влияния не оказали ($p > 0,05$).

AUC₀₋₁ фексофенадина после приёма афобазола увеличивалась по сравнению с показателями у добровольцев при приёме плацебо в 1,33 раза (90 % ДИ 1,13–1,55, $p = 0,008$). Вклад факторов – период и последовательность приёма для AUC₀₋₁ являлся статистически незначимым ($p > 0,05$).

Полученные изменения фармакокинетики фексофенадина свидетельствуют о повышении его содержания в организме добровольцев после введения афобазола, и, соответственно, о снижении активности ABCB1-белка.

Заключение

Афобазол ингибирует активность ABCB1-белка у пациентов с низкой тревожностью.

Литература

1. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин-R: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // *Успехи физиологических наук*. – 2014. – Т. 45. – № 4. – С. 89–98. [Yakusheva EN, Chernykh IV, Shulkin AV, Popova NM. Glikoprotein-R: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyacii funkcional'noy aktivnosti. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014;45(4):89–98. (In Russ).]
2. Середенин С.Б., Воронин М.В. Фармакология нового анксиолитика афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72. – № 1. – С. 3–11. [Seredenin SB, Voronin V. Farmakologiya novogo anksiolitika afobazola. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;72(1):3–11. (In Russ).]
3. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Гацаного М.В. Разработка ВЭЖХ-методики количественного анализа фексофенадина в плазме крови // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2017. – № 2. – С. 35–38. [Yakusheva EN, Chernykh IV, Shulkin AV, Gatsanoga MV. Design of HPLC methods of fexofenadine quantitative analysis in blood plasma. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;2:35–38. (In Russ).]

Персонализированный подход в терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска: оценка варианта гена *SLCO1B1*

Блохина А. В., Ершова А. И., Зятенкова Е. В., Киселёва А. В., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

Ключевые слова: *SLCO1B1*; сердечно-сосудистый риск; семейная гиперхолестеринемия

Для цитирования:

Блохина А.В., Ершова А.И., Зятенкова Е.В., Киселёва А.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Персонализированный подход в терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска: оценка варианта гена *SLCO1B1* // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 38–39. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10061

Описание пациента

Пациент С., 35 лет, мужского пола, обратился в липидную клинику «НМИЦ ПМ» с целью оценки эффективности и безопасности проводимой гиполипидемической терапии. Из анамнеза заболевания известно, что в марте 2018 г. в возрасте 33 лет перенёс трансмуральный инфаркт миокарда (ИМ) нижней локализации с последующей тромбаспирацией и транслуминальной баллонной коронарной ангиопластикой (ТБКА) со стентированием правой коронарной артерии (ПКА) и задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ). По результатам липидного спектра ХС-ЛПНП 7,46 ммоль/л. Назначена гиполипидемическая терапия розувастатином 20 мг/сут. В апреле 2018 г. повторно госпитализирован в «НМИЦ ПМ» с клиникой нестабильной стенокардии. Выполнена ТБКА со стентированием ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). В анализе крови на фоне терапии розувастатином 20 мг/сут ХС-ЛПНП 3,55 ммоль/л, липопротеин (а) в норме, КФК 450 Ед/л. При ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) брахиоцефальных артерий выявлен стеноз 65 % левой внутренней сонной артерии. При УЗДС артерий нижних конечностей выявлен стеноз 40 % правой общей бедренной артерии. Учитывая прогрессирующий коронарный и периферический атеросклероз в молодом возрасте, выраженную гиперлипидемию, отягощённый семейный анамнез (ранний инфаркт миокарда у родителей), пациенту диагностирована семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма (DLCN – 8 баллов).

Диагноз

Семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ от 01.03.2018 г.). ТБКА со стентированием ПКА, ЗМЖВ от 01.03.2018 г. ТБКА со стентированием ствола ЛКА с переходом на ПМЖВ от 26.04.2018 г. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей. Гипоальфахолестеринемия. Гипертоническая болезнь III стадии, целевые значения артериального давления, очень высокий сердечно-сосудистый риск. Постоянный приём розувастатина 40 мг/сут, эзетрола 10 мг/сут, эволокумаба 140 мг 1 раз в 2 недели, бисопролола 5 мг/сут, эналаприла 10 мг/сут, ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут.

Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Был рекомендован приём розувастатина 40 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут, на фоне которых ХС-ЛПНП 2,18 ммоль/л, КФК 90 Ед/л. Принимая во внимание очень высокий сердечно-сосудистый риск и недостижение целевого уровня ХС-ЛПНП (менее 1,5 ммоль/л), к терапии был присоединен ингибитор PCSK9 (эволокумаб 140 мг подкожно 1 раз в 2 недели). В анализе крови от мая 2019 г. ХС-ЛПНП 0,70 ммоль/л. КФК 217 Ед/л.

Показания к персонализации

Молодому пациенту 35 лет, очень высокого сердечно-сосудистого риска, обусловленного наличием семейной гиперхолестеринемии, перенесённым инфарктом миокарда, неоднократной реваскуляризацией коронарных артерий и выраженным периферическим атеросклерозом, с целью достижения целевого уровня

ХС-ЛПНП и снижения сердечно-сосудистого риска, по жизненным показаниям необходим постоянный приём гиполипидемической терапии в течение всей жизни. Препаратами выбора являются статины. С целью выбора наиболее безопасного для данного пациента статина, прежде всего, с точки зрения предотвращения риска развития миопатии и рабдомиолиза, проведено фармако-генетическое тестирование.

Тип персонализации

Выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью определения генотипа SNP rs4149056 (с.521T>C) гена *SLCO1B1* с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Изменения после персонализации

Пациенты с генотипом СТ по rs4149056 (с.521T>C) гена *SLCO1B1*, согласно CPIC, имеют более высокий риск развития миопатии на фоне приёма симвастатина (уровень доказательности IA), в связи с чем назначение симвастатина данному пациенту не рекомендуется. Согласно CPIC, розувастатин также ассоциируется с риском развития миопатии, однако уровень доказательности ПА. В тоже время уровень доказательности связи приёма аторвастатина с развитием миопатии – III, в связи с чем пациенту рекомендуется заменить розувастатин на аторвастатин. Кроме того, пациенту рекомендуется применять с осторожностью или по возможности избегать сочетание аторвастатина с препаратами, фармакокинетика которых также связана с *SLCO1B1* (эналаприл, тикагрелор, репаглинид, росиглитазон, иринотекан). В связи с этим, эналаприл рекомендовано заменить на другой ингибитор АПФ – рамиприл 10 мг/сут.

Заключение

Фармакогенетическое тестирование гена *SLCO1B1* открывает дополнительные возможности для персонализированного подбора терапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Клинический случай аномалии развития плода у пациентки со структурной эпилепсией на фоне врождённых пороков развития головного мозга и приёма вальпроатов

Доморацкая Е. А., Усольцева А. А., Дмитренко Д. В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск

Ключевые слова: синдром Денди-Уокера; эпилепсия; вальпроаты; тератогенное действие

Для цитирования:

Доморацкая Е.А., Усольцева А.А., Дмитренко Д.В. Клинический случай аномалии развития плода у пациентки со структурной эпилепсией на фоне врождённых пороков развития головного мозга и приёма вальпроатов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 39–40. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10062

Описание пациента

Пациентка, 31 год. Обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с целью планирования беременности, ранее не наблюдалась. Предъявляла жалобы на приступы, начинающиеся с поворота головы и глаз вправо, тонических судорог в правых конечностях на фоне сохранного или изменённого сознания, без или с последующей трансформацией в тонико-клонический приступ в анамнезе. Клиническая ремиссия на протяжении 4 лет.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: интериктальный фокус эпилептиформной активности в виде одиночных комплексов «острая — медленная волна» низкой мощности в левой лобной доле.

МРТ головного мозга (1,5 Тесла) высокопольная с шагом сканирования 1–2 мм по протоколу диагностики эпилепсии: множественные врождённые аномалии развития головного мозга класса нарушений нейрональной миграции (шизэнцефалия левой теменной доли, гипоплазия левой височной доли, пахигирия правой височной доли).

Анамнез: дебют заболевания в возрасте 16 лет. Принимала на момент обращения препараты вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением (1 000 мг/сут в 2 равных приёма). Субъективная переносимость противоэпилептических препаратов (ПЭП) — удовлетворительная.

Акушерский анамнез: 4 беременности. Первая беременность (на фоне препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением 1 250 мг/сут) завершилась медицинским абортom по желанию пациентки (со слов: в связи с проводимым лечением эпилепсии с использованием внутривенного лазера в ранние сроки гестации в частном центре). Вторая беременность (на фоне препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением 1 000 мг/сут) завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 3–4 недели (причина не уточнена). Третья беременность — замершая на сроке 3–4 недели. Четвёртая беременность, планированная совместно с акушером-гинекологом, наступила после гормональной стимуляции кломифеном. Проводилась профилактика врождённых пороков развития (ВПР) препаратами фолиевой кислоты в дозе 3 мг/сут. Течение беременности осложнено угрозой прерывания на сроке гестации 5 недель, угрозой самопроизвольного выкидыша и кровотечением на сроке 10 недель. Суточная доза вальпроатов самостоятельно пациенткой увеличена во время беременности до 1 250 мг/сут в первом триместре. На сроке гестации 21–22 недели беременность прервана путём операции кесарева сечения по медицинским показаниям со стороны плода — синдром Денди—Уокера. Патологоанатомическое заключение: синдром Денди—Уокера (аплазия червя мозжечка, внутренняя тривентрикулярная окклюзионная гидроцефалия, аномалия развития IV желудочка, аплазия отверстий Мажанди и Люшка). Кариотипирование плода не проводилось.

Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Для дальнейшего планирования и вынашивания беременности необходимо контролировать уровень вальпроевой кислоты и фолиевой кислоты в сыворотке крови — проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ); консультация медицинского генетика, проведение молекулярно-генетического тестирования и молекулярного кариотипирования.

Показания к персонализации

Планирование беременности.

Тип персонализации

Терапевтический лекарственный мониторинг: уровень вальпроевой кислоты в сыворотке крови на верхней границе референсного коридора — 100 мкг/мл (на фоне приёма суточной дозы вальпроатов 1 000 мг/сут).

Молекулярно-генетическое тестирование: носитель ОНВ гена *CYP2C9* компунд-гетерозигота *CYP2C9*2/CYP2C9*3*.

Молекулярно-генетическое исследование генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*: распространённый генотип.

Изменения после персонализации

Запланировано молекулярно-генетическое исследование с целью уточнения генеза шизэнцефалии у самой пациентки. Перевод пациентки на ПЭП с низким тератогенным потенциалом.

Заключение

Таким образом, вопрос этиологии ВПР у плода (синдром Денди—Уокера) и самопроизвольных выкидышей у пациентки является дискуссионным. Развитие ВПР может быть обусловлено комбинацией нескольких факторов риска, включая тератогенное влияние препарата вальпроевой кислоты в тератогенной суточной дозе, генетически детерминированным замедлением метаболизма вальпроевой кислоты с токсической концентрацией в крови, наследственную отягощённость по ВПР, а также возможным моногенным характером шизэнцефалии у пациентки.

Развитие нежелательных реакций на фоне приёма вальпроевой кислоты у пациента с синдромом Жильбера–Лебруйе

Зубович Т. И., Дмитренко Д. В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск

Ключевые слова: эпилепсия; вальпроевая кислота; синдром Жильбера–Лебруйе; ген *UGT1A1*

Для цитирования:

Зубович Т.И., Дмитренко Д.В. Развитие нежелательных реакций на фоне приёма вальпроевой кислоты у пациента с синдромом Жильбера–Лебруйе // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 41–42.
DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10063

Описание пациента

Пациент А., 28 лет. Наблюдается неврологом-эпилептологом с диагнозом: G40.2 Структурная фокальная эпилепсия с приступами с фокальным дебютом с речевыми и амбулаторными автоматизмами с нарушением сознания, билатеральными тонико-клоническими приступами.

Сопутствующий диагноз: E80.4 Синдром Жильбера–Лебруйе: гетерозиготный носитель мутации в гене *UGT1A1* (генотип 6ТА/7ТА).

Объективно: Состояние по соматическому статусу удовлетворительное. Пациент астенизирован, заторможен, голос тихий, общий фон настроения снижен, носовое дыхание затруднено, пациент дышит через открытый рот, бледность кожи лица и верхней трети грудной клетки, тёмные круги под глазами, диффузный гипергидроз, преобладающий на уровне кистей и стоп. Небные миндалины умеренно гипертрофированы, мягкое небо гипотонично, провисает, голос с носовым оттенком. Во время неврологического осмотра двухэтапные и одноэтапные команды выполняет верно после первого предъявления, сохраняются признаки снижения интеллекта. Со стороны ЧМН – лёгкая асимметрия носогубных складок при мимической нагрузке, диплопии, нистагма нет. Двигательная и чувствительная сферы – тремор пальцев кистей вытянутых рук, нарастающий при отклонении контроля зрения. ПНП, КПП выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных знаков нет. Тазовых нарушений нет.

Пациент в течение длительного времени принимал препараты вальпроевой кислоты: депакин хроно 800 мг/сут с достижением ремиссии эпилептических приступов. Субъективная переносимость ПЭП была удовлетворительная. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга (3 ч) от 22.03.2019 г. регистрировалась диффузная интериктальная эпилептиформная активность с амплитудным преобладанием по лобно-височным отведениям, чувствительная к условиям гипоксии.

Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Самостоятельная замена на воспроизведённый препарат (энкорат-хроно 800 мг/сут). У пациента зарегистрированы НР: тремор верхних и нижних конечностей, гепатопатия, заторможенность, эмоционально-волевые расстройства с колебаниями артериального давления и ЧСС, срыв длительной фармакоиндуцированной ремиссии билатеральных тонико-клонических приступов на фоне приёма Энкората хроно 800 мг/сут.

По данным ХМ-ЭКГ зарегистрирована редкая одиночная наджелудочковая, желудочковая экстрасистолия. Нарушения процессов реполяризации в виде косонисходящей депрессии ST и (-) Т. СРРЖ. По данным СМАД – лабильная дневная и стабильная ночная систолическая гипертензия, лабильная диастолическая гипертензия в течение суток.

Показания к персонализации

Срыв длительной фармакоиндуцированной клинической ремиссии эпилептических приступов на фоне замены препарата вальпроевой кислоты (Депакин хроносфера) на воспроизведённый препарат (Энкорат хроно).

Тип персонализации

Для уточнения причины развития НР выполнено молекулярно-генетическое исследование ОНВ генов метаболизма вальпроевой кислоты: гомозиготный носитель ОНВ гена *CYP2C9* (генотип C/C; I359L (*3, A>C); *CYP1A2* (генотип A/C; c.IVS A734C (–163 C>A); *CYP2D6* (генотип C/T; 1719 C>T. Кумулятивный риск развития НР при приёме лекарственных средств с печёночным и преимущественно печёночным путём метаболизма (мутации генов, участвующих в глюкуронизации и метаболизме с помощью изоферментов цитохрома P450 печени) – высокий.

Проведён терапевтический лекарственный мониторинг, уровень вальпроевой кислоты находится в субтерапевтическом диапазоне – 31 мкг/мл

Изменения после персонализации

Учитывая длительную ремиссию билатеральных-тонико-клонических приступов на фоне приёма Депакин хроносфера, развитие НР только на фоне синонемической замены, возобновление приёма Депакин хроносфера с повышением суточной дозы препарата 950 мг/сут. При отсутствии клинического эффекта – решение вопроса о переходе на дуотерапию ПЭП.

Динамика

Эпилептические приступы регистрируются с частотой до 2 раз в месяц, увеличилась продолжительность билатеральных тонико-клонических приступов. Уровень вальпроевой кислоты сохраняется в субтерапевтическом диапазоне – 31 мкг/мл. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга сохраняется диффузная интериктальная эпилептиформная активность с амплитудным преобладанием по лобно-височным отведениям, чувствительная к условиям гипоксии.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость использования молекулярно-генетических методов для персонализированного подхода к ведению пациентов с НР на фоне приёма ПЭП и на фоне сопутствующей патологии, влияющей на метаболизм лекарственных препаратов.

Нарушения одноуглеродного обмена при терапевтически резистентных депрессиях: два семейных клинических случая

Касьянов Е. Д., Мазо Г. Э.

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: депрессия; ген *MTRR*; ген *MTHFR*; метилфолат

Для цитирования:

Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Нарушения одноуглеродного обмена при терапевтически резистентных депрессиях: два семейных клинических случая // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 43–44.
DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10064

Описание пациента

Первый семейный случай — мужчина европейского происхождения 23 лет с 2-летней историей лечения резистентности депрессивных расстройств. Мать пациента, женщина 53 лет, перенесла несколько депрессивных эпизодов в прошлом. *Второй семейный случай* — женщина европейского происхождения 47 лет с 8-месячной историей депрессивного эпизода с частичной реакцией на предыдущие курсы лечения. Дочь пациентки — женщина 20 лет без истории эпизодов депрессии, но с историей расстройства адаптации.

Тип вмешательства (лечение до персонализации)

В виде лечения пациенты с депрессией получали терапию СИОЗС и СИОЗСН без аугментации.

Показания к персонализации

Ответ на терапию антидепрессантами всегда был частичным или отсутствовал вовсе.

Тип персонализации

Первый семейный случай — у пациента и у матери пациента во время обследования была выявлена гипергомоцистеинемия. У пациента также был выявлен пониженный уровень фолиевой кислоты. Генетический анализ показал гетерозиготные варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (S677 и A1298C) и гетерозиготный вариант метионина редуктазы гена *MTRR* (A66G) в обоих случаях.

Второй семейный случай — у пациентки был выявлен повышенный уровень гомоцистеина во время обследования. Дочь пациентки 20 лет не имела истории депрессивных расстройств. Однако и пациентка, и дочь пациентки проявили высокий интерес к своим будущим рискам расстройства настроения и обратились с просьбой о психиатрической, лабораторной и генетической экспертизе. В результате лабораторных исследований был выявлен нормальный уровень гомоцистеина для дочери. В то же время в обоих случаях были обнаружены гомозиготный вариант *MTHFR* A1298C и гетерозиготный вариант *MTRR* A66G.

Изменения после персонализации

Была проведена рациональная аугментация антидепрессивной терапии метилфолатом (активной формой фолиевой кислоты) в дозе 400 мг/сут.

Динамика

После коррекции терапии у пациентов значительно улучшилось самочувствие и редуцировались остаточные симптомы депрессии. Ремиссия была подтверждена Montgomery–Asberg Depression Rating Scale.

Заключение

Пациенты с депрессивными расстройствами (особенно терапевтически резистентной депрессией) должны быть исследованы на предмет концентрации гомоцистеина и витаминов В6, В9 и В12. В случае гипергомоцистеинемии, связанной с аллелем *MTHFR* C667T, следует использовать активную форму витамина В9 — метилфолат. Требуется дальнейшие крупные рандомизированные клинические испытания метилфолата с двойным ослеплением и плацебо-контролем для доказательства его эффективности в терапии депрессии.

Клинический случай обследования пациента с синдромом перегрузки железом. Дифференциальная молекулярно-генетическая диагностика, выбор лечения

**Пономарева Н. Ю., Митьковский В. Г., Ямпольская Е. Н., Лазарев В. В.,
Кадникова Н. Г., Кочетков А. В.**

ФГБУЗ Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России

Ключевые слова: исследование однонуклеотидных полиморфизмов; синдром перегрузки железом; генотипирование

Для цитирования:

Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Лазарев В.В., Кадникова Н.Г., Кочетков А.В. Клинический случай обследования пациента с синдромом перегрузки железом. Дифференциальная молекулярно-генетическая диагностика, выбор лечения // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 44–46. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10065

Описание пациента

Пациент А., 41 год: с кризовым течением артериальной гипертензии принимал гидралазин (апрессин); с хронической персистирующей вирусной инфекцией Эпштейн–Барр (EBV); гепатозом с биохимическими проявлениями нарушения обмена железа. При клинико-лабораторном обследовании отмечен стеатоз печени, синдром перегрузки железом (СПЖ) — в б/х анализе крови — железо 29,2 мкмоль/л (норма 10–28 мкмоль/л); коэффициент насыщения трансферрина — 48,67 % (норма 16–45 %); СРБ 5,5 мг/л (норма до 5 мг/л). В клиническом анализе крови: лимфоцитоз 48 % (норма 19–37 %); СОЭ 2,6 мм/ч. В иммунологических исследованиях выявлены высокие титры капсидных и ядерных IgG к EBV; в иммунном статусе отмечено преобладание Т-клеточного иммунного ответа: повышены Т-киллеры CD8+, моноциты — картина латентной фазы персистирующей вирусной Эпштейн–Барр инфекции.

Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Применяемое лечение до персонализации — у разных специалистов по поводу различной патологии (артериальной гипертензии; EBV инфекции; гепатоза с СПЖ; дорсопатии) с отсутствием учёта индивидуального ответа на назначенные фармпрепараты.

Показания к персонализации

Что послужило поводом применения персонализации? Необходимость дифференциальной диагностики между наследственной и метаболической/ вирус-индуцированной патологией печени, выбора наиболее рациональной фармакотерапии.

Тип персонализации

Какой метод был использован для персонализации терапии? Молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism — SNP) по следующим профилям лаборатории: диагностика гемохроматоза (3 SNP); детоксикация: метаболизм лекарственных препаратов и алкоголя (13 SNP), риск развития побочных эффектов, определение дозы лекарственных препаратов (9 SNP). Биоматериал — венозная кровь с этилендиаминтетрауксусной кислотой (КЗ-ЭДТА); метод генодиагностики — полимеразная цепная реакция (RT-PCR) reverse transcription polymerase chain reaction (выделение, амплификация, наращивание исследуемых таргетных фрагментов генов, детекция полученных результатов; трактовка протоколов генотипирования выявленных полиморфных вариантов генов на основе данных метаанализов по доказанным ассоциациям генотипов с патогенезом заболеваний и особенностями фармакокинетики [1, 2].

Изменения после персонализации

Что было предпринято на основе тестирования пациента. В аналитическом заключении по молекулярной диагностике наиболее распространённого классического гемохроматоза 1 типа (OMIM #235200 с аутосомно-рецессивным типом наследования) в трёх исследованных SNP (H63D, S65C, C282Y) гена HFE — мутаций, подтверждающих этот вариант гемохроматоза, у пациента нет. Учитывая отсутствие в генеалогическом анамнезе данных за нарушение обмена железа, отсутствие при клиническом обследовании проявлений меланодермии, эндокринопатии и анемии — наиболее вероятно, что наличие признаков поражения печени с синдромом перегрузки железом (СПЖ), выявленное у пациента — не наследственного, а приобретённого генеза и связано с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), обусловленной вирус-индуцированными и дисметаболическими механизмами. При персистирующей инфекции вируса Эпштейн–Барр в сочетании с неблагоприятными условиями (действие токсикантов, стрессы и др.) могут развиваться иммуногематологические нарушения — с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, активацией макрофагов, клиническими и лабораторными признаками гемофагоцитарного синдрома (воспалительная реакция ретикуло-эндотелиальной системы с повышением ферритина — при критических состояниях до экстремального уровня). СПЖ в 30 % случаев НЖБП является фактором прогрессирования хронического процесса [3, 4], такому пациенту необходимо мониторингирование биохимических и иммунологических маркеров, наблюдение у инфекциониста, иммунолога, гастроэнтеролога, гепатолога, более таргетное лечение патологии. При исследовании панели (13 SNP) кандидатных генов, продукты которых ассоциированы с нарушением детоксикации ксенобиотиков, у пациента выявлен гомозиготный полиморфизм A734C AA гена *CYP1A2*. Такой вариант цитохрома *CYP1A2* определяет в первой фазе детоксикации «быстрое» окисление соединений эндогенного (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины) и экзогенного происхождения (яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены), быстрый метаболизм некоторых лекарств (кофеин, теофиллин, такрин, клозапин). Выявленные «нормальные» варианты остальных генов, исследованных в этом наборе, не имеют неблагоприятного характера метаболизма алкоголя и процессов детоксикации, не требуют изменений в стандартных назначениях лекарственных препаратов, трансформация которых обусловлена этими генами. При исследовании другой фармакогенетической панели (9 SNP) — для оценки риска развития побочных эффектов и определения дозы лекарственных препаратов, выявлено 4 редких варианта генов, из которых наиболее значимым для пациента можно считать гомозиготный полиморфизм T341C гена *NAT2*5*, определяющий снижение активности фермента-участника второй фазы детоксикации — N-ацетилтрансферазы 2 и медленное деацетилирование токсикантов антиоксидантной системы (эндо- и экзогенной природы), что увеличивает риск оксидативных нарушений в патогенезе развития ССЗ, онкопатологии, в реализации репродуктивной функции, а также замедленный метаболизм многих лекарственных препаратов (в частности — гипотензивного препарата гидралазин (апрессин), который у медленных «ацетиляторов» дольше метаболизируется, накапливается в организме и провоцирует развитие выраженных негативных лекарственных реакций [2, 5] — в т. ч. и развитие гепатотоксичности), что может объяснять развитие СПЖ у пациента с персистированием EBV.

Динамика

Как изменилось состояние пациента после коррекции терапии на основе персонализации? Рекомендован выбор гипотензивных лекарств с учётом фармакогенетических данных пациента (с заменой апрессина). Проведён курс противовирусной терапии, лечение гепатопротекторами. При б/х обследовании через 5 мес. показатели: железо, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина, ферритин — в пределах нормы, проявлений СПЖ нет.

Заключение

Вывод по данному случаю, были ли полезны технологии персонализации. Генотипирование, на основе которого строится комплексная оценка патогенетических и фармакогенетических механизмов нарушения обмена веществ, позволяет предиктивно мониторировать маркерные признаки, выбирать адекватную индивидуальным наследственно детерминированным особенностям пациента, т. е. персонализированную терапию (лекарственную и нелекарственную) и снизить количество осложнений, связанных с развитием мультифакториальных заболеваний и с лекарственной ятрогией при их лечении.

Литература

1. Баранов В.С. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины* / Под ред. В. С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л. 2009; — 528 с.: ил. 2009. [Baranov VS. *Geneticheskij pasport — osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny* / Pod red. V. S. Baranova. SPb.: Izd-vo N-L. 2009 (In Russ).]
2. Сычёв Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — № 1. — С. 3–10. [Sychev DA. Rekomendacii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011;1:3–10 (In Russ).]
3. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // *Лечащий врач*. — 2017. — № 12. — С. 2–7. [Mekhtiev SN, Mekhtieva OA. Sindrom peregruzki zhelezom pri hronicheskikh zabolevaniyah pecheni: fokus na nealkogol'nyu zhirovuyu bolezny' pecheni. *Lechashchij vrach*. 2017;12:2–7. (In Russ).]
4. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины // *Медицина экстремальных ситуаций*. — 2016. — № 3. — С. 9–24. [Khaitov RM, Alexeev LP, Kofiadi IA. Role of immunogenetics in addressing fundamental and applied tasks of personalized medicine. *Medicina ekstremal'nyh situacij*. 2016;3:9–24. (In Russ).]
5. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. — 2015. — № 2. — С. 4–8. [Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2015;2:4–8. (In Russ).]

Генетическая гетерогенность расстройств аутистического спектра: фокус на синдром Люскан–Люмиш

Савинова А. В., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф.

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: синдром Люскан–Люмиш; ген *SETD2*; противосудорожная терапия; вальпроевая кислота; карбамазепин

Для цитирования:

Савинова А.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Генетическая гетерогенность расстройств аутистического спектра: фокус на синдром Люскан–Люмиш // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. — 2019. — № 2. — С. 46–47.
DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10066

Описание пациента

Из анамнеза: Мальчик, 6 лет, наблюдается нами в течении 2 лет с фенотипом РАС и эпилептической энцефалопатией. Дебют в возрасте 3 лет, когда родители мальчика обратили внимание на задержку речи, нарушение обучаемости. Родители неоднократно обращались к неврологам, которые также отметили отсутствие фиксации взгляда ребенка на одном предмете или лице собеседника, а также то, что ребенок более комфортно чувствует себя в группе детей младших по возрасту. Назначение ноотропных препаратов по поводу ЗРР без эффекта, но с аггравацией первого в жизни ребенка эпилептического приступа в возрасте 5 лет. К моменту обращения миоклонические аксоризомелические приступы развиваются спонтанно, группируются в кластеры до 10 приступов в серии. ПЭП не получает.

Объективно: состояние по соматическому статусу удовлетворительное, ребёнок гиперактивен, не обращает внимания на окружающих людей, не может долго заниматься одним делом в кабинете врача. Нарушение импрессивной и экспрессивной речи. Нарушение контакта глаза-в-глаза. На момент осмотра эпилептических приступов не зарегистрировано. Видимой очаговой неврологической симптоматики не отмечено.

Диагноз

Острый окклюзивный флеботромбоз берцовых вен слева. Пристеночный тромбоз варикозного узла левой подколенной вены. Варикозное расширение вен левой ноги. Диагноз поставлен клинически и по данным УЗИ вен левой нижней конечности.

На фоне лечения — отчётливая положительная динамика: полный регресс отёка, нормализация цвета кожных покровов, лизис пристеночного тромба левой подколенной вены. В удовлетворительном состоянии выписана 10.01.2012 г. на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники по месту жительства.

Тип вмешательства (до персонализации)

На момент обращения, у пациента не был выставлен верный диагноз; не определена тактика ведения пациента.

Показания к персонализации

Диагностика и подбор адекватной терапии.

Тип персонализации

С целью дифференциальной диагностики заболеваний с фенотипом РАС ребёнок исследован: по данным МРТ головного мозга впервые выявлено объёмное образование передних интра-субкортикальных отделов лобной доли левого полушария; по данным ночного видео-ЭЭГ-мониторинга выявлена интериктальная фокальная эпилептиформная активность; по данным полноэкзомного секвенирования найдена гетерозиготная мутация chr3:4705711A>G гена *SETD2* на хромосоме 3p21, которая является основой СЛЛ.

Изменения после персонализации

С учётом корреляции фенотипа и генотипа ребёнку выставлен заключительный диагноз: СЛЛ, спорадический случай, мутация *de novo* гена *SETD2*.

Динамика

Ребёнку подобрана симптоматическая противоэпилептическая терапия (вальпроевая кислота гранулированная; карбамазепин с замедленным высвобождением). Достигнута клиническая ремиссия эпилептических приступов, купирована гипервозбудимость, но сохраняется интериктальная фокальная эпилептиформная активность на ЭЭГ сна. Отмечен прогресс речевого развития. Уменьшилась выраженность проявлений фенотипа РАС как одного из клинических проявлений СЛЛ.

Заключение

Представленный случай является редким, но демонстрирует важность поиска мутаций в гене *SETD2* у детей дошкольного возраста как с фенотипом РАС, так и с эпилептическими энцефалопатиями.

Дифференциальная диагностика заболеваний, ассоциированных с РАС, учитывая их клиническую схожесть, но генетическую гетерогенность, сложна. Темп прогрессирования СЛЛ варьирующ и недостаточно изучен ввиду небольшого числа описанных с 2014 г. до настоящего времени клинических случаев. Однако своевременно уточнённый клинический диагноз объясняет необходимость междисциплинарного подхода к диспансерному наблюдению ребёнка на уровне первичного звена здравоохранения и специализированных центров помощи детям с психоневрологической патологией, что в будущем позволит помочь ребёнку адаптироваться к окружающему его обществу.

Особенности персонализированного выбора противоэпилептического препарата у пациента, принимающего варфарин

Усольцева А. А., Дмитренко Д. В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск

Ключевые слова: межлекарственное взаимодействие; варфарин; вальпроевая кислота; эпилепсия

Для цитирования:

Усольцева А.А., Дмитренко Д.В. Особенности персонализированного выбора противоэпилептического препарата у пациента, принимающего варфарин // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 48–49.
DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10067

Описание пациента

Пациент М.С., 40 лет. Наблюдается у невролога-эпилептолога Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с диагнозом: структурная фокальная эпилепсия с приступами с фокальным дебютом, моторными с жестовыми автоматизмами с нарушением сознания с трансформацией в билатеральный тонико-клонический приступ. Стойкие остаточные явления перенесённой гипоксически-ишемической энцефалопатии в виде паравентрикулярного глиоза боковых желудочков, фокальной субкортикальной атрофии лобных и теменных долей, атрофии правого полушария мозжечка с лёгким левосторонним гемипарезом.

Сопутствующий диагноз: приобретённый порок сердца (ППС). Сочетанный умеренный аортальный порок с преобладанием недостаточности на фоне функционально двустворчатого аортального клапана.

Осложнение: Сердечная недостаточность I стадии (II ф.к. по NYHA).

Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Пациент в течение длительного времени принимал препараты вальпроевой кислоты – 1 000 мг/сут.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: снижение частоты приступов более чем на 75 % (сохранялись редкие 1 раз в 2 года билатеральные тонико-клонические приступы), уменьшение мощности эпилептиформной активности по результатам ЭЭГ-мониторинга. Однако на этом фоне регистрировались нежелательные реакции (НР): вальпроат-индуцированная тромбоцитопения. По результатам терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) уровень вальпроевой кислоты находился в средне-терапевтическом диапазоне – 73 мкг/мл (50–100 мкг/мл).

По данным молекулярно-генетического исследования: пациент является носителем однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов метаболизма вальпроевой кислоты: *CYP2C19*2* (rs4244285) и *CYP2C19*3* (rs4986893). Таким образом, пациент относится к группе с высоким риском развития НР. Фармакогенетический профиль – медленный метаболизатор.

Учитывая развитие НР на фоне приёма средне-терапевтических доз и средне-терапевтического уровня препарата в крови, было принято решение о постепенном снижении дозы вальпроевой кислоты и добавление к терапии топирамата.

Показания к персонализации

На фоне приёма дуотерапии ПЭП отмечалось снижение частоты приступов, положительная динамика по данным ЭЭГ, НР регрессировали.

В этот период пациент консультирован кардиологом и кардиохирургом по поводу ППС, рекомендовано проведение хирургического лечения. Проведена операция: протезирование аортального клапана механическим протезом. К терапии был добавлен варфарин, на фоне приёма которого отмечались высокие цифры МНО, достигнуть целевых цифр (2–3) при подборе суточной дозы препарата не удавалось.

Тип персонализации

Проведена консультация клиническим фармакологом. Были даны рекомендации: на время коррекции суточной дозы варфарина проводить определение МНО дважды в течение дня: утром натощак и через 2 ч после приёма препарата вальпроевой кислоты; при повышении уровня МНО, снизить дозу варфарина на $\frac{1}{4}$ таблетки и ниже под контролем МНО до достижения целевых цифр; обратиться к неврологу-эпилептологу с целью замены ПЭП на другой, с исключением метаболизма через изофермент 2C9 цитохрома P450 печени. Исключить приём следующих лекарственных препаратов: антиэпилептические препараты группы гидантоина (фенитоин, дифенин), гиполипидемические средства (флувостатин), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, теноксикам, напроксен и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан), пероральные сахароснижающие средства (сульфанилмочевина и её производные, метформин, хлорпропамид, толазамид, глибенкламид и толбутамид). При добавлении в терапию новых препаратов обращать внимание на особенности фармакокинетики; разъяснены особенности антибактериальной терапии; исключить из рациона грейпфрутовый сок, помело, лайм в связи с изменением скорости метаболических реакций в печени.

Учитывая межлекарственное взаимодействие варфарина с препаратами вальпроевой кислоты, каждый из них метаболизируется с участием изофермента 2C9 цитохрома P450 печени, а также фармакогенетический профиль пациента (медленный метаболизатор), была проведена замена вальпроевой кислоты на леветирацетам (препарат выбора в лечении данной формы эпилепсии, не метаболизирующийся в печени) под контролем гемостазиограммы с последующим решением вопроса о переходе на монотерапию ПЭП.

Изменения после персонализации

Пациент был переведён на дуотерапию ПЭП: леветирацетам 500 мг/сут, топирамат 25 мг/сут.

Динамика

После смены терапии достигнут клинический контроль над эпилептическими приступами. По результатам ЭЭГ-видео мониторинга — положительная динамика. Уровень МНО: 1,76–2,46.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость использования молекулярно-генетических методов для персонализированного подхода к назначению и коррекции противоэпилептической терапии, с учётом сопутствующей фармакотерапии. Знание фармакогенетического профиля на этапе коррекции лечения помогло подобрать подходящую терапию для пациента, достигнуть контроля над эпилептическими приступами, устранить НР.

Развитие тяжёлых нежелательных реакций у ребёнка на фоне приёма ламотриджина

Яковлева К. Д., Дмитренко Д. В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск

Ключевые слова: ген *BCS1L*; вальпроевая кислота; ламотриджин; эпилепсия

Для цитирования:

Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В. Развитие тяжёлых нежелательных реакций у ребёнка на фоне приёма ламотриджина // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 50–51. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10068

Описание пациента

Пациентка Н., 3 года. Родители ребёнка обратились к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с жалобами на приступы с падением по типу приседания и/или кивка с последующим резким падением, сопровождающимся травмой мягких тканей головы с последующим плачем ребёнка, постприступным сном или трансформацией в тонико-клонический приступ. А также приступы по типу задумки, миоклонические приступы. Частота эпилептических приступов составляла до ста раз в сутки. Родители отмечали ухудшение когнитивных функций с утратой ранее приобретённых знаний, эмоциональную лабильность, нарушения сна. Получала противоэпилептические препараты (далее ПЭП): вальпроевая кислота – 300 мг/сут, леветирацетам – 200 мг/сут, окскарбазепин – 40 мг/сут с развитием нежелательных реакций (НР) в виде эмоциональной лабильности. По данным видеомониторинга ЭЭГ: в фазу медленного сна (ФМС) зарегистрирована интериктальная диффузная эпилептиформная активность с амплитудным преобладанием по лобно-центрально-височным отведениям правого полушария среднего индекса с увеличением индекса по мере углубления сна.

По данным МРТ головного мозга: МР – картина незавершённой миелинизации парасагитальных отделов лобных и теменных долей. Уменьшение размеров правого гиппокампа.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование панель «Наследственные эпилепсии». Выявлена гетерозиготная мутация в гене *BCS1*, chr2 21952594A>G, с.232>G, р.Ser78Gly. Данный вариант описан как патогенный с высокой консервативностью. Присутствует в базах данных в гетерозиготном состоянии. С мутациями в данном гене ассоциированы заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования: Bjornstad syndrome, GRACILE syndrome, Leigh syndrome, Mitochondrial complex III deficiency, nuclear type I.

Проведено секвенирование по Сенгеру гена *BCS1L*: у ребёнка подтверждена гетерозиготная мутация. У отца ребёнка также выявлена гетерозиготная мутация в гене *BCS1L* (клинически здоров). У мамы – без изменений. Таким образом, выявленная гетерозиготная мутация гена *BCS1L* является клинически незначимой.

Пациентке установлен диагноз: Эпилептическая энцефалопатия (синдром Ленокса–Гасто) неуточнённой этиологии с частыми, серийными приступами с генерализованным началом немоторными: атипичные абсансы; моторными: миоклонико-астатические (с травмами мягких тканей головы и конечностей), тонико-клонические, некомпенсированная на фоне политерапии ПЭП.

Тип вмешательства (до персонализации)

Назначено лечение: отмена окскарбазепина и введение в терапию ламотриджина с постепенной титрацией суточной дозы до 15 мг/сут. При несоблюдении режима дозирования, доза препарата была увеличена до 50 мг/сут, развились нежелательные реакции (НР): аллергическая крапивница с повышением температуры тела до фебрильных цифр. Ребёнок был госпитализирован в стационар. Ламотриджин отменён, проведён курс лечения ГКС. На фоне проводимой терапии состояние по соматическому статусу стабилизировалось. Однако возобновились миоклонико-астатические приступы высокой частоты с травмами мягких тканей головы, абсансы, серийные тонико-клонические приступы.

Показания к персонализации

Политерапия ПЭП без клинически значимого ответа у пациентки детского возраста.

Тип персонализации

Проведён ТЛМ: уровень вальпроевой кислоты находится в средне-терапевтическом диапазоне — 74,5 мкг/мл, уровень леветирацетама — 29,6 мкг/мл.

Изменения после персонализации

Учитывая средне-терапевтические концентрации ПЭП в крови без клинически значимого ответа, принято решение о добавлении к терапии топирамата. На фоне введения топирамата зарегистрированы НР: заторможенность, рассеянность внимания, отсутствие интереса к окружающему миру, в связи с этим топирамат был отменён. К терапии планируется добавить руфинамид с постепенной титрацией до 200 мг/сут.

Динамика

Приступы за время наблюдения на фоне политерапии ПЭП без существенной динамики. По данным ЭЭГ-видео-мониторинга выраженные нарушения биоэлектрической активности с диффузным замедлением корковой ритмики и признаками периодической региональной активности в лобно-височных отделах с ВБС. ЭЭГ сна значительно дезорганизована, регистрируется диффузная эпилептиформная активность в лобно-центрально-височных отделах. Проведён ТЛМ: уровень вальпроевой кислоты находится в средне-терапевтическом диапазоне — 74,5 мкг/мл, уровень леветирацетама — 29,6 мкг/мл.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует нам необходимость персонализированного подхода к верификации диагноза и назначению терапии, а также проведение фармакогенетического исследования при назначении ПЭП, обладающих аддиктивным действием (вальпроевая кислота + ламотриджин).



Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ—кандидатов, клинических исследований лекарств—кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран — участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5



Предлагаем Вашему вниманию полноценное качественное издание **«Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм»** под общей редакцией Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С., в соавторстве с Карповым О.И., Чебердой А.Е., Балыкиной Ю.Е.

О ЧЁМ ЭТА КНИГА?

Это невероятно полезный и компактный ресурс по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни лекарственных препаратов. После прочтения этой книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину.

Почему она достойна вашего внимания?

На страницах книги авторы профессионально, шаг за шагом, подробно и доходчиво объясняют методы сбора доказательной базы, рассказывают о методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, клинко-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, современных рекомендациях по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни.

Кому следует её приобрести?

Издание предназначено для специалистов в области фармакоэкономики, оценки технологий здравоохранения, лекарственного обеспечения, внедрения лекарственных препаратов на российский фармацевтический рынок.

Приобрести книгу можно по:
тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные: Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М. : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2019. — 252 с. : ил.
ISBN 978-5-4465-2555-3



Маркет Аксесс Солюшенс — это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

+7 (916) 986-04-65

Afanasyeva@market-access-solutions.ru

www.Market-Access-Solutions.ru

