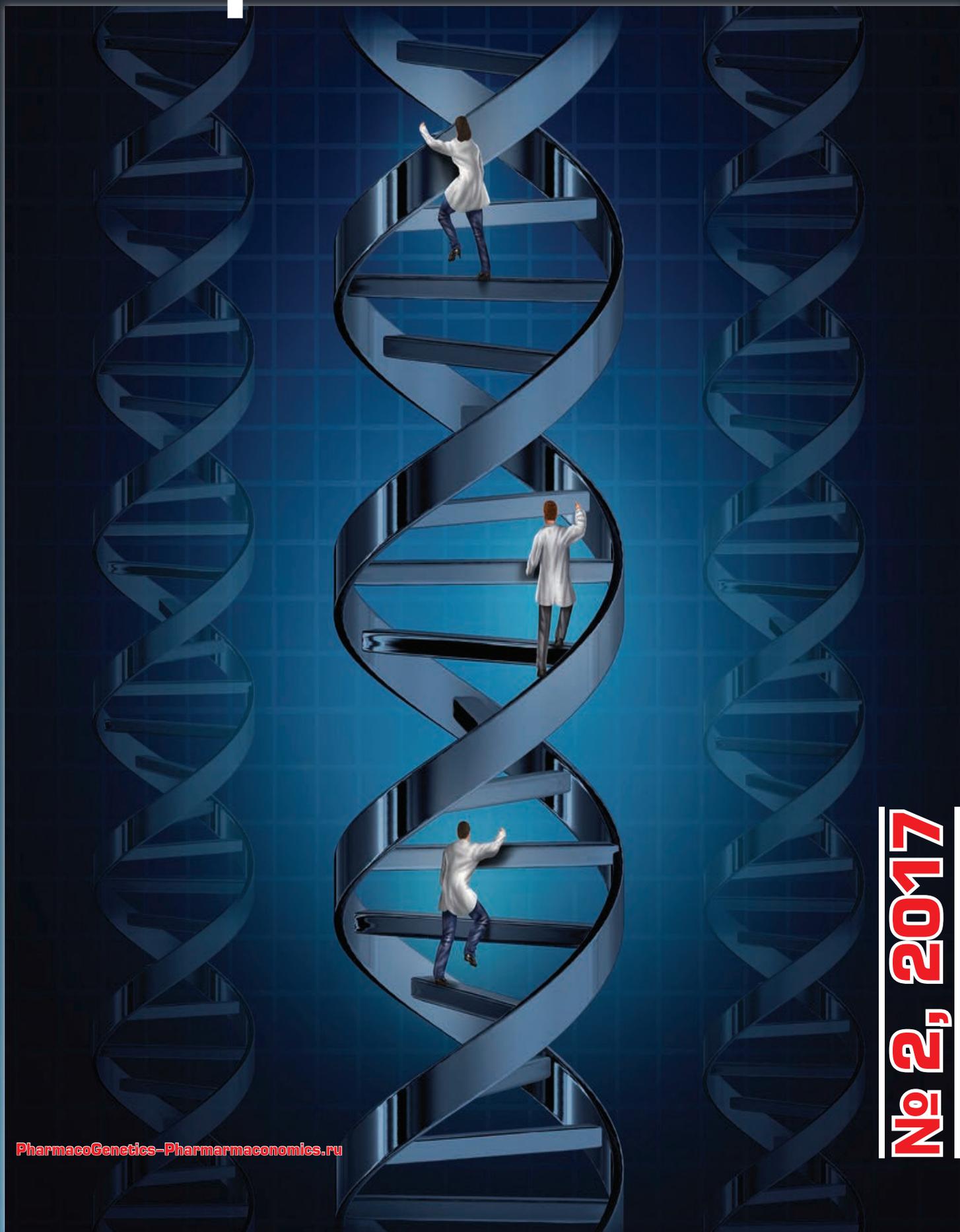


Фармакогенетика и Фармакогеномика



PharmacoGenetics-Pharmarmaconomics.ru

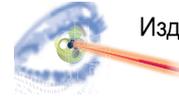
№ 2, 2017



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 2, 2017 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

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

Дурнев Андрей Дмитриевич д.м.н., проф., член-корр. РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии НИИ им. В.В. Закусова, г. Москва

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

Казakov 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, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова г. Москва

Мирзаев Карин Бадавиевич к.м.н., ст. науч. сотр. 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; www.lzdat-oki.ru

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

Подписано в печать 27.12.2017 г.
ООО «МЕДИКОЛОР», www.mediacolor.ru

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

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.Clinical-Pharmacy.ru
www.Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

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

Журналы

Фармакокинетики и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Фармакогенетика и Фармакогеномика
Антибиотики и Химиотерапия

WEB-порталы

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

Editor-in-chief

Sychev Dmitry Alekseevich — MD, PhD, professor of Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, of Continuing Professional Education, Moscow

Deputy Editor-in-chief

Lifshits Galina Israilevna — PhD, professor, Head of personalized medicine laboratory in the Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS, professor Department of internal medicine, Faculty of medicine Novosibirsk State University, Novosibirsk

Science editor

Zagorodnikova Ksenia Alexandrovna — MD, assistant of professor of Department of clinical pharmacology and therapy North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Baturin Vladimir Alexandrovich PhD, professor, Head of department of clinical pharmacology of the Stavropol State Medical University, Stavropol

Vavilin Valentin Andreyevich PhD, professor, Head of laboratory pharmacokinetics and drug metabolism Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAS, Novosibirsk

Durnev Andrey Dmitrievich PhD, professor, Member-correspondent of RAS, Head of laboratory of drug toxicology, Research Institute named after V.V. Zakusov, Moscow

Zateyschikov Dmitry Alexandrovich PhD, professor Department of cardiology and general therapy Teaching and Research Medical Center UDP RF, Moscow

Kazakov Ruslan Evgenyevich PhD, Head of Department of clinical pharmacogenetics and personalized medicine in the Center of Clinical Pharmacology NC ESMP Ministry of Health, Moscow

Kleimenova Elena Borisovna PhD, Head of the office of quality control of medical care, a Multidisciplinary medical center Bank of Russia, prof. of the Department of clinical pharmacology and therapy of FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Larionova Valentina Ilinichna PhD, professor, State budget institution of higher professional education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation St. Petersburg

Leonova Marina Vasilievna MD, PhD, professor, Department of Clinical Pharmacology of RNSMU named after N.I. Pirogov, Moscow

Mirzaev Karim Badavievich PhD, senior research scientist FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

PUBLISHING GROUP

Belousov Dmitry — Responsible for this issue; +7 (910) 449-22-73; e-mail: clinvest@mail.ru

Afanasyeva Elena — CEO in LLC «Publishing OKI» subscription; +7 (916) 986-04-65; e-mail: eva88@list.ru; site: www.lzdat-oki.ru

Zhuk Elena — Design and layout; e-mail: elenazuk70@mail.ru

Signed in print 27.12.2017.

Typography: LCC «MEDIACOLOR», www.mediacolor.ru

Circulation: 400 copies. Free price.

Founder: LLC «Publishing OKI»

Publication of manuscripts is free for post-graduate students

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

Sites

www.Pharmacokinetica.ru
www.ClinVest.ru
www.Clinical-Pharmacy.ru
www.Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

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

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics
Antibiotics and Chemotherapy

WEB-portals

Center of Pharmacoeconomics Reserch
Market Access Solutions
Publisher OKI
Society of Pharmacogenetics, Pharmacokinetics and Personalized Therapy

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Фармакогенетика как технология персонализированной медицины: что нужно сделать для внедрения в клиническую практику?
Сычёв Д.А. 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Взаимосвязь между генетическими полиморфизмами по CYP3A5 и метаболическим отношением 6-гидроксикортизол/кортизол в моче у пациентов, принимающих омепразол
Айсин Ф.Р., Денисенко Н.П., Сычёв Д.А., Рыжикова К.А., Смирнов В.В., Гришина Е.А., Созаева Ж.А. 5

Анализ связи результатов фармакогенетического тестирования для определения резистентности к клопидогрелу и тромбоза стента у пациентов
Барышева В.О., Кетова Г.Г. 7

Полиморфизмы генов нейромедиаторных рецепторов и транспортеров у больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией
Бойко А.С. 9

Влияние генетических полиморфизмов ABCB1 и CYP2C19 на развитие рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST
Галицкая С.С., Конончук Н.Б., Митьковская Н.П. 11

Исследование полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена ABCB1 у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки
Грибалева Е.О., Денисенко Н.П., Сычёв Д.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Гришина Е.А. 13

Влияние генетических особенностей пациентов на антигипертензивную эффективность амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией, принимающих омепразол
Дорофеева М.Н., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Лапидус Н.И. 14

Оценка эффективности антикоагулянтной терапии варфарином у детей с искусственными клапанами сердца в соответствии с исследованием вариабельности рецепторов генов VKORC1 и CYP2C9
Жиленкова А.В., Тарнаева Л.А. 16

Полиморфизм CYP3A5*3 и особенности метаболизма ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью
Макушина А.А., Денисенко Н.П., Сычёв Д.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Гришина Е.А. 17

Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизма rs2244613 CES1 в развитии нежелательных побочных реакций
Мещеряков Ю.В., Чертовских Я.В., Сычёв Д.А. 18

Персонализированный подход в менеджменте юношеской миоклонической эпилепсии
Москалева П.В., Шилкина О.С., Шнайдер Н.А. 20

Прогноз риска развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии на основе генетических показателей
Османова Д.З., Фрейдин М.Б., Федоренко О.Ю., Иванова С.А. 22

Полиморфные варианты гена MDR1 и генов цитохромов P450 с лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией у больных шизофренией
Пожидаев И.В. 24

Осложнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом: связь с полиморфизмами генов CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 и активностью изофермента CYP3A4
Рыткин Э.И., Мирзаев К.Б., Смирнов В.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Сычёв Д.А. 26

Вклад полиморфного варианта rs6323 гена моноаминоксидазы в формирование нейролептической гиперпролактинемии при шизофрении
Тигунцев В.В., Семке А.В. 26

Использование ивабрадина в качестве маркёрного субстрата системы биотрансформации CYP3A
Толкачев Б.Е., Магницкая О.В. 29

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов по критериям «STOPP START» пациентам старческого возраста
Сычёв Д.А., Бордовский С.П., Ильина Е.С., Никулин В.Э., Горбатенкова С.В., Богова О.Т. 31

Роль факторов риска в отдалённой токсичности тамоксифена для персонализации терапии: фармакоэпидемиологическое исследование
Захаренкова Ю.С., Дудина И.А., Игнатова А.К., Савельева М.И., Поддубная И.В. 33

Обоснование оценки риска межменструальных кровотечений для персонализированного выбора комбинированных оральных контрацептивов
Нестеренко З.А., Алексеева А.Ю., Тачиева Б.И., Савельева М.И. 35

Аддитивный потенциал и нейротоксикологический профиль кофеина и кофеинсодержащих напитков
Попова А.К., Кобзаренко Е.Е., Леготкина А.Д. 37

ПРЕДИКТИВНАЯ ГЕНЕТИКА

Носительство аллеля T генетического полиморфизма фолатного обмена MTHFR c.677C>T – управляемый фактор риска и неблагоприятного прогноза шизофрении
Жилыева Т.В., Благодравова А.С., Сергеева А.В. 38

Определение частот мутаций в гене муковисцидоза, обуславливающих восстановление функции повреждённого белка антибиотиками аминокликозидного ряда
Зобкова Г.Ю. 40

Влияние полиморфизма генов семейства глутатион-трансфераз на тяжесть клинических проявлений муковисцидоза
Новоселова О.Г., Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Зинченко Р.А. 42

Связь однонуклеотидных полиморфизмов гена UCP1 с кардиометаболическими заболеваниями
Праведникова А.Э., Керчев В.В., Ларина С.Н., Шидловский Ю.В. 44

Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину B1 (RA33) – потенциальный биомаркер в персонализированном лечении ревматоидного артрита
Волкова М.В. 46

ЭТНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Сравнение частоты встречаемости однонуклеотидного варианта CYP3A5*3 в этнических группах русских и нанайцев
Грбуздов А.М., Шув Г.Н., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Сычёв Д.А. 48

Сравнение частоты однонуклеотидного варианта CYP3A5*3 в этнических группах русских и бурятов
Перевозчиков К.А., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Шув Г.Н., Мирзаев К.Б., Рыжикова К.А., Сычёв Д.А. 50

Частота встречаемости аллельных вариантов гена CYP2C19 среди русских и якутов из республики Саха (Якутия) с язвенной болезнью желудка
Темирбулатов И.И., Иващенко Д.В., Рудых З.А., Попова Н.В., Таюрская К.С., Чертовских Я.В., Сычёв Д.А. 52

Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелу, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп
Федоринов Д.С., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., Максимова Н.Р., Чертовских Я.В., Попова Я.В., Таюрская К.С., Рудых З.А. 53



Фармакогенетика как технология персонализированной медицины: что нужно сделать для внедрения в клиническую практику?

Несмотря на внедрение в клиническую практику большого количества лекарственных средств (ЛС) (В России зарегистрировано более 30 000 ЛС) и методологии доказательной медицины (клинические руководства и рекомендации), нежелательные побочные реакции (НПР) остаются серьезной медицинской проблемой. В настоящее время НПР выходят на 4–6 место по причинам смертности населения в развитых странах. В настоящее время клиничко-фармакологические технологии персонализированной медицины, такие как фармакогенетическое тестирование, рассматриваются как перспективный подход к безопасности современной фармакотерапии, позволяющие прогнозировать и профилактизировать нежелательные побочные реакции и резистентность к фармакотерапии. Персонализированная медицина — это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управлением» (профилактика и лечение), что является отражением «трансляционности» данного направления. В идеале, сутью внедрения методологии персонализированной медицины в клиническую практику является подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство. При этом профилактические и лечебные вмешательства (в т. ч. и применение лекарственных средств) должны быть применены у тех, кому они действительно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к экономии затрат. И хотя проведено множество исследований, демонстрирующих взаимосвязь между теми или иными молекулярно-генетическими маркерами — кандидатами и особенностями фармакокинетики, фармакодинамики, профиля эффективности и безопасности (развитие НПР) при применении ЛС у пациентов с социально значимыми заболеваниями, единой методологии к разработке на основе этих данных фармакогенетических тестов, а также их имплементации в клиническую практику в условиях отечественного здравоохранения не разработано — не существует ни одного биобанка ДНК и регистра пациентов с «неадекватным» фармакологическими ответами. Также отсутствует подход к поиску молекулярно-генетических маркеров эффективности и безопасности отечественных инновационных препаратов, что обеспечило бы им «нишу» для эффективного и безопасного применения у пациентов и, таким образом, обеспечивать конкурентоспособность на рынке, т. к. применение новых отечественных лекарственных препаратов у пациентов с учётом их генетических особенностей может превосходить по эффективности препараты-конкуренты, нацеленные на «общую» популяцию пациентов. Кроме того, такой персонализированный подход к применению новых отечественных оригинальных препаратов может минимизировать риски серьёзных НПР, которые могли бы стать причиной их отзыва с рынка или ограничения применения. Разработка алгоритмов персонализации фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования и их клиническая валидизация в России также не носит системного характера, равно как и их внедрение в клиническую практику (в т. ч. за счёт создания норматив-

ной и методологической базы, компьютеризированных систем поддержки принятия решений, образовательных программ для врачей и пациентов, телемедицинских технологий и т. д.). Восполнение этих «пробелов» позволит эффективно внедрять фармакогенетическое тестирование в клиническую практику как технологию персонализации фармакотерапии (в т. ч. с использованием отечественных инновационных препаратов) социально значимых заболеваний, позволяющую повысить эффективность, безопасность и экономичность лечения. При этом в России активно проводятся фармакогенетические исследования. Таким образом, для консолидации сил молодых учёных, работающих в области фармакогенетики для решения задачи, связанной с её внедрением в клиническую практику нами задумана I Российская Школа молодых учёных и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (организована Российской медицинской академией непрерывного профессионального образования, Обществом фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии и биомедицинским холдингом Атлас) материалы которой представлены на страницах данного номера журнала.

*Главный редактор журнала
д.м.н., профессор, член - корр. РАН,
Сычёв Дмитрий Алексеевич*

Взаимосвязь между генетическими полиморфизмами по CYP3A5 и метаболическим отношением 6-гидрокортизол/кортизол в моче у пациентов, принимающих омепразол

Айсин Ф.Р.¹, Денисенко Н.П.¹, Сычёв Д.А.¹, Рыжикова К.А.¹, Смирнов В.В.²,
Гришина Е.А.¹, Созаева Ж.А.¹

¹ – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² – ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, Москва, Россия

Введение

Изофермент цитохрома P450 3A5 участвует в метаболизме большого количества лекарственных средств (ЛС). Одной из групп, метаболизируемых данным ферментом, являются ингибиторы протонного насоса, очень часто применяемые в клинической практике, особенно при коморбидных состояниях, а также в комбинациях с другими ЛС. Это обуславливает зависимость проводимой терапии не только от состояния пациента и количества назначенных ЛС, но и от его генетического профиля по системе цитохрома P450 [1]. Существует несколько методик определения активности фермента CYP3A [2]. Предпочтение отдают неинвазивным методам [3, 4]. Благодаря внедрению омиксных технологий у врача появляется дополнительный инструмент для предотвращения нежелательных лекарственных реакций и повышения эффективности проводимого лечения. В связи с этим, появляется потребность в простом, чувствительном и безопасном методе для определения активности фермента.

Цель

Целью данного исследования являлось получение данных о связи между генетическим профилем пациента по CYP3A5 и активностью CYP3A по метаболическому отношению 6-бетагидрокортизол/кортизол в моче.

Материалы и методы

В исследование было включено 59 пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы (омепразол) в качестве терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, из них 19 мужчин, 40 женщин, в возрасте от 18 до 91 года (средний возраст $53,5 \pm 15,1$ лет). В моче пациентов, собранной утром между 6 и 9 часами натощак, определялись концентрации кортизола и его метаболита 6-бетагидрокортизола, образующегося избирательно под действием ферментов семейства CYP3A. На основании концентраций метаболита 6-бетагидрокортизола и исходного вещества эндогенного кортизола, определённых с помощью методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, был осуществлён подсчёт метаболического отношения. У каждого пациента было проведено генотипирование по CYP3A5*3 (A6986G, rs776746) с помощью методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, материалом для выделения ДНК служила венозная кровь пациентов. После получения всех данных было произведено сравнение групп пациентов, прошедших генотипирование по CYP3A5, по метаболическому отношению 6-бетагидрокортизол/кортизол в моче. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 17. Выборка по полиморфизмам была проверена на соответствие распределения признака закону Харди – Вайнберга. Для описания показателя метаболического отношения, представленного в виде количественных переменных, использовались медиана и 25–75 % квартили. Для сравнения групп пациентов по метаболическому отношению был выбран метод Манна-Уитни.

Результаты

55 пациентов являлись гомозиготами по полиморфизму (генотипы GG по CYP3A5*3), 4 – гетерозиготами по полиморфизму (генотипы GA по CYP3A5*3). Выборка соответствовала закону Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,78$). Для показателя метаболического отношения были выявлены следующие значения: для

общей выборки медиана 2,27 (25–75 % квантили: 1,46–3,70), минимум 0,35, максимум 12,57; для пациентов с генотипом GA: медиана 4,05 (25–75 % квантили: 1,63–6,60), минимум 0,94, максимум 7,44; для пациентов с генотипом GG: медиана 2,26 (25–75 % квантили: 1,4–3,76), минимум 0,35, максимум 12,57. Достоверного различия между группами пациентов по полиморфизму обнаружено не было (тест Манна – Уитни: $p = 0,56$).

Заключение

Не было получено связи между активностью CYP3A, определенному с помощью метаболического отношения 6-бетагидрокортизол/кортизол в моче, и генотипами пациентов по CYP3A5*3. Изучение других методик для определения активности ферментов семейства CYP3A, а также поиск зависимости между метаболической активностью и генетическими особенностями пациентов могут быть перспективны.

Литература

1. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 432.
2. Smirnov V.V., Savchenko A.U., Ramenskaya G.V. Development and validation quantity method for determination of endogenous cortisole and 6- -ydroxycortisole in human urine for activity determination of isoensim CYP 3A4 // Биомедицина, 2010; 4: 5660.
3. Luo X., Li X.M., Hu Z.Y., Cheng Z.N. Evaluation of CYP3A activity in humans using three different parameters based on endogenous cortisol metabolism. Acta Pharmacol Sin. 2009; 30 (9): 1323–9.
4. Kim B., Lee J., Shin K.H., Lee S., Yu K.S., Jang I.J., Cho J.Y. Identification of - or (-1)-hydroxylated medium-chain acylcarnitines as novel urinary biomarkers for CYP3A activity. Clin Pharmacol Ther. 2017; Epub. DOI: 10.1002/cpt.856.

Анализ связи результатов фармакогенетического тестирования для определения резистентности к клопидогрелу и тромбоза стента у пациентов

Барышева В.О., Кетова Г.Г.

ФГОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

Введение

В течение последних лет лечение больных стенокардией дополнили новые методы лекарственной терапии, а также расширились и возможности инвазивных вмешательств. Одной из самых часто применяемых медицинских процедур стало чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), что требует внедрения соответствующего медицинского сопровождения.

В ряду самых актуальных осложнений при вмешательствах на артериях сердца первое место занимают тромбозы и рестенозы. Первоначально после начала проведения стентирования в 1980-х годах частота значимых тромбозов стента достигала 24 %, при последующем совершенствовании методов стентирования и появлении двойной антиагрегантной терапии частота тромбозов стента снизилась в среднем до 1–2 % по данным зарубежной литературы [1]. Однако, согласно данным российских исследований, в нашей стране данная ситуация остаётся неутешительной, так как рецидив ОКС вследствие тромбоза стента развивается в среднем у 8 % пациентов [2].

В мета-анализе, включившем данные 32 исследований с общим количеством пациентов 42 016, была показана связь генотипа *CYP2C19* с резистентностью к клопидогрелу, однако не было доказано влияния на возникновение сердечно-сосудистых событий [3].

Напротив, мета-анализ, включавший 9 исследований влияния полиморфизма генов *CYP2C19* на развитие серьёзных сердечно-сосудистых событий при терапии клопидогрелом после ЧКВ, выявил, что носители аллели *CYP2C19*2* имеют достоверно более высокий риск развития кардиоваскулярных событий, например тромбоза стента [4].

Отечественное исследование, проведённое в 2015 году, также подтвердило наличие связи между носительством *CYP2C19*2* у пациентов после ЧКВ и риском развития резистентности (по высокой остаточной активности тромбоцитов) [5].

Цель

Оценить наличие связи тромбоза стента и результатов фармакогенетического тестирования на резистентность к клопидогрелу.

Материалы и методы

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. Получение препарата ДНК из цельной периферической крови с последующим проведением генетических исследований производилось при помощи комплекта реагентов для выделения ДНК «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» производства «НПО ДНК-Технология», Россия. Расшифровка необходимых генотипов осуществлялась врачом лабораторной диагностики при помощи детектирующего амплификатора DT-96 («НПО ДНК-Технология», Россия) и комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с метаболизмом клопидогрела методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени; анализа кривых плавления, качественного анализа («НПО ДНК-Технология», Россия). Расшифровка результатов ФГТ на резистентность к клопидогрелу проводилась с учётом практических рекомендаций и информации в базе данных The Pharmacogenomics Knowledgebase (www.pharmgkb.org). Обработка данных проводилась при помощи статистических программ (MS Excel, SPSS Statistics 15.0).

Результаты

Среди всех 141 обследованных нами пациентов, стентирование было проведено у 29. При дальнейшем наблюдении тромбоз стента, потребовавший повторного оперативного вмешательства был зафиксирован у 4 пациентов, у 7 пациентов был выявлен рестеноз стента, у 10 пациентов стенты были без изменений по данным коронароангиографии и у 8 пациентов состояния стентов неизвестны на момент проведения исследования.

Среди пациентов, перенёвших тромбоз стента при проведении фармакогенетического тестирования 1 пациент являлся медленным метаболитом с генотипом *2/*2, 2 пациента были определены, как метаболиты средней активности (генотип *1/*2) и 1 как экстенсивный метаболит (*1/*1). Все пациенты, перенёвшие тромбоз, были женского пола.

У пациентов, перенёвших рестеноз стента, были выявлены следующие генотипы: 4 экстенсивных метаболитов с генотипом *1/*1 и 3 ультрабыстрых метаболитов, 2 из которых с генотипом *1/*17 и 1 с генотипом *17/*17.

Из 10 пациентов, не имеющих проблем со стентом по данным коронароангиографии, 7 экстенсивных метаболитов с генотипом *1/*1 и 3 ультрабыстрых метаболитов, 2 из которых с генотипом *17/*17 и 1 с генотипом *1/*17.

Среди пациентов, состояние стентов которых на данный момент неизвестно, были определены варианты *1/*1 (3 пациента), *1/*17 (3 пациента) и *1/*2 (2 пациента).

Стоит также отметить, что пациент, являющийся медленным метаболитом с генотипом *2/*2, принимал клопидогрел и перенёс 2 тромбоза стента до момента проведения фармакогенетического тестирования и дальнейшей смены терапии на лекарственный препарат тикагрелор.

Также интересен факт, что среди пациентов, перенёвших тромбоз стента, не все являлись метаболитами средней активности, либо медленными. Однако среди группы 29 стентированных пациентов, всего 5 человек являлись нечувствительными к клопидогрелу, из которых 3 (60 %) перенесли тромбоз стента, а состояние 2 оставшихся на данный момент неизвестно.

Заключение

Данные нашего исследования подтверждают теорию о том, что не все тромбозы обусловлены резистентностью к клопидогрелу, однако нечувствительность к нему может оказывать влияние на развитие осложнений после ЧКВ.

Тем не менее, объем выборки в нашем исследовании пока недостаточен, чтобы делать основательные выводы, и необходимо проведения дополнительных более обширных исследований для подтверждения данной гипотезы. Данное исследование рассматривается как пилотное.

Литература

1. Windecker S. and Meier B. (2007). Late Coronary Stent Thrombosis. *Circulation* 2007, 116 (17): 1952–65.
2. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Китрина Е.С., Барбараш О.Л., Веремеев А.В., Груздева О.В. и др. Прединдикторы тромбоза стента у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся первичной процедуре на коронарной артерии. *Кардиология* 2011; 51 (4):10–15.
3. Holmes M., Perel P., Shah T., Hingorani A. and Casas J. CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events. *JAMA* 2011; 306 (24): 2704.
4. Mega J., Simon T., Collet J., Anderson J., Antman E., Bliden K. et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI. *JAMA* 2010, 304 (16): 1821–3024.
5. Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., Смирнов В.В., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015, 11 (4): 344–54.

Полиморфизмы генов нейромедиаторных рецепторов и транспортеров у больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией

Бойко А.С.

НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра
Российской академии наук, Томск, Россия

Введение

У больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию, кроме основного нейролептического эффекта часто наблюдаются побочные действия препаратов [1]. Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) особо выделяется среди экстрапирамидных расстройств и возникает у 20–30 % пациентов при длительном применении конвенциональных антипсихотиков [2]. Вероятность развития побочных эффектов зависит от фармакологических свойств нейролептика, его дозы и схемы приёма, индивидуальной чувствительности и генетического профиля больного [3, 4]. Патогенез двигательных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен [5]. Известно, что определённая роль принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности к развитию тардивной дискинезии у многих пациентов [3, 4].

Цель

Цель работы – изучение ассоциаций полиморфизмов генов рецепторов (дофаминовых, серотониновых, глутаматергических) и транспортеров нейромедиаторных систем с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией у больных шизофренией.

Материалы и методы

Было проведено комплексное клинико-биологическое обследование 464 больных шизофренией русской популяции Сибирского региона, находившихся на лечении в психиатрическом стационаре и длительно получающих антипсихотическую терапию. В зависимости от наличия дискинезии, оцениваемого по шкале непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS) больные были разделены на две группы: 123 пациента с тардивной дискинезией (основная группа) и 341 больных без ТД (группа сравнения).

Генотипирование по генам дофаминовых рецепторов *DRD3*, *DRD4*, серотонинового рецептора *HTR2C*, глутаматергических рецепторов *GRIN2A*, *GRIN2B*, дофаминового транспортёра *SLC6A3*, переносчика норадреналина *SLC6A2*, везикулярного транспортёра моноаминов *SLC18A2* и транспортера глутамата *SLC1A2* проводили с помощью TheMassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM Consumablesi PLEXGold 384 и методом ПЦП в режиме реального времени на приборе StepOnePlus. Было исследовано 10 полиморфных вариантов гена дофаминовых рецепторов *DRD3* (rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771), *DRD4* (rs3758653), 8 полиморфизмов серотонинового рецептора *HTR2C* (rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300), 2 полиморфизма *GRIN2A* (rs2650427, rs1969060), 3 полиморфизма *GRIN2B* (rs10845838, rs1805481, rs2192970), 12 полиморфных вариантов дофаминового транспортёра *SLC6A3* (rs3756450, rs2550956, rs6347, rs2617605, rs3863145, rs250686, rs464049, rs4975646, rs1048953, rs11133767, rs27048, rs40184), 9 полиморфизмов переносчика норадреналина *SLC6A2* (rs1805066, rs933556, rs9940195, rs2242446, rs36024, rs1532701, rs40434, rs13333066, rs187714) один полиморфный вариант гена везикулярного транспортёра моноаминов *SLC18A2* и один полиморфизм гена переносчика глутамата *SLC1A2* (rs4354668).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета SPSS 20.0 для Windows. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемых генов равновесному распределению Харди–Вайнберга использовался модифицированный критерий «хи-квадрат». Сравнение частот генотипов и аллелей двух анализируемых групп проводили с помощью критерия Фишера.

Результаты

Выявлена ассоциация генотипов и аллелей полиморфного варианта rs167770 гена дофаминового рецептора DRD3 у больных шизофренией с ТД ($\chi^2 = 8,359, p = 0,015$). Сравнение частот генотипов выявило существенное повышение частоты встречаемости генотипа GG у больных шизофренией без ТД (3,9 %) по сравнению с больными шизофренией с ТД (0,8 %).

При анализе генотипов полиморфизма rs1969060 гена *GRIN2A* обнаружено достоверное снижение частоты встречаемости генотипа GG у больных с ТД по сравнению с показателями пациентов без двигательных расстройств (1,8 и 13,2 % соответственно; $\chi^2 = 5,72, p = 0,046$). У пациентов с дискинезией выявлено снижение частоты встречаемости генотипа GG и отсутствие генотипа AA полиморфизма rs2192970 гена *GRIN2B* по сравнению с группой сравнения ($\chi^2 = 6,9, p = 0,03$) и преобладание аллеля G этого же полиморфизма у пациентов без гиперкинеза ($\chi^2 = 4,06, p = 0,04$). Относительно полиморфизма rs10845838 у пациентов без ТД выявлено повышение частоты встречаемости генотипа AA по сравнению с распределением пациентов с дискинезией ($\chi^2 = 5,9, p = 0,048$). У пациентов с tardивной дискинезией выявлено снижение частоты встречаемости генотипа TT гена *SLC1A2* по сравнению с больными без ТД (22,5 и 44 % соответственно, $\chi^2 = 5,89, p = 0,05$).

Анализ полученных результатов выявил ассоциацию генотипа AA rs11133767 гена *SLC6A3* с развитием tardивной дискинезии (OR = 1,66, $p = 0,032$). Одновременно с этим генотип GG этого полиморфного варианта несёт протективный эффект в отношении данного побочного эффекта (OR = 0,49, $p = 0,032$). Аллель T полиморфного варианта rs2550956 обладает предрасполагающим свойством (OR=1,45, $p=0,03$), а аллель C обладает протективным эффектом (OR = 0,69, $p = 0,03$) в отношении развития ТД у пациентов с шизофренией. Аллель G полиморфного варианта rs11133767 является протективным (OR = 0,61, $p = 0,004$), аллель A обладает предрасполагающим свойством (OR = 1,64, $p = 0,004$). Также была выявлена достоверная ассоциация полиморфизма rs36024 гена *SLC6A2* с развитием tardивной дискинезии у больных шизофренией.

При сравнении частот генотипов генов *DRD4*, *HTR2C* и *SLC18A2* у групп пациентов с ТД и больных без неё значимых различий выявлено не было.

Заключение

Проведённый анализ демонстрирует, что полиморфные особенности генов нейромедиаторных систем являются звеном патогенеза двигательных побочных эффектов, наблюдаемых на фоне нейролептической терапии у больных шизофренией.

Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-75-10055 «Фармакогенетика tardивной дискинезии при шизофрении: роль полиморфизмов генов мускариновых, адренергических и глутаматных рецепторов»

Литература

1. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Гуткевич Е.В., Лобачева О.А., Корнетова Е.Г. Биопсихосоциальные основы и адаптационно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири. Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2009, 5: 15–20.
2. Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В. Tардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2014: 106.
3. Lee H.J., Kang S.G. Genetics of tardive dyskinesia. Int. Rev. Neurobiol. 2011, 98: 231–264.
4. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Лунен А. Фармакогенетика tardивной дискинезии. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2015: 120.
5. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. CNS Spectrums 2013, 18(1):15–20.

Влияние генетических полиморфизмов *ABCB1* и *CYP2C19* на развитие рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST

Галицкая С.С.^{1,2}, Конончук Н.Б.^{1,3}, Митьковская Н.П.¹

¹ – Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

² – Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр»

Управления делами Президента Республики Беларусь

³ – Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» Минск, Республика Беларусь

Введение

Ключевым аспектом предупреждения развития тромбозов стента и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъёмом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), является проведение адекватной антитромбоцитарной терапии.

Цель

Изучить влияние генетических полиморфизмов *ABCB1* и *CYP2C19* на развитие рецидивирующих коронарных событий у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ.

Материалы и методы

Генетическое исследование с генотипированием по генам *ABCB1* и *CYP2C19* было выполнено у 64 пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, которым выполнено ЧКВ. В зависимости от развития рецидивирующих коронарных событий (РКС), включавших рецидив инфаркта миокарда (ИМ), раннюю постинфарктную стенокардию, рецидивирующую ишемию, пациенты были разделены на группы пациентов с РКС ($n = 32$) и без РКС ($n = 32$). Исследуемые группы достоверно не различались по возрастному и половому составу, распространённости гипертензии, курения, частоте встречаемости семейного анамнеза ранней ИБС и наличию сопутствующего сахарного диабета. Для определения типа лекарственного метаболизма клопидогрела использовался набор реагентов Pronto ClopidoRisk фирмы Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль).

Результаты

Полиморфизм гена *ABCB1*. Удельный вес пациентов с носительством гомозиготного генотипа *CC*, обеспечивающего нормальное всасывание клопидогрела в кишечнике, среди пациентов исследуемых групп составил 9,4 % ($n = 6$), гетерозиготного генотипа *CT*, характеризующегося носительством одного полиморфного аллеля с нарушением всасывания клопидогрела, – 87,5 % ($n = 56$), гомозиготного генотипа *TT* с носительством двух полиморфных аллелей гена *ABCB1* – 3,1 % ($n = 2$).

При генотипировании по гену *ABCB1* в группе пациентов с РКС удельный вес пациентов с гомозиготным носительством двух полиморфных аллелей *TT* гена *ABCB1* составил 6,25 % ($n = 2$), в группе без РКС не выявлено носителей данного генотипа. Носительство одного полиморфного аллеля *CT* гена *ABCB1* выявлено у 93,75 % ($n = 30$) пациентов группы с РКС, в группе без РКС удельный вес лиц с генотипом *CT* составил 81,25 % ($n = 26$). Таким образом, в группе пациентов с РКС отмечен более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей (генотип *CT* или *TT*) гена *ABCB1* по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов без РКС (100 % ($n = 32$) и 81,25 % ($n = 26$), $\chi^2 = 6,6$; $p < 0,01$).

Полиморфизм гена *CYP2C19*. В исследуемых группах пациентов не отмечено гомозиготного носительства полиморфных аллелей (*2/*2, *3/*3, *4/*4, *5/*5) гена *CYP2C19*. Удельный вес пациентов с носительством гетерозиготного генотипа *1/*2 среди всех пациентов составил 21,9 % ($n = 14$), генотипа *1/*3 – 3,1 % ($n = 2$), генотипа *1/*4 – 1,56 % ($n = 1$). В группе пациентов с РКС чаще наблюдалось носительство по крайней мере

одного мутантного аллеля *CYP2C19**2 (*1/*2) по сравнению с группой лиц без РКС (37,5 % ($n = 12$) и 6,25 % ($n = 2$) пациентов, соответственно; $\chi^2 = 9,1$; $p < 0,01$). Таким образом, удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей *CYP2C19* (*2,*3,*4), характеризующихся функциональным снижением метаболизма клопидогрела, в группе пациентов с РКС составил 46,875 % ($n = 15$), в то время как в группе без РКС аналогичный показатель составил 6,25 % ($n = 2$), ($\chi^2 = 13,5$; $p < 0,01$).

Комбинации полиморфных генотипов *ABCB1* и *CYP2C19*. Определено носительство комбинаций генотипов *CYP2C19* и *ABCB1* с полиморфными аллелями в исследуемых группах. У всех пациентов группы с РКС, характеризующихся носительством полиморфных аллелей *CYP2C19* (*2,*3,*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, наблюдалась комбинация с носительством полиморфных аллелей СТ или ТТ гена *ABCB1*. В группе без РКС у одного пациента носительство генотипа *CYP2C19* *1/*2 сочеталось с носительством одного полиморфного аллеля СТ гена *ABCB1*, у второго пациента носительство генотипа *CYP2C19* *1/*2 сочеталось с нормальным генотипом СС гена *ABCB1*. Таким образом, у пациентов с выявленными полиморфными аллелями *CYP2C19* со сниженной функцией в сочетании с носительством полиморфных аллелей гена *ABCB1* мы можем ожидать недостаточную клиническую эффективность клопидогрела при назначении его в стандартной дозе.

Тромбоз стента был верифицирован по данным коронароангиографии у 40,6 % ($n = 13$) пациентов с РКС. При анализе удельного веса носительства полиморфных аллелей *CYP2C19* и *ABCB1* у пациентов с подтвержденным тромбозом стента выявлена комбинация носительства гетерозиготного генотипа *CYP2C19* *1/*2 с функциональным снижением метаболизма клопидогрела в сочетании с носительством, как минимум, одного вариантного аллеля *ABCB1* (СТ или ТТ) у 69,2 % пациентов ($n = 9$) с тромбозом стента.

Летальные исходы в течение 28 дней от начала ОКС развились у 6 пациентов, которым выполнено генотипирование, группы с РКС (18,75 %). В группе без РКС летальных исходов в течение 28 дней не наблюдалось. Среди 6 пациентов с РКС, умерших в течение 28 дней от начала заболевания, у 5 пациентов (83,3 %) было установлено носительство комбинации полиморфных аллелей *CYP2C19*, характеризующихся функциональным снижением метаболизма клопидогрела, с полиморфным аллелем *ABCB1*.

Выявлена ассоциация гетерозиготного носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19* с функциональным снижением метаболизма клопидогрела с развитием РКС ($r = 0,46$, $p < 0,001$, $n = 64$), тромбоза стента ($r = 0,49$, $p < 0,01$, $n = 64$), а также со смертью пациентов в остром и подостром периодах ИМ ($r = 0,41$, $p < 0,01$, $n = 64$).

Установлено, что носительство комбинации одной из двух аллелей *CYP2C19* (*2,*3,*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела и, как минимум, одного полиморфного аллеля *ABCB1*, ассоциировалось с развитием РКС ($r = 0,51$, $p < 0,001$, $n = 64$), тромбоза стента ($r = 0,52$, $p < 0,01$, $n = 64$), и увеличением количества смертельных исходов в течение 28 дней от начала заболевания ($r = 0,43$, $p < 0,01$, $n = 64$). Возможно, развитие РКС в основной группе пациентов отчасти связано с нарушением метаболизма клопидогрела и его недостаточной клинической эффективностью.

Заключение

Таким образом, на основании проведённого генотипирования установлено: в группе пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST и РКС после ЧКВ наблюдался более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей (генотип СТ или ТТ) гена *ABCB1* по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов без РКС; частота встречаемости носительства полиморфных аллелей *CYP2C19* (*1/*2,*1/*3,*1/*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела была выше в группе пациентов с РКС по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов без РКС; у всех пациентов группы с РКС носительство полиморфных аллелей *CYP2C19* (*1/*2,*1/*3,*1/*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела сочеталось с носительством одного или двух полиморфных аллелей СТ или ТТ гена *ABCB1*; развитие РКС ассоциировалось с гетерозиготным носительством полиморфных аллелей (*1/*2,*1/*3,*1/*4) гена *CYP2C19* с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, а также с комбинацией носительства одного из полиморфных аллелей *CYP2C19* (*1/*2,*1/*3,*1/*4) и, как минимум, одного полиморфного аллеля *ABCB1*; развитие ретромбоза ИСА в виде тромбоза стента ассоциировалось с гетерозиготным носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, а также с комбинацией носительства любого из двух аллелей *CYP2C19* (*2,*3,*4) и, как минимум, одного полиморфного аллеля *ABCB1*.

Исследование полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена ABCB1 у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Грибалева Е.О.¹, Денисенко Н.П.², Сычёв Д.А.², Рыжикова К.А.²,
Созаева Ж.А.², Гришина Е.А.²

¹ – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

² – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Введение

Ген *ABCB1* (*MDR1*) кодирует Р-гликопротеин, который является эффлюксным транспортёром и участвует в экскреции ксенобиотиков, препятствуя их накоплению в органах [1]. Известно, что факторы, влияющие на уровни экспрессии Р-гликопротеина, могут изменять и эффективность фармакотерапии теми лекарственными веществами, которые являются его субстратами, в том числе и ингибиторами протонной помпы (ИПП), применяемыми для лечения гастроэнтерологических заболеваний, в том числе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2]. Было установлено, что высокий уровень экспрессии Р-гликопротеина ограничивает абсорбцию ИПП, принимаемых перорально. А полиморфизм гена *ABCB1*, проявляющийся в изменении степени экспрессии гена, тем самым может влиять на эффективность антихеликобактерной терапии [3].

Цель

Изучить распределение аллельных вариантов полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена *ABCB1* для дальнейшего исследования их влияния на эффективность ИПП - терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ).

Материалы и методы

У 68 пациентов с ЯБ был произведён забор крови и дальнейшее генотипирование материала с использованием ПЦР в режиме реального времени. Проанализированы аллельные варианты и генотипы СС, СТ и ТТ по однонуклеотидным полиморфизмам rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена *ABCB1* и соответствие их распределения закону Харди-Вайнберга.

Результаты

В ходе исследования полиморфизма rs4148738 гена *ABCB1* было выявлено 12 пациентов с генотипом СС, 37 пациентов с генотипом СТ и 19 – с генотипом ТТ. По полиморфизму rs1045642 (C3435T) гена *ABCB1* 15 пациентов – гомозиготы «дикого типа» (генотип СС), 35 – гетерозиготы (генотип СТ), а 18 пациентов – носители генотипа ТТ. В обоих случаях распределения генотипов соответствуют закону Харди–Вайнберга (rs4148738: $p = 0,80$; rs1045642 (C3435T): $p = 0,41$), что говорит о репрезентативности выборки. Также было установлено, что частота аллельного варианта Т полиморфизма rs1045642 (C3435T) гена *ABCB1* составляет 55,1 %, а частота аллельного варианта Т полиморфизма rs4148738 гена *ABCB1* равна 52,2 %.

Заключение

Нами обнаружена высокая частота встречаемости полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена *ABCB1* среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Требуется дальнейшие исследования влияния полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена *ABCB1* на эффективность терапии ИПП у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Литература

1. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R. Polymorphisms in human MDR1(P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004, 75 (1): 13–33
2. Jazdyk M., Sa agacka A., Zebrowska M., Balcerczak M., Mirowski M., Balcerczak E. ABCB1 expression in peptic ulcer patients and its connection with *H. pylori* infection. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 2014, 44 (3): 294–297.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии // РЖГГК 2013, № 6: 62–72.

Влияние генетических особенностей пациентов на антигипертензивную эффективность амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией, принимающих омега-3

Дорофеева М.Н.¹, Ших Е.В.², Сизова Ж.М.², Лapidус Н.И.²

¹ – ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ», Москва, Россия

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

Введение

В настоящее время, проблема коморбидной патологии в амбулаторно-поликлинической практике врача является очень актуальной. Сочетание артериальной гипертонии (АГ) и кислотозависимых заболеваний (КЗ), по данным различных авторов, составляет от 11,6 до 50 %. Наличие общих патогенетических и этиологических процессов позволяет предположить, что их сочетанное течение не является случайным и может усугублять развитие основного патологического процесса [1]. Коморбидная патология у большинства больных предполагает назначение комбинированной фармакотерапии, результат от которой может изменяться из-за взаимного влияния на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма. Однако, применение индивидуального подхода к выбору рациональной фармакотерапии у конкретного больного помогает избежать негативных последствий лекарственных взаимодействий [2, 3]. Хорошо известным является тот факт, что большинство лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний метаболизируются изоферментом 3A4 цитохрома P450, в том числе и амлодипин. В свою очередь метаболизм через *CYP3A4* рассматривается как альтернативный путь при высоких концентрациях омега-3 в плазме крови у части пациентов. В связи с этим, актуальным является изучение возможного влияния омега-3 на фармакодинамику амлодипина в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19* у пациентов с АГ и КЗ [4].

Цель

Оценить фармакодинамическую эффективность амлодипина по результатам офисного измерения АД и суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов АГ, принимающих омега-3 по поводу сопутствующих КЗ, в зависимости от фармакогенетических особенностей *CYP2C19*.

Материалы и методы

Проведён анализ записей 1 126 амбулаторных медицинских карт в ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» пациентов с АГ в возрасте от 30 до 67 лет, из них 82 (54,7 %) женщины и 68 (45,3 %) мужчин. У 150 больных в анамнезе имеются КЗ, что составило 13 %. Среди КЗ у 87 (58,0 %) пациентов в анамнезе имели хронический гастрит, 21 (14,0 %) – язвенную болезнь в ремиссии, 42 (28,0 %) – гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Оценку антигипертензивной терапии проводили у 51 больного с помощью: офисного измерения артериального давления (АД) на каждом визите и суточного мониторирования АД (СМАД) до назначения комбинированной терапии с омега-3 и через 2 недели фармакотерапии. Носительство полиморфных маркеров генов *CYP2C19* определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR). Метаболическая активность изофермента *CYP3A4* определялась по отношению 6-бета-гидроксикортизол/кортизол в утренней моче. Не включались пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторную ишемическую атаку, пациенты с АГ 3 стадии и 3 степенью, перенесшие инфаркт миокарда в течение года, с тяжёлым нарушением сердечного ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени, хронической болезнью почек, заболеваниями надпочечников, пациенты, принимающие глюкокортикоиды, с ЯБ в стадии обострения, т. к. в терапию могли бы входить ЛС, которые имели возможность повлиять на результаты исследования.

Результаты

По выявленным генотипам *CYP2C19* пациенты были распределены по группам в зависимости от скорости метаболизма согласно градации Голландской королевской ассоциации фармацевтов: 1 группа – промежуточные (экстенсивные) метаболизаторы – 21 (41,2 %) не имеет «мутантной» аллели; 2 группа – пациенты с замедленным метаболизмом – 12 (23,5 %); 3 группа – пациенты с ускоренным метаболизмом – 18 (35,3 %).

Анализа динамики показателей по результатам офисного измерения установил, что у больных АГ – медленных метаболизаторов статистически достоверно более выражен гипотензивный эффект по сравнению с пациентами экстенсивными метаболизаторами, пациентами быстрыми метаболизаторами и значением в среднем по группе по следующим параметрам: среднее значение офисного САД (соответственно $p = 0,04$), динамика среднего значения офисного САД (соответственно $p = 0,04$; $p = 0,03$, $p = 0,04$), по динамике ДАД по сравнению со значением в среднем по группе обследованных пациентов и значением для пациентов быстрых метаболизаторов (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,03$). Такие же данные были получены при анализе динамики показателей СМАД: у больных АГ – медленных метаболизаторов статистически достоверно более выражен гипотензивный эффект по сравнению с пациентами экстенсивными метаболизаторами, пациентами быстрыми метаболизаторами по среднему значению суточного САД (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,03$), динамике среднего значения суточного САД (соответственно $p = 0,04$; $p = 0,03$, $p = 0,04$); по среднему значению дневного ДАД (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,04$); динамике среднего значения дневного ДАД (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,04$).

Анализ полученных результатов оценки влияния комбинированной фармакотерапии омепразол + амлодипин у больных АГ I-II ст. на активность *CYP3A4* с различным метаболическим статусом показал, что во всех анализируемых группах происходит снижение активности *CYP3A4*, однако, статистически значимым снижением явилось только в группе пациентов медленных метаболизаторов. У медленных метаболизаторов по сравнению с пациентами экстенсивными метаболизаторами, пациентами быстрыми метаболизаторами и средним значением по всей группе обследованных пациентов (соответственно $p = 0,04$; $p = 0,03$, $p = 0,04$).

Заключение

В случае наличия определённого генетического полиморфизма изофермента *CYP2C19*, метаболизм омепразола может сдвигаться в сторону *CYP3A4*. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, которые продемонстрировали статистически достоверно более выраженное угнетение активности *CYP3A4* на фоне комбинированной терапии омепразол + амлодипин у больных с замедленным метаболизмом, по сравнению с группами больных быстрым и промежуточным метаболизмом.

Литература

1. Успенский Ю.П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга, 2005, 3–4: 33–36.
2. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснёва Л.Н. и др. Проблема коморбидности с учётом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями // Казан. мед. ж., 2013, 1: 80–86.
3. Сычёв Д.А., Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Полипрагмазия в клинической практике. Санкт-Петербург, 2016: 216.
4. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В. Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 229–230.

Оценка эффективности антикоагулянтной терапии варфарином у детей с искусственными клапанами сердца в соответствии с исследованием вариабельности рецепторов генов *VKORC1* и *CYP2C9*

Жиленкова А.В., Тарнаева Л.А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение

Развитие кардиохирургии привело к непрерывному приросту численности прооперированных детей с врождёнными пороками сердца, в том числе и с искусственными клапанами. Данная категория детей нуждается в пожизненном назначении антикоагулянтных средств. Дозировка препаратов – наиболее распространённым из которых является варфарин – должна корректироваться в зависимости от многих факторов, и у детей это особенно актуально, так как риск кровотечений у них выше.

Цель

Оценить особенности влияния генетических факторов (полиморфизм генов *CYP2C9* и *VKORC1*) на антикоагулянтное действие варфарина у детей после имплантации искусственных клапанов.

Материалы и методы

В исследование вошло 36 пациентов с протезированием митрального и/или аортального клапанов сердца механическими протезами. Оперативное лечение проводилось с 2000 по 2016 года включительно. Сроки послеоперационного наблюдения за пациентами составили от 6 месяцев до 16 лет. Возраст больных колебался от 0 до 17 лет. Все они получали варфарин в возрастных дозах.

Генетический полиморфизм *CYP2C9* и *VKORC1* определялся методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ), предварительно выделив ДНК из лейкоцитов крови. Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «GraphPad InStat».

Результаты

Мы провели оценку взаимосвязи между носительством генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C9*, *VKORC1* и особенностями дозирования варфарина у детей с врождёнными пороками сердца. Всем больным была проведена идентификация генотипов полиморфных маркёров Arg144Cys (детектирование аллельного варианта *CYP2C9**2) и Ile359Leu (детектирование аллельного варианта *CYP2C9**3) гена *CYP2C9*, и G1639(3673)A гена *VKORC1*. Структура генотипа *CYP2C9* среди детей примерно совпадала с результатами оценки лиц славянской национальности в других регионах. Носители *CYP2C9* *1/*1 – 21 человек, 59,5 %, гетерозиготы *1/*2, *1/*3, *2/*2 и *2/*3 – соответственно 8 человек (23,8 %), 5 человека (11,9 %), 1 человек (2,4 %) и 1 человек (2,4 %). Не выявлено случаев гомозиготных форм аллелей *CYP2C9**3.

Заключение

Существует ассоциация между носительством (*CYP2C**2 и *CYP2C9**3, генотипа AA по полиморфному маркеру G-1639A гена *VKORC1*) и низкими подобранными дозами варфарина.

Литература

1. Marek E., Momper J.D., Hines R.N., Takao C.M., Gill J.C., Pravica V. et al. Prediction of Warfarin Dose in Pediatric Patients: An Evaluation of the Predictive Performance of Several Models. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(3):224-232.
2. Shaw K., Amstutz U., Hildebrand C., Rassekh S.R., Hosking M., Neville K. et al. *VKORC1* and *CYP2C9* genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(6):1055-1062.
3. Takeuchi M., Kobayashi T., Brandão L.R. Effect of *CYP2C9*, *VKORC1* and *CYP4F2* polymorphisms on warfarin maintenance dose in children aged less than 18 years: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2016 23;5(1):105.

Полиморфизм CYP3A5*3 и особенности метаболизма ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью

Макушина А.А.¹, Денисенко Н.П.², Сычёв Д.А.², Рыжикова К.А.²,
Созаева Ж.А.², Гришина Е.А.²

¹ – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

² – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Введение

Ген *CYP3A5* кодирует изофермент *CYP3A5* цитохрома P450. Изофермент *CYP3A5* играет роль в метаболизме ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Исследования показали, что аллельный вариант *CYP3A5*3* (A6986G, rs776746) гена *CYP3A5* оказывает влияние на скорость метаболизма ингибиторов протонной помпы и, следовательно, на их фармакологическое действие [2]. Изучение влияния носительства полиморфного маркера *CYP3A5*3* у пациентов с язвенной болезнью на эффективность действия ингибиторов протонной помпы может иметь клиническое значение, поскольку ИПП являются препаратами первой линии выбора при лечении язвенной болезни [1].

Цель

Изучить распространённость полиморфизма *CYP3A5*3* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (24 мужчины, 44 женщины) в возрасте от 18 лет до 91 года (в среднем 53,5 лет), принимавших омепразол. У пациентов проводился забор крови в пробирки с ЭДТА. Определение полиморфизма *CYP3A5*3* гена *CYP3A5* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты

Генотип GG по *CYP3A5*3* был обнаружен у 64 пациентов (94,1 %), генотип GA у 4 пациентов (5,9 %). Распределение генотипов соответствует равновесию Харди–Вайнберга ($p = 0,8$). Частота встречаемости аллельного варианта G составила 97,1 %.

Заключение

Обнаружена высокая распространённость полиморфизма *CYP3A5*3* среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Требуется дальнейшее изучение роли данного полиморфизма в метаболизме ИПП.

Литература

1. Li Y., Zhang W., Guo D., Zhou G., Zhou H., Xiao Z. Pharmacokinetics of the new proton pump inhibitor ilaprazole in Chinese healthy subjects in relation to CYP3A5 and CYP2C19 genotypes. *Clinica Chimica Acta*, 2008, 391: 60–67.
2. Sugimoto K., Uno T., Tateishi T. Effects of the CYP3A5 genotype on omeprazole sulfoxidation in CYP2C19 PMs. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64: 583–587.

Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизма rs2244613 CЕС1 в развитии нежелательных побочных реакций

Мещеряков Ю.В.^{1,2}, Чертовских Я.В.³, Сычёв Д.А.¹

¹ – ФГБОУ ДПО Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования МЗ РФ, Москва, Россия

² – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

³ – Центр персонализированной медицины ГБУ «Республиканская больница №3» Республики Саха, Якутск, Россия

Введение

Дабигатрана этексилат – пролекарство, прямой ингибитор тромбина, был первым среди препаратов группы новых оральных антикоагулянтов, пересекшим финишную черту в глобальной гонке за создание оптимальной альтернативы прежде «золотому стандарту» профилактики тромбоэмболических осложнений неклапанной фибрилляции предсердий варфарину. Кровотечения, в т. ч. скрытые – характерные опасные неблагоприятные побочные реакции при применении любых антикоагулянтов. Было замечено, что экспрессия и активность *CES1* заметно различается между носителями различных аллельных вариантов. Так, среди множества мононуклеотидных полиморфизмов *CES1* наибольший интерес исследователей обращает на себя rs2244613. По имеющимся данным поперечного исследования *Dimatteo et al* [1] генотип rs2244613 ассоциирован со снижением концентрации в плазме дабигатрана, что, как предполагается, может снизить количество развивающихся у таких пациентов кровотечений, что не противоречит гипотезе ранее проведённого когортного исследования RE-LY Trial *Par, G et al* [2], в котором было показано, что GG и GT генотипы SNP rs2244613 связаны со снижением концентрации дабигатрана ($p = 1,2 \cdot 10^{-8}$) и количества кровотечений ($p = 0,0032$).

Цель

Установить наличие или отсутствие значимого соответствия между носительством полиморфного маркера rs2244613 гена *CES1*, уровнем гемоглобина в качестве лабораторного маркера кровотечений, случаями гематурии и системного тромбоза у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат в качестве метода антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 72 пациента – 35 мужчин и 37 женщин (сред. Возраст – 64,89, СО – 12,25) с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца и более и проходивших лечение на базе Центра персонализированной медицины «Республиканская больница №3» (г. Якутск). Для проведения генотипирования по выбранному полиморфизму *CES1* (rs2244613) использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System. Для оценки соответствия случаев гематурии и тромботических событий различным генотипами пациентов были построены таблицы сопряжённости с применением точного критерия Фишера. Для анализа различий уровня гемоглобина между носителями и неносителями «G» аллеля (GG + GT vs TT) был выполнен тест Манна-Уитни (U-критерий). В качестве средства статистической обработки применялся пакет программ IBM SPSS Statistics 23, GraphPad InStat ver 3.10.

Результаты

Распределение по генотипам оказалось следующим – 33 носителя генотипа GG (45,8 %), 26 с генотипом GT (36,1 %) и 13 – TT (18,1 %). Частота минорного аллеля «Т» составила 27,08 % (39/144). Полученное распределение генотипов по *CES1* rs2244613 подчиняется закону Харди–Вайнберга, так как реальные частоты генотипов статистически значимо не отличаются от расчётных ($\chi^2 = 3,4$, $p = 0,065092$), что свидетельствует о низкой вероятности систематических ошибок как при формировании выборки, так и при выполнении фар-

макогенетического тестирования. В общей сложности за период приёма возникло 5 случаев гематурии – 3 у носителей GG и GT генотипов, 2 в группе TT. Статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p = 0,2193$, OR = 0,7179, 95 % ДИ: 0,3481–1,480). Аналогичным образом была проведена оценка в отношении тромботических событий – всего было установлено 14 случаев (GG – 6, GT – 4, TT – 4), при этом взаимоотношения между событиями и носительством аллельного варианта оказались статистически незначимыми ($p = 0,2639$, OR = 0,5508, 95 % ДИ: 0,2042 – 1,486). Вероятность того, что носительство различных генотипов по-разному модулирует предрасположенность к кровотечениям, также была проанализирована путём сравнения показателей гемоглобина в разных группах. Среднее значение гемоглобина в группе носителей G-аллеля – 127,2 г/л (СО = 16,829), у неносителей – 134 г/л (СО = 16,828). При сравнении данных групп статистически значимых различий выявлено не было (U-критерий = 322, $p = 0,3716$).

Заключение

В ходе работы ассоциаций между носительством аллельного варианта rs2244613 *CES1*, уровнем гемоглобина, случаями гематурии и системного тромбоза у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат в течение 1 месяца и более в дозе 150 мг 2 раза в сутки, установлено не было. В дальнейшем требует увеличения выборка пациентов и диапазон маркеров кровотечений. Перспективным является расширение линейки тестируемых генов, в частности за счёт анализа полиморфизмов *ABCB1*, кодирующего р-гликопротеин, субстратом которого выступает дабигатрана этексилат.

Литература

1. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G.L. et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb. Res.*, 2016, 144: 1–5.
2. Par G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M. et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013, 127: 1404–1412.

Персонализированный подход в менеджменте юношеской миоклонической эпилепсии

Москалева П.В., Шилкина О.С., Шнайдер Н.А.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, Красноярск, Россия

Введение

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – одна из наиболее распространённых форм идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии, характеризующаяся наличием миоклоний, чаще верхних конечностей, генерализованных тонико-клонических припадков и абсансов, с дебютом в подростковом возрасте [1]. В основном, отличный контроль приступов может быть достигнут у пациентов ЮМЭ при применении относительно низких доз соответствующих противосудорожных средств [2]. Традиционно лечение ЮМЭ в XX-XXI веке осуществлялось препаратами вальпроевой кислоты (ВК). Была показана высокая эффективность ВК в купировании всех видов приступов у больных ЮМЭ и они прочно утвердились как препараты первого выбора в лечении данной формы эпилепсии. Несмотря на относительно легкий контроль над приступами на фоне соответствующего лечения, ЮМЭ считают хроническим заболеванием, с пожизненным течением, что требует длительного приёма противоэпилептических препаратов (ПЭП). Безусловно, все ПЭП имеют потенциальные нежелательные побочные реакции (НПР). Однако клинически было отмечено, что при адекватно выбранной схеме, индивидуально подобранной дозе и своевременной коррекции противоэпилептической терапии в зависимости от уровня концентрации препарата в крови, частота НПР приближается к минимуму [3]. В последнее время благодаря успехам в развитии фармакогенетики большая роль отводится определению фармакогенетического профиля пациентов, длительно принимающих ПЭП [4].

Цель

Представить клинический случай, подтверждающий важность и необходимость персонализированного подхода в менеджменте ЮМЭ.

Материалы и методы

Анализ данных анамнеза, данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), фармакогенетического тестирования, электроэнцефалографического исследования. ТЛМ противоэпилептических препаратов в плазме крови проводился методом хемилюминесцентного иммуноанализа, включая определение уровня вальпроевой кислоты (в мкг/мл) до приёма (остаточная концентрация) и через 2–2,5 часа после приёма утренней дозы препарата (пиковая концентрация). Референсный коридор ПЭП: вальпроевая кислота – 50–100 мкг/мл. Фармакогенетическое тестирование включало исследование полиморфных аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени: *CYP1A2*, *CYP1A1*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2E1*. Лабораторные исследования были проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КрасГМУ. Исследование биоэлектрической активности головного мозга (БЭА) проводилось с использованием стандартной методики видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ) с 8 часов утра в течение 3 часов, в состоянии пассивного бодрствования в условиях частичной сенсорной (звуковой и световой) депривации, с тестированием уровня сознания во время нагрузочных проб, а также в состоянии физиологического сна. Исследование было проведено в условиях Неврологического Центра Университетской Клиники КрасГМУ (НЦ УК).

Результаты

Девушка, 24 лет, впервые обратилась на приём к неврологу-эпилептологу НЦ УК в 2014 году, когда был уточнён клинический диагноз ЮМЭ. Была назначена противоэпилептическая терапия – Депакин хроно с титрацией до 600 мг/сут, кроме того, было рекомендовано проведение ТЛМ и ЭЭГ в динамике, а также фармакогенетического тестирования. Девушка регулярно принимала ПЭП до февраля 2017 года, однако в течение данного периода к неврологу-эпилептологу не обращалась в связи с клинической ремиссией припадков. Рекомендации врача по дообследованию не были выполнены в связи с низкой комплайентностью пациентки.

С 2016 года девушка стала отмечать выпадение волос, нарастание массы тела до 13 кг за 3–4 месяца, боли в животе, задержку стула, в связи с чем стала нерегулярно принимать ПЭП. С апреля 2017 года наблюдалась задержка менструации, в июне 2017 года девушка осмотрена гинекологом, выявлен синдром поликистозных яичников, назначено дообследование, во время сдачи анализа крови в ранние утренние часы (на фоне депривации сна) у девушки развился генерализованный тонико-клонический припадок, и она обратилась за консультацией к неврологу-эпилептологу НЦ УК.

Девушке в порядке дообследования повторно было рекомендовано проведение ТЛМ для уточнения уровня ВК в крови, анализ крови на носительство полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P450 печени, утренний ВЭМ 3 часа с тестированием уровня сознания во время нагрузочных проб.

По данным анализа генетических полиморфизмов выявлено носительство полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени: *CYP1A2 c.IVS A734C (-163 C>A)*, генотип А/С; *CYP2C9 I359L(3*) A>C*, генотип А/С, *CYP2D6 1719 C>T*, генотип С/Т. Выявлен фармакогенетический профиль – «медленный метаболизатор», что коррелировало с результатами ТЛМ – остаточная концентрация ВК – 90,7 мкг/мл; пиковая концентрация ВК – в токсической концентрации – 107,26 мкг/мл. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептиформной активности не выявлено.

Таким образом, по результатам проведённых исследований были выявлены НПР в виде кумуляции ВК в крови до токсического уровня, обусловленные индивидуальным фармакогенетическим профилем пациентки. Было рекомендовано снизить дозировку Депакина хроно 600 мг/сут до 450 мг/сут, повести курс коррекции НПР (гепатопротекторы + L-карнитин).

При проведении контрольного ТЛМ через 2 недели после выхода на дозу Депакина хроно 450 мг/сут – уровень ВК в среднетерапевтическом диапазоне – 68 мкг/мл.

В настоящее время пациентка чувствует себя хорошо, НПР купированы, достигнута клинико-электроэнцефалографическая ремиссия заболевания.

Заключение

Приведённый клинический случай демонстрирует чрезвычайную важность персонифицированного подхода в менеджменте заболевания, включая определение фармакогенетического профиля для определения индивидуального режима дозирования ПЭП и профилактики НПР с целью улучшения качества жизни и прогноза заболевания у пациентов с эпилепсией.

Литература

1. O'Muirheartaigh V.J., Barker et al. Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy // *Brain.*, 2012, 135: 3635–3644.
2. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of Pediatric Epilepsy: European Expert Opinion // *Epileptic Disord.*, 2007, 9 (4):353–412.
3. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Артюхов И.П., Зырянов С.К., Веселова О.Ф. *с соавт.* Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии. *Врач*, 2017, 1:81–83.
4. Shnayder N.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V., Bochanova E.N., Shapovalova E.A., Erikalova S.A. et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions // *Medical and health science journal.*, 2011: vol. 7: 20–28.

Прогноз риска развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии на основе генетических показателей

Османова Д.З.^{1,2}, Фрейдин М.Б.³, Федоренко О.Ю.¹, Иванова С.А.¹

¹ – НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² – Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

³ – НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Введение

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии.

Именно индивидуальные особенности каждого пациента играют важную роль при применении антипсихотиков. Их недооценка может привести к неудовлетворительному эффекту антипсихотической терапии по причине неэффективности или раннего развития серьезных побочных эффектов, таких как гиперпролактинемия [2].

Нередко гиперпролактинемия воспринимается клиницистами как второстепенное явление, несмотря на её сопряжённость с рядом нежелательных симптомов (лактация, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция и др.) и риском возникновения отдалённых побочных эффектов, таких как остеопороз и значимое повышение вероятности онкологической патологии [3].

Главной задачей фармакогенетики считается поиск предикторов ответа на терапию, а также определение вероятности развития побочных эффектов [4].

Генами-мишенями действия психотропных препаратов являются гены нейротрансмиттерных рецепторов. Так, например, развитие тех или иных клинических эффектов блокады D2 рецепторов зависит от воздействия на различные дофаминергические пути в центральной нервной системе. Угнетение дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в нигростриальной области – за экстрапирамидные побочные эффекты, в туберо-инфундибулярном тракте – за гиперпролактинемия [5].

Цель

Целью проводимого исследования явилось выявление наиболее значимых социо-демографических, клинических и генетических показателей, которые могут вносить существенный вклад в развитие гиперпролактинемии.

Материалы и методы

Исследование включало 446 больных шизофренией (224 женщины и 222 мужчины), проходивших курс лечения в клиниках НИИ психического здоровья. Средний возраст пациентов составил $41,5 \pm 13,4$ года (возрастной диапазон – от 18 до 65 лет). Исследование проводилось согласно этическим принципам ведения исследований человека согласно протоколу, утверждённому комитетом по Биомедицинской этике НИИ психического здоровья. Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI), шкале оценки побочного действия (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale – UKU), на всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией.

Определение содержания гормона пролактина в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием набора реагентов PRL Test System. Границы нормальных значений содержания гормона пролактина в крови: для мужчин – до 20 нг/мл, для женщин – до 25 нг/мл. Для выделения ДНК использовался стандартный фенол хлороформный микрометод. Генотипирование проводилось с использованием The MassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM iPLEX Gold 384.

Результаты

У больных шизофренией без гиперпролактинемии средний уровень гормона составил 12,9 [8,12; 16,85] нг/мл, а у больных с гиперпролактинемией – 49,66 [32,47; 76,39] нг/мл.

Всего было изучено 88 полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*, *SLC6A3*, *SLC6A2*, *COMT* и генов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *GSTP1*.

Заключение

По результатам фармакогенетического исследования была предложена молекулярно-генетическая панель риска развития нейроэндокринных побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией, которая включает как генетические варианты, так и другие признаки: возраст, пол, среднесуточную дозу применяемых антипсихотиков, выраженную в хлорпромазиновом эквиваленте: «rs1176744» (*HTR3B*), «rs10042486» (*HTR1A*), «rs936461» (*DRD4*), «rs134655» (*DRD2*), «rs179997» (*ATXN1*), «rs1076562» (*DRD2*), «rs3773678» (*DRD3*), «rs167771» (*DRD3*), «rs1587756» (*DRD3*), «rs3892097» (*CYP2D6*4*), «rs1341239» (*PRL*), «rs4975646» (*SLC6A3*), «rs13333066» (*SLC6A2*).

Полученные результаты нуждаются в дальнейшей валидации для возможности разработки новой медицинской технологии и её применения с целью прогнозирования риска развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» (2014–2016).

Литература

1. Иващенко Д.В., Кибитов А.О., Сычёв Д.А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении. Психическое здоровье 2017, т. 15, № 2: 91–95.
2. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N. Engl. J. Med. 2005, 353 (12): 1209–23.
3. Корнетова Е.Г., Микилев Ф.Ф., Лобачева О.А., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С., Семке А.В. Клинические и иммунологические особенности гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией, принимающих рисперидон. Социальная и клиническая психиатрия 2016, т. 26, № 1: 5–11.
4. Brandl E.J., Kennedy J.L., Muller D.J. Pharmacogenetics of Antipsychotics. Can. J. Psychiatry. 2014, 59 (2): 76–88.
5. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. CNS Spectr 2013, vol. 18, no. 1: 15–20.

Полиморфные варианты гена MDR1 и генов цитохромов P450 с лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией у больных шизофренией

Пожидаев И.В.^{1,2}

¹ – НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² – Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Введение

На сегодняшний день нейролептическая терапия является наиболее эффективным средством в борьбе с шизофренией. Лечение больных шизофренией проводится в основном нейролептиками, которые нацелено действуют на шизофренические расстройства и обладают широким спектром действия. Помимо этого, также существует и ряд побочных эффектов, значительно снижающих эффективность терапии и качество жизни пациентов. Одним из побочных эффектов антипсихотической терапии является лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия. Атипичные антипсихотики в меньшей степени становятся причиной возникновения гиперпролактинемии, чем галоперидол, за исключением рисперидона и амисульприда [1].

В исследовании для нас представляют интерес как цитохромы, так и ген белка множественной лекарственной устойчивости. Pgp – белок переносчик с высокой специфичностью. Исследования *in vitro* показали, что спектр субстратов Pgp включает не только противоопухолевые препараты, но и препараты, используемые для реверсии множественной лекарственной устойчивости, флуоресцентные красители, стероидные гормоны [2]. Субстратами Pgp являются многие широко применяемые лекарственные средства: сердечные гликозиды, блокаторы H1 гистаминовых рецепторов, некоторые цитостатики, антиретровирусные препараты, антипсихотики и другие. Следует отметить, что многие лекарственные средства являются субстратами не только Pgp, но и изофермента цитохрома P 450 (CYP3A4) [3]. Цитохром P 450 имеет множество изоформ – изоферментов. В настоящее время выделено более 1 000 изоферментов цитохрома P 450. Изоферменты цитохрома P 450, по классификации *Nebert D.W.*, принято разделять по гомологии нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства [4].

Цель

Целью работы является изучение роли полиморфных вариантов генов системы цитохромов и гена белка множественной лекарственной устойчивости в патогенезе развития гиперпролактинемии у больных шизофренией.

Материалы и методы

Проводили исследование после получения информированного согласия: в исследование включили 446 пациентов, этнически русских, из них 225 женщин и 221 мужчина, средний возраст $42,1 \pm 1,4$ (от 18 до 77 лет включительно) с диагнозом параноидной шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ 10.

В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. Венозную кровь брали из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натощак в пробирки фирмы *BD Vacutainer* с антикоагулянтом ЭДТА. Полученную кровь использовали для выделения ДНК.

Определение содержания гормона пролактина в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием набора реагентов PRL Test System. Границы нормальных значений содержания гормона пролактина в крови: для мужчин – до 20 нг/мл, для женщин – до 25 нг/мл.

Для получения ДНК использовался стандартный фенол хлороформный метод.

Генотипирование по выбранным генам проводилось с использованием генетического анализатора The MassARRAY® System by Agena Bioscience, а также ПЦР в реальном времени на QuantStudio 3 (Applied Biosystems) и Biorad CFX-96.

Результаты

Анализ полиморфизмов генов системы цитохромов Р 450 (*CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*) и белка множественной устойчивости (*MDR1*) показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изучаемых генов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

Генотипирование по гену *CYP1A2*1F* между группами пациентов с гиперпролактинемией и без гиперпролактинемии не выявило статистически значимых ассоциаций по исследуемым полиморфным вариантам (rs206952: $\chi^2 = 1,326$, $p = 0,249$; rs762551: $\chi^2 = 3,012$, $p = 0,222$).

Последующий анализ частот генотипов пациентов с гиперпролактинемией и без неё по цитохромам *CYP2D6*3* (rs35742686, $\chi^2 = 0,263$, $p = 0,608$), *CYP2D6*4* (rs3892097, $\chi^2 = 2,376$, $p = 0,306$), *CYP2C19*3* (rs4986893, $\chi^2 = 0,482$, $p = 0,487$), *CYP2C19*17* (rs12248560, $\chi^2 = 0,296$, $p = 0,863$), *CYP2C19*2* (rs4244285, $\chi^2 = 0,023$, $p = 0,988$) также не выявил никаких статистически значимых результатов в пользу гипотезы принадлежности этих полиморфных вариантов к развитию лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии.

Заключительным этапом статистического анализа результатов было сравнение частот генотипов полиморфных вариантов rs9282564 гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* ($\chi^2 = 0,585$, $p = 0,747$, rs2235015, $\chi^2 = 2,894$, $p = 0,235$), который также не выявил значимых отличий посредством статистического анализа.

Заключение

Проведённое исследование показало отсутствие ассоциаций исследуемых полиморфизмов генов системы цитохромов с развитием гиперпролактинемии в русской популяции больных шизофренией региона Сибири. Несмотря на то, что пилотное исследование одного полиморфизма rs9282564 гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* не позволило получить данных, подтверждающих участие *MDR1* в патогенезе гиперпролактинемии у больных шизофренией, необходимо продолжение дальнейшего поиска ассоциаций других полиморфных вариантов этого потенциального гена-кандидата фармакологического ответа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» и РФФИ 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

Литература

1. Kovacs L., Kovacs G. Endocrine side effects among psychiatric patients treated with antipsychotics. *Neuropsychopharmacol. Hung.*, 2006, vol. 8, no. 2: 61–66.
2. Bradley G., Ling V. P-glycoprotein, multidrug resistance and tumor progression. *Cancer and Metast. Reviews*, 1994; vol. 13: 223–233.
3. Schwab M., Eichelbaum M., Fromm M.F. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003, vol. 43: 285–307.
4. Nebert D.W., Gonzalez F.J. P450 Genes: Structure, Evolution, and Regulation. *Annual Review of Biochemistry*, 1987, vol. 56: 945–993.

Осложнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом: связь с полиморфизмами генов *CYP2C19*, *ABCB1*, *CYP3A5* и активностью изофермента *CYP3A4*

**Арыткин Э.И.¹, Мирзаев К.Б.¹, Смирнов В.В.², Рыжикова К.А.¹, Созаева Ж.А.¹,
Андреев Д.А.², Сычёв Д.А.¹**

¹ – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

² – ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

Введение

Пациенты, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома, получают двойную антиагрегантную терапию. Ответ на двойную антиагрегантную терапию может быть различным. Во многом это связано с тем, что имеются полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме P2Y₁₂-ингибиторов. Недостаточный ответ на двойную антиагрегантную терапию может привести к тромбозу стента – потенциально летальному осложнению чрескожного коронарного вмешательства.

Цель

Целью данного исследования было определение влияния генов *CYP2C19*, *ABCB1*, *CYP3A5* и активности изофермента *CYP3A4* на лабораторную резистентность к клопидогрелю и частоту осложнений чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материалы и методы

76 пациентов (средний возраст 63 года, от 37 лет до 91 года) с ОКС и подвергшиеся ЧКВ были исследованы на наличие полиморфизмов генов *CYP2C19*, *ABCB1*, *CYP3A*: *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *ABCB1 C3435T*, *CYP3A5*3*. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Активность изофермента *CYP3A4* определялась с помощью уровней кортизола и 6-бета-гидроокортизола в моче. В ходе исследования отмечались такие осложнения как тромбоз стента ($n = 2$) и рестеноз ($n = 1$).

Результаты

Отмечалась повышенная лабораторная резистентность к клопидогрелю ($PRU > 208$) у носителей полиморфизма *CYP2C19*2*: 53,8 % против 16,2 % (ОШ = 1,8; 95 % ДИ: 1,0–3,2; $p = 0,0067$). Высокий риск тромбоза стента был связан с низким отношением уровней 6-бета-гидроокортизола и кортизола, а значит, сниженной активностью изофермента *CYP3A4* ($b = 0,022$, CO 0,009, $p = 0,021$ в модели линейной регрессии). Не отмечено влияния полиморфизмов *CYP2C19*17*, *ABCB1 C3435T* и *CYP3A5*3* на частоту тромбоза стента. Наличие полиморфизма *CYP2C19*2* не повлияло на частоту тромбоза стента ($b = -1,626$, CO = 1,449, $p = 0,262$ в модели логистической регрессии). Также на частоту тромбоза стента не повлияли полиморфизмы *CYP2C19*17* ($b = -0,907$, CO = 1,438, $p = 0,528$ в модели логистической регрессии), *ABCB1 C3435T* ($b = 1,270$, CO = 1,442, $p = 0,378$ в модели логистической регрессии) и *CYP3A5*3* ($b = -17,633$, $p = 0,999$ в модели логистической регрессии).

Заключение

Наличие полиморфизма *CYP2C19*2* у пациента с ОКС подвергшегося ЧКВ значительно повышает риск лабораторной резистентности к клопидогрелю. Наличие полиморфизмов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *ABCB1 C3435T*, *CYP3A5*3* не снижает эффективность и безопасность ЧКВ у пациентов с ОКС. Однако нарушенная активность изофермента *CYP3A4* может увеличивать риск тромбоза стента.

Вклад полиморфного варианта rs6323 гена моноаминоксидазы в формирование нейрорептической гиперпролактинемии при шизофрении

Тигунцев В.В., Семке А.В.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Введение

Шизофрения – тяжёлое психиатрическое расстройство, от которого страдает примерно 1% населения планеты. Заболевание считается мультифакториальным, однако генетическая составляющая играет немаловажную роль в развитии шизофрении. Это подтверждается фактом, что риск развития обозначенного расстройства у родственников больных в значительной степени выше, чем средний в популяции. После многочисленных исследований был выявлен ряд генов-кандидатов, потенциально участвующих в развитии шизофрении. Значительная их часть вносит вклад в формирование нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической, глутаматергической и др.).

Дофамин – один из основных нейромедиаторов центральной нервной системы. При его участии реализуется когнитивная сфера деятельности, в особенности процессы мотивации и обучения. Именно с избытком дофамина в мезолимбической системе связывают позитивные симптомы шизофрении, а недостаток его в мезокортикальной системе, как считается, ответственен за негативную симптоматику [1].

Моноаминоксидаза (МАО) – фермент, осуществляющий окислительное дезаминирование катехоламинов. Принципиальная функция МАО – инактивация биологически активных моноаминов как внутренней природы (нейромедиаторы и гормоны), так и внешней (попадающих в организм с пищей, лекарствами или психоактивными веществами). Фермент делится на 2 типа: МАО-А и МАО-В, кодируемые соответствующими генами. Субстратами для МАО-А служат адреналин, норадреналин, гистамин, серотонин, дофамин, а также многие фенилэтиламиновые и триптаминовые психоактивные вещества. Субстратами МАО-В являются фенилэтиламин и дофамин [2].

Антипсихотическая (нейрорептическая) фармакотерапия по сей день остаётся основным методом лечения шизофрении. Являясь антагонистами дофаминовых рецепторов, нейрорептики снижают его концентрацию в центральной нервной системе. Поскольку дофамин находится в антагонистических отношениях с пролактином, одним из частых побочных эффектов нейрорептиков является увеличение концентрации пролактина, т.н. гиперпролактинемия. Клинически данный показатель проявляется у женщин дисменореей, лактореей, фригидностью, гирсутизмом. У мужчин – эректильной дисфункцией и гинекомастией. Гиперпролактинемия довольно сложна для клинической диагностики, поскольку не имеет патогномичных симптомов, и сильно снижает качество жизни пациентов. Поэтому весьма остро стоит вопрос возможности её прогнозирования.

Таким образом, полиморфные варианты генов МАО-А и МАО-В могут быть ассоциированы с развитием гиперпролактинемии на фоне нейрорептической фармакотерапии шизофрении.

Цель

Изучение вклада полиморфных вариантов генов МАО-А и МАО-В в развитие нейрорептической гиперпролактинемии в славянской популяции Томской области.

Материалы и методы

Было обследовано 476 пациентов славянской национальности Томской области, проходивших курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья ТНИМЦ, Томской клинической психиатрической больнице. Критериями включения пациентов в исследование являлись получение информированного согласия пациента или уполномоченного лица на клинико-биологическое обследование, клинически верифицированные врачами психиатрами диагнозы шизофрении (раздел F20 согласно

международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)); принадлежность к европеоидной расе, отсутствие органических или неврологических расстройств. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол–хлороформным методом. Для исследования побочного эффекта антипсихотической терапии – гиперпролактинемии – была измерена концентрация пролактина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для генотипирования был выбран SNP *rs6323* в гене MAO-A. Определение аллельных вариантов проводили методом real-time PCR со специфическими праймерами с использованием наборов SNP Genotyping Assay на приборе «StepOnePlus» (США). Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS 17.0. Распределение частот генотипов оценивалось при помощи критерия χ^2 , рассчитывался показатель отношения шансов (OR) и 95 % доверительный интервал (95 % CI).

Результаты

Было установлено, что полиморфный вариант *rs6323* в гене MAO-A вносит значительный вклад в развитие гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. ($\chi^2 = 4,33$, $p = 0,04$. Отношение шансов для аллеля G составило 1,36 [95 % CI: 1,02–1,81], что показывает предрасполагающий эффект этого аллеля к развитию гиперпролактинемии. Аллель T обладает протективным эффектом, что подтверждает показатель отношения шансов, равный 0,74 [95 % CI: 0,55–0,98].

Заключение

Полученные данные показывают, что полиморфные варианты гена моноаминооксидазы вносят свой вклад в развитие гиперпролактинемии на фоне нейролептической фармакотерапии шизофрении. Результаты исследования коррелируют с идеями важной роли генетической компоненты в развитии побочных эффектов применения нейролептиков и могут быть использованы в сфере персонализированной медицины для индивидуального дозирования лекарственных препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

Литература

1. Kumar A., Yadav M., Parle M., Dhingra S., Dhull D.K. Potential drug targets and treatment of schizophrenia. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(3): 277–292.
2. Duncan J., Johnson S., Ou X.M. Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism. *Drug Discov Ther*, 2012, 6 (3): 112–22.

Использование ивабрадина в качестве маркёрного субстрата системы биотрансформации CYP3A

Толкачев Б.Е.^{1,2}, Магницкая О.В.¹

¹ – Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² – Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Введение

Фенотипирование системы биотрансформации *CYP3A*, включающей основные изоферменты *CYP3A4* и *CYP3A5*, является перспективным инструментом для оптимизации дозирования лекарственных препаратов, являющихся субстратами этих ферментов, а также прогнозирования риска межлекарственных взаимодействий. Вместе с тем, ни один из существующих маркёрных субстраты *CYP3A* для изучения активности этих изоферментов не может быть назван универсальным. В связи с этим поиск новых маркёрных субстратов не утрачивает своей актуальности.

Цель

Изучение возможности использования отношения кумулятивной почечной экскреции N-десметиливабрадина и ивабрадина у добровольцев в качестве фенотипической метрики для мониторинга активности этой системы биотрансформации на фоне приёма индукторов и ингибиторов.

Материалы и методы

Ключевой этап работы состоял в проведении открытого перекрёстного фармакокинетического исследования, в которое было включено 12 добровольцев, соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие. Включённые в исследование участники совершили 4 плановых визита (рисунок, в начале которого каждый участник исследования перорально однократно принимал натощак 10 мг ивабрадина, который запивался 250 мл воды (1, 3 и 4 визиты) или 250 мл грейпфрутового сока (визит 2).



Рис. Дизайн открытого перекрёстного фармакокинетического исследования у добровольцев

На протяжении 12-ти часов после однократного приёма ивабрадина, что соответствует периоду полувыведения препарата, у добровольцев собиралась моча с целью оценки кумулятивной почечной экскреции ивабрадина и его метаболита. В течение 3-х дней до второго визита добровольцы пили 100 % восстановленный грейпфрутовый сок в количестве 1 л/сутки.

Временной промежуток между вторым и третьим визитами («отмывочный период») составлял 7 дней, что было необходимо для восстановления активности *CYP3A4* после прекращения приёма грейпфрутового сока. В период между третьим и четвёртым визитами участникам второго этапа исследования в качестве индуктора изофермента *CYP3A* был назначен препарат растительного происхождения, обладающий антидепрессивным и психостимулирующим действием — зверобоя продырявленного травы экстракт сухой (капсулы, 425 мг) по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Метаболическое отношение в моче, собранной за 12 ч

после однократного приёма ивабрадина, рассчитывалось по отношению кумулятивной экскреции N-десметиливабрадина к ивабрадину, равной произведению концентрации анализа на объём мочи. Количественное определение содержания ивабрадина и его N-десметилированного метаболита в плазме крови и моче производилось валидированным биоаналитическим методом с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекции.

Результаты

При изучении кумулятивной почечной экскреции (СЕ) данных веществ, оцениваемой по их абсолютному количеству в моче, собранной за 12 часов после однократного приёма 10 мг ивабрадина, было установлено, что экскреция неизменённого препарата с мочой спустя 3 дня приёма сока грейпфрута увеличилась на 56,8 % по сравнению с исходной, N-десметиливабрадина – на 17,3 %, что соответствовало достоверному снижению *MR* на 42,1 % в моче и указывало на ингибирование изофермента *CYP3A4*.

Полученные в ходе второго этапа исследования результаты выявили снижение кумулятивной почечной экскреции неизменённого препарата на 12,3 % и повышение выведения с мочой N-десметилированного метаболита в среднем на 33,1 % спустя 14 дней приёма добровольцами экстракта *Hypericum perforatum* в дозе 850 мг/сутки. При этом метаболическое отношение, рассчитанное и по плазме, и по моче добровольцев, достоверно увеличилось по сравнению с исходом, что отражает индукцию фермента.

Заключение

Ивабрадин может быть использован как безопасный субстрат-маркёр для неинвазивной оценки активности системы биотрансформации *CYP3A*. Метаболическое отношение N-десметиливабрадин/ивабрадин в моче является объективным показателем, позволяющим оценивать изменения активности *CYP3A* на фоне приёма индукторов, либо ингибиторов данной изоформы.

Литература

1. Кукес В.Г., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. и др. Оценка активности изофермента цитохрома P450 3A4 (*CYP3A4*) как реальная возможность персонализации фармакотерапии // *Врач*, 2008, 3: 13–18.
2. Paine M.F., Criss A.B., Watkins P.B. Two major grapefruit juice components differ in time to onset of intestinal *CYP3A4* inhibition // *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312 (3): 1151.
3. Wang, Z., Gorski, J.C., Hamman, M.A., Huang, S.M. et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity // *Clin. Pharmacol. Ther*, 2001, 170: 317–326.

Частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов по критериям «STOPP START» пациентам старческого возраста

Сычёв Д.А.¹, Бордовский С.П.², Ильина Е.С.¹, Никулин В.Э.²,
Горбатенкова С.В.³, Богова О.Т.¹

¹ – ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

³ – Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва, Россия

Введение

Пациенты старческого возраста, относятся к группе риска по развитию неблагоприятных побочных реакций вследствие полипрагмазии, причиной чего является развитие возрастной мультиморбидности. Развитие НПР существенно снижает качество жизни пациентов, приводит к повышению частоты их госпитализации, смертности и существенно удорожает стоимость лечения. STOPP (Screening Tool for Older Persons' Prescriptions) / START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) критерии были созданы для аудита лекарственных назначений с целью оптимизации лекарственной терапии и снижения развития неблагоприятных побочных реакций у пациентов старше 65 лет.

Цель

Цель работы изучить частоту назначения потенциально не рекомендованных ЛП по критериям «STOPP START» пациентам старческого возраста, находящихся на лечении в кардиологическом стационаре.

Материалы и методы

Были проанализированы 170 историй болезней пациентов в возрасте $85 \pm 5,31$ лет. Все пациенты находились на лечении в кардиологическом стационаре и получали в среднем $8,810 \pm 2,745$ препаратов. Далее был проведён анализ лекарственных препаратов из листа лекарственных назначений на предмет наличия потенциально не рекомендованных ЛП (по критериям «STOPP START»).

Результаты и их обсуждение

За 2016 год было проанализировано 170 историй болезней (59 мужчин и 111 женщин в возрасте $85 \pm 5,31$ лет) и получены следующие результаты:

1. По критериям «STOPP/START» в листах назначений было выявлено 135 потенциально не рекомендуемых ЛП (что составляет 8,698 % от всех назначений (1 552 ЛП)), применения которых следует избегать у пожилых людей при определённых клинических ситуациях.

2. Количество пациентов, которым были назначены потенциально не рекомендованные ЛП составило 79 (46,47 % от всех пациентов).

3. Наиболее часто встречающиеся потенциально не рекомендованные ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей с определёнными заболеваниями и синдромами, представлены в таблице (из нее исключены препараты, встретившиеся менее 7 раз).

Полученные данные свидетельствуют о частом назначении потенциально не рекомендованных ЛП пожилым людям. Как известно, критерии «STOPP» имеют большую ассоциацию с развитием НПР, а значит их использование необходимо для профилактики развития неблагоприятных клинических исходов и оптимизации фармакотерапии.

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что пациентам пожилого и старческого возраста часто назначаются потенциально не рекомендованные ЛП, существенно снижающие качество жизни и потенцирующие развитие

Частота встречаемости каждого STOPP критерия

STOPP критерии	Частота назначения потенциально не рекомендованных ЛП (от всех не рекомендованных ЛП)
Глибенкламид и хлорпропамид при сахарном диабете 2 типа	18 (13,333 %)
НПВС при сердечной недостаточности (повышается риск обострения сердечной недостаточности)	17 (12,592 %)
НПВС при артериальной гипертензии средней степени тяжести и выше (риск усиления артериальной гипертензии)	15 (11,111 %)
Пероральные железосодержащие препараты в дозе более 200 мг/сут (нет доказательств улучшения всасывания железа при превышении этих доз)	11 (8,148 %)
Блокаторы H1 – гистаминовых рецепторов первого поколения (обладают седативным эффектом, могут ухудшить сенсорику)	7 (5,185 %)
Антагонисты альдостерона (спиронолактон) при сопутствующем приёме калийсберегающих препаратов без сопутствующего контроля калия плазмы (риск опасной гиперкалиемии – более 6,0 ммоль/л)	7 (5,185 %)

неблагоприятных клинических исходов, становится очевидной необходимость в оптимизации фармакотерапии. Одним из инструментов оптимизации являются «STOPP START» критерии, созданные для предотвращения ненадлежащего и необоснованного назначения лекарственных препаратов пожилым людям и улучшения их качества жизни. Данные критерии могут с успехом использоваться во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у людей старше 65 лет.

Роль факторов риска в отдалённой токсичности тамоксифена для персонализации терапии: фармакоэпидемиологическое исследование

Захаренкова Ю.С.¹, Дудина И.А.¹, Игнатова А.К.¹, Савельева М.И.², Поддубная И.В.²

¹ – ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

² – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Введение

По данным ВОЗ, рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание среди женщин во всем мире. В 60–70 % случаев РМЖ является гормонозависимым. Тамоксифен (ТАМ) – препарат выбора для пациенток в пременопаузе с ER-позитивным РМЖ [1]. Спустя некоторое время от момента начала повсеместного применения тамоксифена стали появляться сообщения об отдалённых нежелательных эффектах препарата. Из них наиболее значимыми является способность тамоксифена увеличивать вероятность развития гиперпластических процессов эндометрия (ГППЭ) [2].

Было выдвинуто предположение, что побочные эффекты тамоксифена зависят от скорости его метаболизма, в частности от активности *CYP2D6*. Обнаружено, что у медленных метаболизаторов наблюдается достоверное увеличение случаев гиперплазии эндометрия, а у быстрых метаболизаторов, наоборот, чаще наблюдается атрофия эндометрия ($p = 0,019$) [3]. Есть данные, свидетельствующие, что пациентки с РМЖ, носители *CYP3A4*1B*, принимающие тамоксифен, имеют повышенный риск развития рака эндометрия [4]. Существует большое количество противоречивых данных о влиянии *CYP2C19* на эффективность терапии тамоксифеном. Например, в исследовании W. Schroth и соавт. носительство аллельного варианта *CYP2C19*17* пациентками из группы, принимающей тамоксифен, было ассоциировано со значительно меньшим риском рецидива по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 0,46; 95 % ДИ 0,25–0,86; $p = 0,03$) [5].

Цель

Цель нашего исследования: оценить распространённость применения тамоксифена при РМЖ с определением менопаузального статуса, индекса массы тела (ИМТ) и длительности приёма ТАМ, в качестве факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия.

Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы амбулаторные карты 117 пациенток, состоящих на учёте в Московских онкологических диспансерах с диагнозом РМЖ.

Критерии включения: диагноз РМЖ (С50.4 по МКБ-10), диагноз установлен не ранее 2007 года, приём гормонотерапии (ТАМ или ИА) в рекомендуемых дозах.

Критерии исключения: тяжёлая печёночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые формы нарушения сознания, наличие беременности и периода лактации. Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 21.0. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст $61,86 \pm 12,77$ лет, средняя длительность заболевания (на 08.08.2017) $28,19 \pm 20,23$ месяцев, средняя длительность приёма тамоксифена (на 08.08.2017): $20,20 \pm 18,15$ месяцев. Тамоксифен был назначен 64 женщинам – 54,70 %, ингибиторы ароматазы – 50 женщинам (42,74 %), данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 3 женщин (2,56 %).

Далее была проанализирована частота развития ГППЭ у женщин при приёме ТАМ, а также изучены предполагаемые факторы риска. В группу пациентов, принимающих тамоксифен, вошли 64 женщины, что

составило 54,70 % от общего количества женщин, участвующих в исследовании. ТАМ может активизировать развитие уже имеющихся, но не диагностированных ГППЭ. По этой причине все женщины независимо от времени выявления патологии эндометрия были включены в исследование.

Менопаузальный статус: оказался основным фактором риска в развитии ГППЭ на фоне приёма ТАМ. Мы не обладали информацией о менопаузальном статусе пациенток, поэтому за основу были взят средний возраст наступления менопаузы в США – 51 год. В исследуемой группе только 2 женщины (15,38 %) находились в пременопаузе (возраст < 51 года), 11 женщин (84,62 %) – в постменопаузе (возраст ≥ 51 года). В контрольной группе 15 женщин (29,41 %) находились в пременопаузе (возраст < 51 года), 36 женщин (70,58 %) – в постменопаузе (возраст ≥ 51 года).

ИМТ: в исследуемой группе было среднее значение ИМТ составило $27,46 \pm 6,36$, в контрольной группе $29,39 \pm 6,28$. Данный показатель соответствует избыточной массе тела или стадии предожирения. Различия между обеими группами не достоверно. Возможно, это связано с малочисленной выборкой.

Длительность терапии: средняя продолжительность терапии ТАМ в исследуемой группе составила $23,1 \text{ мес} \pm 16,29$. Средняя продолжительность терапии ТАМ в контрольной группе составила $20 \text{ мес} \pm 17,11$. Интересно, что у 38,46 % пациенток из группы с ГППЭ с момента постановки диагноза и начала терапии тамоксифеном до выявления патологии эндометрия на УЗИ прошло не более 2-х лет.

Выводы

Тамоксифен назначают на 11,96 % чаще, чем ингибиторы ароматазы; выявлено, что 70,58 % пациенток в группе без ГППЭ и 84,62 % пациенток в группе с ГППЭ находятся в постменопаузе; средние значения ИМТ в обеих группах оказались сходными и соответствуют избыточной массе тела или стадии предожирения; средняя продолжительность терапии тамоксифеном в исследуемой и контрольной группах также достоверно не различалась.

Заключение

Таким образом, из полученных нами результатов в качестве факторов риска развития ГППЭ достоверно установлены различия только по менопаузальному статусу исследуемой выборки. По остальным факторам риска: ИМТ, длительности терапии ТАМ – нами не были получены достоверные различия, что связано, по-видимому, с малочисленностью выборки и с необходимостью оценки интегрального показателя (комплекса факторов). Тем не менее, для подтверждения отдалённой токсичности ТАМ требуется проведение фармакогенетического тестирования, что и является следующим этапом данного фармакоэпидемиологического исследования.

Литература

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2011, 378 (9793): 771–784.
2. Jones M.E., van Leeuwen F.E., Hoogendoorn W.E., Marian J.E. Mourits, Hollema H., Hester van B. et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: Pooled results from three countries. *Breast Cancer Research: BCR*, 2012, 14 (3): R91.
3. Gunaldi M., Erkisi M., Afsar C.U., Vehbi E., Paydas S., Karaet O. et al. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Pharmacology*, 2014, 94 (3–4): 183–189.
4. Chu W., Fyles A., Sellers E.M., David R. McCreedy, Murphy J., Tuya P. et al. Association between CYP3A4 genotype and risk of endometrial cancer following tamoxifen use. *Carcinogenesis*, 2007, 28 (10): 2139–2142.
5. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P., Schwab M., Muerdter T., Zanger U.M. et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 5187–5193.

Обоснование оценки риска межменструальных кровотечений для персонализированного выбора комбинированных оральных контрацептивов

Нестеренко З.А.¹, Алексеева А.Ю.¹, Тачиева Б.И.¹, Савельева М.И.²

¹ – ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

² – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Введение

С момента внедрения в клиническую практику комбинированной оральной контрацепции (КОК) прошло уже более 50 лет, и за это время препараты КОК приобрели значительную популярность. Так, по всему миру их используют более 100 миллионов женщин. За это время гормональная контрацепция претерпела значительные изменения состава КОК, их дозирования, а также режима приёма препаратов. Несмотря на это, побочные эффекты, возникающие после начала приёма КОК, снижают комплаентность пациентов или приводят к полному отказу от приёма препаратов. К часто встречающимся нежелательным проявлениям относятся межменструальные кровотечения (12 %), тошнота (7 %), увеличение массы тела (5 %), астеновегетативные проявления (5 %) и головная боль (4 %) [1].

Межменструальные кровотечения (ММК) в первый месяц использования КОК могут возникать в 30 % случаев, и в 70 % случаев в течение первых трёх месяцев они регрессируют. На данный момент патогенез ММК на фоне гормональной контрацепции остаётся до конца не установленным, однако, есть связь с нерегулярностью приёма, курением, одновременным назначением других препаратов, а также использованием низкодозированных и микродозированных форм КОК [2].

Основной метаболизм препаратов КОК происходит в печени с участием системы цитохромов P-450, основным изоферментом которой является CYP3A. Известно, что в результате использования гормональной контрацепции происходит подавление активности системы P-450. Так, 17 этинилэстрадиол, входящий в состав большинства КОК, инактивирует изоферменты цитохромов P-450 в печени путём индукции разрушения гема или модификации апопротеина. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение влияния системы цитохромов P-450 на развитие межменструальных кровотечений на фоне приёма КОК, что позволит персонализировано подойти к выбору препарата с максимальной эффективностью, безопасностью и отсутствием побочных эффектов [3, 4].

Цель

Определение распространённости межменструальных кровотечений как осложнения комбинированной оральной контрацепции у женщин репродуктивного возраста с целью дальнейшего персонализированного подхода к выбору терапии.

Материалы и методы

В рамках исследования по выявлению побочных эффектов у женщин детородного возраста на фоне приёма комбинированных оральных контрацептивов (КОК) был проведён социологический опрос (анкетирование) 171 женщины.

Критерии включения: приём препаратов КОК с целью контрацепции.

Критерии исключения: беременность, гинекологические заболевания, сопровождающиеся межменструальными кровотечениями (эндометриоз, гиперпластические и воспалительные заболевания половых органов и др.), приём средств, влияющих на свертываемость крови, патология свёртывающей системы крови. Статистический анализ результатов исследования производили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Instat. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании участвовали 171 женщины в возрасте от 18 до 47 лет, средний возраст составил $23,4 \pm 4,1$ лет.

Контрольная группа включала в себя 119 (69,6 %) женщин, которые не принимали препараты КОК и не имели межменструальных кровотечений (ММК). Вторая группа состояла из 52 женщин (30,4 %), которые принимали различные препараты КОК и наблюдали нежелательные реакции на фоне приёма препарата.

На фоне приёма препаратов КОК женщины сталкивались в 46 % случаев с межменструальными кровотечениями, в 19,2 % – с увеличением массы тела, в 15,4 % – с различными астеновегетативными проявлениями (головной болью, слабостью, раздражительностью), в 7,7 % – с тошнотой, в 3,8 % – с акне.

Таким образом, в исследуемой группе принимающих КОК женщин у 24 в возрасте от 18 до 33 лет (средний возраст – $23,5 \pm 3,2$ лет) наблюдались межменструальные кровотечения, что составляет 46 % от общего количества, принимающих КОК. При этом средний возраст начала приёма препарата составил $20,9 \pm 3,9$ лет, а продолжительность – от 2 месяцев до 7 лет, медиана – 6 месяцев. Нерегулярный приём был отмечен в 20,5 % случаев.

У остальных 28 женщин в возрасте от 20 до 47 лет (средний возраст – $25,5 \pm 5,8$ лет) не наблюдалось межменструальных кровотечений, что составляет 54 % от общего количества, принимающих КОК. Средний возраст начала приёма составил $20,8 \pm 3,3$ лет, а продолжительность приёма препарата была в пределах от 0,5 месяцев до 8 лет, медиана которого 1,8 лет. Нерегулярный приём был отмечен в 21,4 % случаев.

Нами не было обнаружено статистически значимых различий между регулярностью приёма и наличием нежелательных реакций, а также между средними показателями, сравниваемыми в группе пациентов, которые принимали препараты КОК и имели ММК, и в группе, которые также принимали КОК, но не имели ММК.

Кроме того, учитывая значение хи-квадрата с поправкой Йейтса, можно подтвердить наличие статистически значимой взаимосвязи между приёмом пероральных контрацептивов и появлением межменструальных кровотечений (χ^2 $df = 72,7$; $p < 0,01$).

Заключение

В результате исследования мы определили распространённость нежелательных побочных реакций на фоне приёма КОК. При этом не было обнаружено достоверной связи с регулярностью приёма, что, по-видимому, связано с малочисленностью выборки. С целью понимания причин возникновения нежелательных реакций и достижения максимального контрацептивного действия без риска для здоровья женщины нам необходимо проведение фармакогенетического тестирования, что и будет следующим этапом данного исследования.

Литература

1. Black A., Francoeur D., Rowe T., Collins J., Miller D., Brown T. et al. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guidelines, No.329-part 4. J Obstet Gynaecol Can, 2017, 39 (4): 229-268.
2. Hapangama D.K., Bulmer J.N. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond Engl), 2016, 12:3:13.4.
3. Nan Zhang, Jihong Shon, Myong-Jin Kim, Chongwoo Yu, Lei Zhang et al. Role of CYP3A in Oral Contraceptives Clearance Clin Transl Sci, 2017, 00:1–10
4. Krzysztof Jonderko, Piotr Ska ba, Magdalena Kami ska, Anna Kasicka-Jonderko, Ewa Galas, Aleksandra Bialy. Combined oral contraceptives affect liver mitochondrial activity. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 2013,18:5: 401–409.

Аддиктивный потенциал и нейротоксикологический профиль кофеина и кофеинсодержащих напитков

Попова А.К., Кобзаренко Е.Е., Леготкина А.Д.

ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения России, Пермь, Россия

Введение

В настоящее время кофеинсодержащие напитки получают всё большее распространение: оборот, связанный с кофе, занимает в статистике мировой торговли второе место. Особенно актуально употребление кофеинсодержащих напитков для студентов в периоды сессии, во время которых значительную нагрузку берёт на себя центральная нервная система.

Цель

Оценка влияния на центральную нервную систему кофеина и кофеинсодержащих напитков.

Материалы и методы

Исследование проведено на половозрелых белых крысах ($n = 20$, $m = 280,0 \pm 20$). Кофеин и кофеинсодержащий напиток вводились методом содержания животных в условиях использования раствора кофеина (1 мг/мл) и кофеинсодержащего напитка (0,3 мг/мл) в качестве единственного источника питья на протяжении 8 недель. Произведена оценка поведенческих реакций крыс в батарее тестов (открытое поле, экстраполяционное избавление, тёмная камера с отверстиями) и физиологических параметров (масса тела) [1] на 2-е сутки после отмены кофеина и кофеинсодержащих напитков. Кроме того, оценено наличие специфических признаков синдрома отмены.

Результаты

В группе животных, потреблявших кофеинсодержащий напиток, зарегистрировано достоверное уменьшение массы тела в отличие от группы, потреблявшей кофеин, и от контрольной группы. В тесте «Открытое поле» отмечено снижение горизонтальной активности (числа пересечённых квадратов) с одновременным увеличением эмоциональности (груминга и дефекации) в группе, получавшей кофеинсодержащий напиток. В тесте «экстраполяционное избавление» установлено достоверное превышение числа прыжков, и времени латентных периодов начала аверсивных реакций после посадки в установку и времени подныривания в группах, употреблявших кофеин и кофеинсодержащий напиток в сравнении с контрольной группой. Уменьшение числа выглядываний в тесте «Тёмная камера с отверстиями» зафиксировано также в обеих экспериментальных группах. Специфические рецессивные признаки синдрома отмены (встряхивание, стук зубами, диарея и птоз) отмечены в обеих группах, но больший процент животных с данными признаками наблюдался в группе, потреблявшей кофеинсодержащий напиток (40 против 20 % в группе кофеина).

Заключение

Кофеинсодержащий напиток в значительно большей степени оказывает нейротоксикологическое влияние на центральную нервную систему, снижая двигательную активность, увеличивая тревожность и эмоциональность. Кроме того, обладает большим аддиктивным потенциалом в сравнении с кофеином.

Литература

1. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование// Вестник ВОГиС, 2009, т. 13, № 3: 537.

Носительство аллеля Т генетического полиморфизма фолатного обмена *MTHFR* с.677С>Т – управляемый фактор риска и неблагоприятного прогноза шизофрении

Жуляева Т.В., Благоданова А.С., Сергеева А.В.

ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ Минздрава России,
Нижний Новгород, Россия

Введение

В ряде мета-анализов продемонстрировано, что нарушения обмена фолатов, в частности, носительство дефектного аллеля генетического полиморфизма фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (далее *MTHFR*) с.677С>Т среди больных шизофренией встречаются достоверно чаще, чем в общей популяции (Allen et al., 2008: N = 7 420; Gilbody et al., 2007: 2 762 пациентов и 3 363 субъектов контрольной группы; Yadav et al., 2016: 10 069 пациентов и 13 372 субъектов контрольной группы). Согласно мета-анализу Muntjewerff et al. (2006, 2 265 пациентов и 2 721 субъектов контрольной группы) риск шизофрении у носителей генотипа *MTHFR*677ТТ на 36 % выше по сравнению с носителями дикого генотипа *MTHFR*677СС. Имеются данные о неравномерном географическом распределении генотипов полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т. В России аналогичных исследований не проводилось, несмотря на высокую распространённость дефицита фолатов среди населения (до 40 %), что обуславливает высокую актуальность исследования.

Цель

Целью данной работы было изучение ассоциации генетического полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т с шизофренией у госпитализированных пациентов в популяции Европейской России в сравнении с контрольной группой здоровых доноров крови. Также были изучены отдельные особенности шизофрении у пациентов с / без носительства аллеля Т полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т.

Материал и методы

500 пациентов с диагнозом шизофрения и 499 здоровых доноров крови обследованы на носительство аллелей полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т методом ПЦР-анализа венозной крови (в возрасте от 18 до 65 лет, европеоидной расы, проживающие на территории Нижегородской области). Проведён сравнительный анализ особенностей клиники и течения заболевания у носителей аллеля Т (n = 77) и генотипа *MTHFR* с.677СС (n = 73) (по данным из амбулаторных карт). Часть пациентов обследована с помощью психодиагностических шкал: PANSS (n = 52), SANS (n = 64), личностного и социального функционирования (PSP, n = 76), Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS, n = 62) и прошли тестирование с помощью батареи когнитивных тестов (n = 66). 118 пациентов обследованы на наличие синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ).

Результаты

Носительство аллеля Т генетического полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т у больных шизофренией встречается достоверно чаще, чем у здоровых доноров: 255/500 против 219/499 ($p = 0,0287$, $\chi^2 = 4,79$; OR = 1,33, 95 % CI [1,037; 1,707]), независимо от пола и возраста. Носительство аллеля Т у пациентов, госпитализированных в зимне-весенний период, встречается достоверно чаще, чем у пациентов, госпитализированных в летне-осенний период (56 %, 150/270 против 46 %, 103/223 соответственно, $p = 0,0476$, $\chi^2 = 3,92$ с поправкой Йетса на непрерывность). Пациенты с носительством аллеля Т в отличие от пациентов с нормальным генотипом СС имели достоверно более высокие суммарные баллы по шкалам негативных синдромов (31,4 против 24,4 баллов, $p = 0,035$) и общей психопатологии PANSS (57,0 против 46,0 баллов, $p = 0,0039$), SANS (88,75 против 73,3 баллов, $p = 0,042$), большую сумму баллов когнитивного кластера (28,7 против 22,2 баллов, $p = 0,014$).

и кататонических симптомов PANSS (26,0 против 20,3 баллов, $p = 0,013$), меньший уровень личностного и социального функционирования по шкале PSP (37,2 баллов против 45,5, $p = 0,048$). Различия не связаны с полом и возрастом пациентов, длительностью течения заболевания, выраженностью депрессии (6,9 против 6,3 баллов по CDSS, $p = 0,62$). Когнитивные нарушения, выявленные с помощью батареи когнитивных тестов, более выражены у носителей полиморфизма, но не достоверно. Таких пациентов также отличает более частое начало заболевания по непрерывному типу: 59/76 против 41/68 случаев в группе сравнения ($\chi^2 = 4,3$, $p = 0,038$), более частое наличие в преморбиде психопатологических расстройств и неврологических синдромов, специфических для детского возраста: 30/65 против 18/66 ($\chi^2 = 4,25$, $p = 0,039$), большая вероятность наступления недееспособности при сопоставимом возрасте и длительности течения заболевания: 17/71 против 7/71 в группе сравнения ($\chi^2 = 4,06$, $p = 0,0439$). СВДСТ чаще выявлялся у пациентов с носительством Т-аллеля (42/60 против 24/58; $\chi^2 = 9,8$, $p = 0,0017$).

Заключение

Таким образом, носительство аллеля Т полиморфизма *MTHFR c.677C>T* у больных шизофренией в российской популяции выявляется чаще, чем у здоровых доноров и ассоциировано с сезоном обострения заболевания, является предиктором развития ряда неблагоприятных характеристик заболевания; при носительстве аллеля Т чаще выявляется СВДСТ, а в детстве – психопатологические и неврологические синдромы, что может служить маркером нарушений обмена фолатов при первом психотическом эпизоде. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода при изучении шизофрении и внедрении результатов исследований в клиническую практику.

Литература

1. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P.A., Kavvoura F.K., Khoury M.J., Tanzi R.E., Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat. Genet.*, 2008, 40 (7): 827–834.
2. Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 2007, 165 (1): 1–13.
3. Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol. Psychiatry*, 2006, 11 (2): 143–149.
4. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.*, 2016, 20: 41–51.

Определение частот мутаций в гене муковисцидоза, обуславливающих восстановление функции повреждённого белка антибиотиками аминогликозидного ряда

Зобкова Г.Ю.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Введение

Муковисцидоз – одно из наиболее частых аутосомно-рецессивных заболеваний с полиорганным поражением, характеризующееся нарушениями в гене CFTR, кодирующем одноимённый белок – трансмембранный регулятор муковисцидоза. Он находится в выводных протоках желез внешней секреции и отвечает за транспорт электролитов. При нарушениях структуры белка увеличивается вязкость секрета и развивается благоприятная среда для роста и размножения патогенной микрофлоры. Поэтому при лечении больных муковисцидозом антибиотики являются незаменимым компонентом терапии. Однако, было установлено, что антибиотики амингликозидного ряда, в частности гентамицин, выполняют не только свою непосредственную роль в борьбе с инфекцией, но и могут частично восстанавливать функцию повреждённого белка при мутациях 1 класса (нонсенс-мутации) в особенности при мутации W1282X [1]. Как выяснилось в ряде исследований, эффект гентамицина связан с частичной супрессией стоп-кодонов. В настоящее время в большинстве случаев, диагноз муковисцидоз выставляется по результатам неонатального скрининга на муковисцидоз, который включает 4 этапа: выявление иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенном пятне крови, повторный ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику, при этом только первые 3 пункта являются обязательными [2]. Таким образом, ДНК диагностика проводится не всем детям.

Цель

Определить частоты пациентов, потенциально отвечающих на терапию гентамицином как препаратом, помогающим восстанавливать функцию повреждённого белка.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 202 ребенка с клиническим диагнозом муковисцидоз и наблюдавшиеся в ФГБУ «РДКБ» Минздрава России в 2015–2017 гг. Для диагностики была использована периферическая кровь. Полученные образцы ДНК сразу использовали для генотипирования или хранили при –20 °С. Молекулярно-генетический анализ включал в себя определение 24 наиболее значимых на территории РФ мутаций ассоциированных с муковисцидозом: F508del, L138ins, G542X, E92K, W1282X, R117H, N1303K, 604insA, 2143delT, 621 + 1G>T, 2184insA, S1196X, 3849 + 10kbC>T, 3821delT, dele 2,3 (21kb), 3667insTCAA, R334W, 1677delTA, 394delTT, 2183AA>G, R553X, 2789+5G>A, K598ins, 3944delGT [3].

Результаты

В результате генотипирования было выявлено 342 патогенные аллели, 6 из которых были ассоциированы с мутацией W1282X, у пяти пациентов соответственно. У двух пациентов из них была найдена лишь одна мутация. Генотипы пациентов с W1282X были распределены следующим образом: W1282X/? (вторая мутация не найдена), W1282X/? (вторая мутация не найдена), W1282X/F508del? W1282X/W1282X, W1282X/1677delTA.

Заключение

Таким образом, у пяти пациентов из 202 (2,5 %) терапия гентамицином может улучшить клиническое проявление заболевания. Однако следует помнить о побочных эффектах препарата и применять его с осто-

рожностью. Генотипирование пациентов с муковисцидозом может не только помочь в установлении диагноза и проведении пренатальной диагностики при дальнейшем деторождении, но может повлиять на выбор тактики при лечении пациента.

Литература

1. *Linde L., Boelz S., Nissim-Rafinia M., Oren Y.S., Wilschanski M., Yaacov Y. et al.* Nonsense-mediated mRNA decay affects nonsense transcript levels and governs response of cystic fibrosis patients to gentamicin. *J. Clin. Invest.* 2007, 117: 683–692.
2. *Баранова А.А.* Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом). 2015, 54 с.
3. *Петрова Н.В.* Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях [диссертация]. Москва; 2009, 141 с.

Влияние полиморфизма генов семейства глутатион-трансфераз на тяжесть клинических проявлений муковисцидоза

**Новоселова О.Г.^{1,2}, Петрова Н.В.¹, Кондратьева Е.И.¹, Красовский С.А.³,
Воронкова А.Ю.¹, Зинченко Р.А.^{1,4}**

¹ – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

² – ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова», Москва, Россия

³ – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

⁴ – ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена *CFTR*. В основе патогенеза МВ лежит изменение свойств секрета, продуцируемого экзокринными железами. В респираторном тракте, продукция густой слизи приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта и хроническому течению бактериального инфекционного процесса. К доминирующим возбудителям относят *S.aureus*, *P.aeruginosa*, представителей неферментирующих микроорганизмов, MRSA, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp. Распространённость полипозного риносинусита среди пациентов с МВ зависит от возраста, заболеваемость достигает максимума у подростков и составляет 6–48 % [1]. Причины формирования полипов, как и в популяции в целом, до конца не ясны, основным фактором считают хронический воспалительный процесс. Тяжесть клинических проявлений МВ обусловлена действием большого числа факторов: типом мутаций гена *CFTR*, влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды, в том числе положительный и отрицательный эффект от терапии. Гены семейства глутатионтрансфераз играют ключевую роль в детоксикации ксенобиотиков, показаны различные влияния ферментов этой группы на течение инфекционного процесса [2].

Цель

Изучить влияние полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* и *GCLC* на тяжесть клинических проявлений МВ.

Материалы и методы

В исследование вошли 186 пациентов с МВ. Соотношение по полу 1,00 ж: 1,04 м (91 ж : 94 м). Возраст от 5 мес. до 40 лет (средний возраст – 10,2; Std 8,3). Все обследованные проживают на территории Европейской части РФ, 72,0 % – в московском регионе. Дизайн исследования – «случай-контроль», группы сравнения формировались в зависимости от критериев включения. Сравнивали величины ОФВ1 (% от должного) и перцентильных показателей нутритивного статуса; флору респираторного тракта, частоту бронхолегочных обострений; наличие/отсутствие цирроза печени, сахарного диабета и полипов придаточных пазух носа (ППН). В тех случаях, когда размер групп позволял, учитывался возраст пациентов и тип мутации в гене *CFTR* (мягкие/тяжёлые мутации). Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови стандартным методом. Изучение делеционного полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1*, полиморфизма генов *GSTP1* (с.313A>G); *GCLC* (тринуклеотидные повторы GAG) проводили методом ПЦР и последующего ПДРФ анализа (*GSTP1*). Для оценки соответствия распределения генотипов ДНК-маркеров ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга (РХВ) использовали критерий χ^2 Пирсона, для сравнения распределений частот аллелей и генотипов в разных выборках больных – точный критерий Фишера.

Результаты

Достоверно более низкая частота генотипа *GSTM1*D/D* выявлена в группе детей с мягкими мутациями в гене *CFTR*, получающих внутривенную антибактериальную терапию 2 и более раз в год (8 детей), в сравнении с детьми с мягкими мутациями в гене *CFTR* с низкой частотой бронхолегочных обострений (18 детей), получающих не более 1 курса внутривенной антибактериальной терапии в год (12,5 % и 61,1 %; $p = 0,028$,

OR = 0,0909 (95 % CI 0,009113 0,9069)). В группе детей до 10 лет с хроническим носительством патогенной флоры респираторного тракта (10 детей) выявлено достоверное снижение частоты гомозиготного генотипа 7/7 гена *GCLC* в сравнении с группой детей того же возраста с носительством непатогенной флоры (94 ребенка) (0,0 % и 40,4 %; $p = 0,008$, OR = 0,06988 (95 % CI 0,003474 1,2201)). При сравнении пациентов с МВ страдающих полипозом ППН (24 чел.) и без полипов (124 чел.) выявлено, что частота генотипа *GSTT1**D*/D* значимо ниже в группе пациентов с полипами (4,2 % против 22,6 %; $p = 0,0469$, OR = 0,1491 (95 % CI 0,01926 1,154)). Также отмечена более низкая частота генотипа 7/7 гена *GCLC* как в общей группе пациентов с МВ (взрослые и дети), страдающих полипозом ППН (22 чел.), так и в группе детей с полипами ППН (19 дет), в сравнении с пациентами без полипов, как общей (119 чел.) (13,6 % и 42,9 %; $p = 0,0091$, OR = 0,2105 (95 % CI 0,05907 0,7504)), так и детской (110) групп (15,5 % и 41,8 %; $p = 0,0398$, OR = 0,2609 (95 % CI 0,07179 0,9480)), соответственно. Генотипы *GSTT1**D*/D*, *GSTM1**D*/D* и *GCLC**7*/7* можно рассматривать как генотипы пониженного риска развития бронхолегочных обострений и хронического полипозного риносинусита, колонизации слизистой респираторного тракта патогенной флорой. Не выявлено взаимосвязи изученных полиморфных вариантов с изменением функции внешнего дыхания и нутритивного статуса, риском развития цирроза печени и сахарного диабета у пациентов с МВ.

Заключение

Полиморфизмы *GSTM1 DD* и *GSTT1 DD* приводят к синтезу функционально неактивного фермента, что обуславливает низкую скоростью инактивации лекарственных препаратов, и вероятно большую эффективность антибактериальной терапии. Это обстоятельство может объяснить, как снижение частоты бронхолегочных осложнений у детей с мягкими мутациями гена *CFTR*, так и низкий риск формирования полипов ППН в общей группе больных, за счёт эффективной эрадикации патогенной флоры и недопущения формирования хронического воспалительного процесса. Полиморфный вариант 7 (по сравнению с вариантами 8 и 9) гена *GCLC* ассоциирован с минимальным уровнем синтеза глутатиона [3]. Глутатион играет критическую роль в механизме клеточной детоксикации, защиты клеток от окислительного стресса и реактивных видов кислорода, апоптозе лимфоидных клеток [4], и репрограммировании Т-клеточной активации и пролиферации в процессе воспаления [5]. Данное явление требует дальнейшего изучения для понимания глубинных причин.

Работа выполнена при финансировании по теме «Совершенствование программ диагностики, лечения и медико социальной адаптации больных муковисцидозом (2012–2019 гг.)» и частичном финансировании гранта РФФИ – Беларусь «Изучение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков для оптимизации алгоритма подбора противомикробной химиотерапии при муковисцидозе» №16-54-00196 и при частичной финансовой поддержке РНФ (17-15-01051).

Литература

1. Steinke J.W., Payne S.C., Chen P.G., Negri J., Stelow E.B., Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2012, 121 (9): 579–86.
2. Malaria: New Insights for the Healthcare Professional: 2011 Edition; ScholarlyEditionsTM eBook: 12–28.
3. McKone E.F., Shao J., Frangolias D.D., Keener C.L., Shephard C.A., Farin F.M. et al. Variants in the glutamate-cysteine-ligase gene are associated with cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174 (4): 415–9.
4. Franco R., Panayiotidis M.I., Cidrowski J.A. Glutathione depletion is necessary for apoptosis in lymphoid cells independent of reactive oxygen species formation. *J Biol Chem*, 2007, 282 (42): 3045–65.
5. Klein Geltink R.I., O'Sullivan D., Pearce E.L. Caught in the cROSSfire: GSH Controls T Cell Metabolic Reprogramming. *Immunity*, 2017, 46 (4): 525–527.

Связь однонуклеотидных полиморфизмов гена UCP1 с кардиометаболическими заболеваниями

Праведникова А.Э.^{1,2}, Керчев В.В.², Ларина С.Н.², Шидловский Ю.В.^{1,2}

¹ – ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Введение

Сердечно-сосудистые (ССЗ) являются основной причиной смертности и инвалидности во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый год от ССЗ умирает 17,5 миллиона человек. Также в мире отмечается рост заболеваний сахарным диабетом: за последние 25 лет число людей с данной патологией возросло в 4 раза. К 2030 году число людей, страдающих ССЗ, достигнет 23 миллионов, а диабет будет занимать седьмое место среди причин смертности. Наиболее высокие показатели смертности от ССЗ людей, не достигших 70 лет, отмечены в Европе, в том числе и в России. Это определяет высокую социальную значимость данных заболеваний и необходимость осуществлять поиск генетических маркеров, характерных для разных популяций, для разработки новых подходов к лечению и ранней диагностике кардиометаболических заболеваний. К факторам риска возникновения ССЗ, связанных с кардиометаболическим синдромом, можно отнести довольно широкий спектр патологий, но стоит отметить, что наиболее распространённым отклонением у людей с нарушениями метаболизма является избыточная масса тела. В исследованиях показано, что условия внешней среды и привычки питания не единственные факторы, играющие роль в развитии ожирения. В последние годы всё чаще уделяют внимание генетической предрасположенности к избыточной массе тела. Одним из объектов исследований в данной области является ген белка термогенина или UCP1 (uncoupling protein 1). Данный белок локализован на внутренней мембране митохондрий, он участвует в разобщении окислительного фосфорилирования, что приводит к высвобождению энергии в виде тепла без синтеза АТФ. Ген UCP1 в человеческом организме наиболее активно экспрессируется в клетках бурой жировой ткани и определяет её функциональную активность [1]. Бурая жировая ткань является важнейшим метаболическим органом, снижение её активности может приводить к увеличению массы тела [2], что значительно повышает риск развития ССЗ и СДII. Существуют данные о нарушении функционирования бурой жировой ткани у носителей однонуклеотидных мутаций (SNPs) в гене UCP1, а также обнаружена связь данных полиморфизмов с кардиометаболическими заболеваниями [3, 4].

Цель

Изучение ассоциации генетических полиморфизмов G + 1068A (rs45539933), A-112C (rs10011540), A-3826G (rs1800592) и A-1766G (rs3811791) гена UCP1 с кардиометаболическими заболеваниями в российской популяции.

Материалы и методы

К настоящему моменту собраны образцы венозной крови и получены препараты геномной ДНК 250 пациентов, страдающих кардиометаболическими заболеваниями, и 200 здоровых людей, включённых в контрольную группу. Проведено генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам G+1068A и A-1766G гена UCP1 методом ПЦР в режиме реального времени с использованием флуоресцентно меченых зондов TaqMan. Исследована частота встречаемости данных полиморфных генотипов и аллелей у людей с кардиометаболическими патологиями и в группе контроля. В настоящее время продолжается детекция полиморфизмов A-3826G и A-112C.

Результаты

В группе пациентов, страдающих кардиометаболическими заболеваниями, частота встречаемости аллеля A полиморфного варианта G + 1068A составила $8,4 \pm 1,2$ %, тогда как в группе контроля частота данного аллеля была меньше – $6,8 \pm 1,3$ %. Доля больных с генотипом GA составила $15,2 \pm 2,3$ %, а доля здоровых с тем же генотипом – $11,5 \pm 2,3$ %. Аллель G полиморфизма A-1766G встречался очень редко как в контрольной группе, так и в группе с кардиометаболическими заболеваниями.

Заключение

С учётом предварительности результатов, не исключена ассоциация между аллелем А полиморфного варианта G + 1068A и развитием кардиометаболических заболеваний в российской популяции. Генотипирование показало, что частота встречаемости аллеля G полиморфизма A-1766G довольно низкая у русского населения. Окончательные выводы о распространённости генотипов в исследуемой нами популяции можно будет сделать после окончания генотипирования всей выборки. Также необходимо завершить генотипирование по полиморфным вариантам A-3826G и A-112C гена UCP1 для выявления возможной корреляции с ССЗ и метаболическими отклонениями. Дальнейшее изучение популяционных особенностей полиморфизмов UCP1, участвующих в развитии заболеваний, будет способствовать развитию персонализированной терапии для определённых этнических групп населения, в частности для жителей России.

Литература

1. *Herskind, A.M., McGue M., Srensen T.I., Haryald B.* Sex and age specific assessment of genetic and environmental influences on body mass index in twins. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.*, 1996, 20 (2): 106 –113.
2. *Urhammer S.r.A., Fridberg M., Srensen T.I., Echwald S.M., Andersen T., Tybjaerg-Hansen A. et al.* Studies of genetic variability of the uncoupling protein 1 gene in Caucasian subjects with juvenile-onset obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82 (12): 4069–4074.
3. *Brondani L.D.A., Assmann T.S., Duarte G.C., Gross J.L., Canani L.H., Crispim D. et al.* The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 2012, 56 (4): 215–225.
4. *Oppert J.M., Vohl M.C., Chagnon M., Dionne F.T., Cassard-Doulcier A.M., Ricquier D. et al.* DNA Polymorphism in the Uncoupling Protein (UCP) Gene and Human-Body Fat. *International Journal of Obesity*, 1994, 18 (8): 526–531.

Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклео-протеину В1 (РА33) – потенциальный биомаркер в персонализированном лечении ревматоидного артрита

Волкова М.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующиеся прогрессирующим эрозивным артритом и поражением внутренних органов. У большинства пациентов с РА обнаруживаются аутоантитела, которые имеют важное диагностическое и патогенетическое значение и могут использоваться в качестве биомаркеров в персонализированном лечении РА. В качестве антигенных мишеней для аутоантител при РА недавно были идентифицированы гетерогенные нуклеарные рибонуклеопротеины (hnRNPs). Аутоантитела к РНП В1, В2 и гетерогенному комплексу А2/В являются наиболее изученными и обозначаются как «антиген РА33». При формировании аутоиммунного ответа происходит потеря толерантности и выработка аутоантител к комплексу РА33 (анти-РА33), состоящему из hnRNP А2 и его альтернативных сплайсированных вариантов В1 и В2. Клиническое значение анти-РА33 при РА продолжает изучаться, поэтому вопрос как о диагностической и патогенетической значимости этих аутоантител у пациентов с РА остаётся открытым.

Цель

Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости анти-РА33 у пациентов с РА и сопоставление данных с клиническими проявлениями и иммунологическими показателями заболевания для дальнейшей стратификации пациентов с РА и выработки персонализированных подходов для лечения заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 146 пациентов с РА. Диагноз верифицирован согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. Аутоантитела к РНП В1 IgG оценивали в образцах сыворотки крови пациентов методом иммуно-ферментного анализа (ИФА; Medipan AG, Германия). В качестве антигена использовался рекомбинантный человеческий антиген РНП В1, который был синтезирован в системе продукции белка *E. coli*. Согласно рекомендациям фирмы – производителя верхняя граница нормы (ВГН) соответствует 20 ед/мл. РФ, АЦЦП, и антитела к мутилированному виментину (анти-MCV) оценивали методом ИФА согласно инструкциям производителя тест-систем фирмы Euroimmun AG (Германия). Результаты выражались в относительных единицах (ед/мл). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) и Medcalc 12.5.0.0 (США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В нашей когорте пациентов с РА частота встречаемости РФ IgM составила 96,02 %, АЦЦП – 81,75 %, анти-MCV – 69,88 % пациентов, анти-РА33 – 35,97 % пациентов. Для дальнейшего анализа клинического значения анти-РА33 пациенты были разделены на 2 группы: позитивные по анти-РА33 и негативные по анти-РА33.

По основным характеристикам, таким как возраст, пол, длительность болезни, а также по показателям активности заболевания (уровень СРБ, индексы DAS28, SDAI, CDAI) позитивные и негативные по анти-РА33 пациенты не различались $p > 0,05$. В отличие от данных, полученных *Маслянским А.С. и соавторами* [1] корреляционных взаимосвязей между уровнями анти-РА33 и показателями активности заболевания, а также

длительности болезни установлено не было. В то же время определена более высокая частота встречаемости системных проявлений РА у серонегативных по анти-РА33 пациентов. Следует полагать, что анти-РА33 может расцениваться в качестве биомаркера более благоприятного течения РА.

При анализе частоты встречаемости АЦЦП, РФ IgM, анти-МЦВ и анти-РА33 аутоантител, не выявлено различий между группами серопозитивного и серонегативного по анти-РА33 РА. Корреляционных взаимосвязей между уровнями исследованных аутоантител не установлено.

Учитывая сведения о том, что присутствие анти-РА33 ассоциируется с длительностью заболевания [1], уровни и частоты встречаемости анти-РА33, а также АЦЦП, РФ IgM и анти-МЦВ были проанализированы у исследуемых пациентов в зависимости от длительности заболевания. Пациентов разделили на две группы: пациентов с ранним РА (длительность заболевания 12 и менее месяцев) и пациентов с развёрнутым РА (более 12 месяцев). В результате анализа было установлено, что частота встречаемости анти-МЦВ значительно выше при развернутой стадии РА, а показатели частоты встречаемости АЦЦП и РФ не отличается в ранней и развернутой стадии РА. Частота встречаемости анти-РА33 при раннем РА значимо выше по сравнению с развернутой стадией РА (табл. 1). В исследуемых группах также различаются и уровни аутоантител, однако значимые различия установлены только для анти-МЦВ и анти-РА33 (табл. 2).

Таблица 1

Частота встречаемости АЦЦП, РФ IgM, анти-МЦВ и анти-РА33 в зависимости от длительности РА

Показатель	Ранний РА, n = 29	Развернутый РА, n = 117	Значимость различий
АЦЦП, % положительных случаев	71,43	79,63	$p > 0,05$
РФ IgM, % положительных случаев	96,30	95,58	$p > 0,05$
Анти-МЦВ, % положительных случаев	51,85	76,99	$p < 0,01$
Анти-РА33, % положительных случаев	58,62	34,19	$p < 0,05$

Таблица 2

Уровни аутоантител в зависимости от длительности РА

Показатель	Ранний РА, n = 29	Развернутый РА, n = 117	Значимость различий
АЦЦП, ед/мл*	57,28; 0,002–160,26	129,94; 93,23–151,25	$p = 0,24$
РФ IgM, ед/мл*	462,83; 146,05–462,83	462,83; 448,37–462,83	$p = 0,31$
Анти-МЦВ, ед/мл*	21,57; 12,10–27,42	33,10; 27,58–37,71	$p = 0,0054$
Анти-РА33, ед/мл*	24,01; 4,25–25,23	12,11; 5,81–16,13	$p = 0,09$

* Результаты представлены как Медиана; 95 % ДИ для медианы.

Заключение

Таким образом, анти-РА33 является новым перспективным, независимым от других биомаркером РА, который имеет собственный потенциал. Перспективным представляется дальнейшее исследование анти-РА33 в качестве диагностического биомаркера ранних стадий РА. Также следует учитывать возможную патогенетическую значимость анти-РА33 в качестве биомаркера более благоприятно течения РА, принимая во внимание установленные ассоциации с клиническим фенотипом заболевания. В поддержку этой гипотезы говорит и отрицательная корреляция между позитивностью по анти-РА33 и эрозивным статусом [2]. Для уточнения диагностической и патогенетической значимости анти-РА33 требуется проведение дальнейших исследований с большим объёмом выборки, сопоставление иммунологических данных с генетическими факторами, результатами других лабораторных и инструментальных исследований, клиническими проявлениями заболевания. Полученные данные позволят более досконально изучить патогенез РА и будут способствовать поиску новых возможностей в персонализированной терапии РА.

Литература

1. Maslyanskiy A.L., Olinek P.A., Lapin S.V., Schierack P., Hentschel C., Cuccato J. et al. Anti-hnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in russian patients with rheumatoid arthritis and systemic MS. J Immunol, 2014, Article ID 51659.
2. Ball E.M., Tan A.L., Fukuba E., McGonagle D., Grey A., Steiner G. et al. A study of erosive phenotypes in lupus arthritis using magnetic resonance imaging and anti-citrullinated protein antibody, anti-RA33 and RF autoantibody status. 2014, 53 (10): 1835–43.

Сравнение частоты встречаемости однонуклеотидного варианта *CYP3A5*3* в этнических группах русских и нанайцев

Грабуздов А.М.¹, Шувев Г.Н.², Сулейманов С.Ш.³, Рыжикова К.А.², Сычёв Д.А.²

¹ – ФГАОУ ВО ПМГМУ им И.М. Сеченова, Москва, Россия

² – ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия

³ – Российско-японский медицинский центр «САИКО», Хабаровск, Россия

Введение

Эффективность и безопасность медикаментозного лечения зависит от особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и метаболизма используемых препаратов. Важную роль в метаболизме лекарственных веществ играют ферменты группы цитохрома P450. Эти ферменты различны по своей структуре и благодаря этому метаболизируют большую часть ксенобиотиков. Например, ген *CYP3A5* участвует в метаболизме иммуносупрессивных препаратов, антиретровирусных средств, антигипертензивных средств из группы блокаторов кальциевых каналов. Однако имеются данные о разной эффективности и безопасности иммуносупрессивных препаратов в аналогичных группах пациентов. Это явление может быть вызвано присутствием в популяции различных вариантов последовательности нуклеотидов в гене цитохрома. Так, известно, что у носителей однонуклеотидного варианта *CYP3A5*3* (A6986G, rs776746) скорость работы цитохрома снижена. В группе пациентов-носителей генотипа GG, концентрация такролимуса была достоверно выше, чем у носителей других вариантов генотипов [1]. У пациентов с генотипом GG могут более выражено проявиться эффекты гепатотоксичности такролимуса [2]. Кроме того, известны межэтнические различия в частоте этого полиморфизма. Некоторые исследователи полагают, что частота встречаемости *CYP3A5*3* напрямую зависит от удалённости региона от экватора. Так, в африканской популяции данный полиморфизм встречается наиболее редко (0,06 в Нигерии), а в европейской (0,96 во Франции) и восточноазиатской популяциях (0,95 в Китае) наиболее часто [3]. В связи с этим представляет большой интерес изучение частоты данного полиморфизма в разных этнических группах России.

Цель

Изучить частоту встречаемости однонуклеотидного варианта *CYP3A5*3* (A6986G, rs776746) в этнической группе нанайцев, сравнить с литературными данными по встречаемости этого варианта в этнической группе русских.

Материалы и методы

Исследуемая популяция. В исследование были включены 70 здоровых добровольцев из этнической группы нанайцев, средний возраст 43,5 лет (от 22 до 70 лет). Все добровольцы были проинформированы о целях и методах исследования, дали своё добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор генетического материала.

Критерии включения: принадлежность добровольцев к этнической группе нанайцев, что определялось путём самоидентификации добровольцев и их родителей [4].

Критерии невключения: в исследование не включали близких родственников (братьев, сестёр, родителей) и потомков разноэтнических браков.

Генотипирование. Для определения полиморфизмов у добровольцев забрали 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА, забор крови осуществляли на базе амбулатории краевого ГБУ здравоохранения «Троицкая ЦРБ» МЗ Хабаровского края, с. Найхин. Образцы в замороженном состоянии доставлены в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, где проводили выделение ДНК из лейкоцитов крови с использованием набора Научно-производственной фирмы «Синтол». Выделенную ДНК изучали на носительство однонуклеотидного варианта (SNV) *CYP3A5*3* (A6986G, rs776746) методом Real-Time PCR с помощью набора Научно-производственной фирмы «Синтол» производства России, Москва, на амплификаторе RealTime CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Программа включала предварительную денатурацию

при 95 °С в течение 3 мин, затем 40 циклов: денатурация при 95 °С в течение 15 секунд, отжиг при 63 °С в течение 40 минут.

Популяция сравнения. В качестве группы сравнения выбрали популяцию русских, поскольку это самая крупная этническая группа в России. Набор популяции проводили по литературным данным с использованием поисковой системы NCBI Pubmed.

Статистический анализ. Был проведён тест Харди–Вайнберга для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах. Точный тест Фишера использовали для оценки различий частот встречаемости различных аллелей между нанайской и русской этническими группами. Статистические данные обрабатывались в программе INSTAT.

Результаты

По данным исследования [5] были обследованы 229 здоровых добровольцев из этнической группы русских. Генотип AA по *CYP3A5*3* обнаружен не был, AG встречался у 11 % ($n = 25$), GG у 89 % ($n = 204$) обследованных, частота A аллели составила 0,05, частота G аллели 0,95. Хи-квадрат по Харди–Вайнбергу составил 0,76, $p = 0,6837$.

У 70 здоровых добровольцев из нанайской этнической группы определили частоту *CYP3A5*3*. Генотип AA встречался в 2,9 % ($n = 2$) случаев, AG – в 11,4 % ($n = 8$) случаев, GG в 85,7 % ($n = 60$) случаев. Частота A аллели составила 0,09, G аллели 0,91. Хи квадрат по Харди–Вайнбергу составил 5,13, $p = 0,0799$.

Частота носительства G аллели по *CYP3A5*3* (A6986G), статистически не различалась в группах русских и нанайцев OR = 0,62, 95 % CI [0,30–1,26], $p = 0,23$.

Заключение

В данном исследовании была определена частота встречаемости однонуклеотидного варианта *CYP3A5*3* (A6986G, rs776746) в этнической группе нанайцев, распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга. Также мы сравнили частоту этого SNV с русской популяцией по данным литературы. Мы не нашли статистически значимых различий в частоте *CYP3A5*3* (A6986G) между группами, однако наше внимание привлекла высокая распространённость «медленных» метаболизаторов в обеих этнических группах (частота G аллели была 0,95 у русских и 0,91 в нанайской этнической группе). Более высокая концентрация цитостатиков у носителей генотипа GG может приводить к развитию гепатотоксичности [1]. Фармакогенетические исследования в этой области могут способствовать персонализации режимов дозирования для пациентов, принимающих препараты-субстраты *CYP3A5*. Кроме того, полученные результаты могут помочь в принятии решений о внедрении фармакогенетического тестирования в клиническую практику на территории Российской Федерации.

Литература

1. Xue F., Han L., Chen Y., Xi Z., Li Q., Xu N. et al. CYP3A5 genotypes affect tacrolimus pharmacokinetics and infectious complications in Chinese pediatric liver transplant patients, 2014 Mar, 18 (2): 166–76.
2. Thompson E.E., Kuttab-Boulos H., Witonsky D., Yang L., Roe B.A., Di Rienzo A. CYP3A Variation and the Evolution of Salt-Sensitivity Variants. Am J Hum Genet, 2004 Dec, 75 (6): 1059–1069.
3. Yasmina A., Deneer V.H., Maitland-van der Zee A.H. et al. Application of routine electronic health record databases for pharmacogenetic research. J Intern Med, 2014, 275 (6): 590–604.
4. Hua Tang, Tom Quertermous, Beatriz Rodriguez et al. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. Am. J. Hum. Genet, 2005, 76: 268–275.

Сравнение частоты однонуклеотидного варианта CYP3A5*3 в этнических группах русских и бурятов

**Перевозчиков К.А.¹, Китаева Е.Ю.², Шпрах В.В.², Шувев Г.Н.³, Мирзаев К.Б.³,
Рыжикова К.А.³, Сычёв Д.А.³**

¹ – ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² – ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Иркутск, Россия

³ – ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия

Введение

На сегодняшний день возможность спрогнозировать, как будет метаболизироваться препарат, назначенный пациенту при лечении, является одним из важных вопросов персонализированной медицины. Как будет вести себя вещество в организме, зависит от особенностей всасывания, распределения, выведения и конечно, метаболизма. По данным литературы большее значение в метаболизме ксенобиотиков имеют ферменты из группы цитохрома P450. Однако не все ферменты этой группы одинаково метаболизируют ксенобиотики, так CYP3A5 участвует в метаболизме таких групп лекарственных препаратов, как иммуносупрессоры, антиретровирусные препараты, блокаторы кальциевых каналов, и т. д. Но наиболее изучена его роль в метаболизме такролимуса, сиролимуса и циклоспорина.

Большое влияние на особенности работы цитохрома оказывают однонуклеотидные замены, которые ещё называют однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) или однонуклеотидные варианты (SNV). Например, существует вариант CYP3A5*3 (A6986G, rs776746) носительство которого замедляет работу фермента, удлиняя период полувыведения метаболизируемых препаратов.

В частности, у носителей однонуклеотидного варианта CYP3A5*3 (A6986G, rs776746) концентрация такролимуса, который пациенты принимали после трансплантации почки, в крови была выше у пациентов с генотипом GG на седьмой день терапии [1]. У пациентов с генотипом GG могут более выражено проявиться эффекты гепатотоксичности такролимуса [2].

Важно отметить, что в разных этнических группах распространённость полиморфизмов может различаться. Вариант CYP3A5*3 (A6986G, rs776746) в популяции белых европейцев встречается с частотой 0,82–0,95, в популяции афроамериканцев с частотой 0,33, у японцев – 0,85, китайцев – 0,65[3].

Цель

Изучить частоту встречаемости однонуклеотидного варианта CYP3A5*3 (A6986G, rs776746) в этнической группе бурятов и русских.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 250 здоровых добровольцев из числа представителей двух наиболее многочисленных этнических групп, проживающих на территории Иркутской области и Республики Бурятия: 136 русских (26 мужчин (19 %) и 110 женщин (81 %)) и 114 бурятов (34 мужчины (30 %) и 80 женщин (70 %)). Этническая принадлежность определялась путём самоидентификации добровольцев и их родителей, с анализом родословной до II поколения. Данный метод продемонстрировал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением микросателлитных маркёров этнической принадлежности на 99,86% [4]. Средний возраст исследуемых русских составил 42,1 года, бурятов – 42,8 года (от 18 до 74 лет). Все добровольцы были проинформированы о целях и методах исследования. От каждого участника было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, использование и хранение результатов, полученных в ходе фармакогенетического исследования. Полученные результаты распространённости изучаемого SNV в этнических группах русских и бурятов сравнивали друг с другом.

Был проведён тест Харди-Вайнберга для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах. Статистические данные обрабатывались в программе INSTAT.

Результаты

У 136 здоровых добровольцев из русской этнической группы генотип AA по *CYP3A5*3* (A6986G) встречался у двух (1,5 %) добровольцев, AG у 15 (11 %), GG у 119 (87,5 %) добровольцев. Частота A аллели составила 0,07, G аллели 0,93. Хи квадрат по Харди–Вайнбергу составил 1,5, $p = 0,46$.

В группе здоровых добровольцев-бурят ($n = 114$) генотип AA встречался у одного (0,9 %) добровольца, AG у 25 (21,9 %), GG встречался у 88 (77,2 %) человек. A аллель встречалась с частотой 0,12, G аллель 0,88. Хи квадрат по Харди–Вайнбергу составил 0,29, $p = 0,87$.

Частота носительства G аллели по *CYP3A5*3* (A6986G), статистически не различалась в группах русских и бурят OR = 0,56, 95 % CI [0,30–1,04], $p = 0,06$.

Заключение

В данном исследовании была определена частота встречаемости однонуклеотидного варианта *CYP3A5*3* (A6986G, rs776746) в этнических группах бурятов и русских. Распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайберга. Достоверных различий частоты *CYP3A5*3* между русскими и бурятами не выявлено. Высокая частота встречаемости G аллели (0,93 у русских и 0,88 у бурят), по-видимому не отличается от частоты в популяциях Европы и Азии, и существенно выше чем у афроамериканцев [3]. И говорит о большой распространённости «медленных» метаболитов по *CYP3A5*, что в свою очередь может приводить к осложнениям при терапии цитостатиками. Полученные результаты могут помочь в принятии решений о внедрении фармакогенетического тестирования в клиническую практику на территории Российской Федерации.

Литература

1. Lihui Qu, Yingying Lu, Meike Ying, Bingjue Li, Chunhua Weng, Zhoutao Xie et al. Tacrolimus dose requirement based on the CYP3A5 genotype in renal transplant patients *Oncotarget*, 2017 May 24, 8 (46): 81285–81294
2. Xue F., Han L., Chen Y., Xi Z., Li Q., Xu N. et al. CYP3A5 genotypes affect tacrolimus pharmacokinetics and infectious complications in Chinese pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2014 Mar, 18 (2): 166–76.
3. Jatinder Lamba, Joan M. Hebert, Erin G. Schuetz, Teri E. Klein and Russ B. Altman PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5 *Pharmacogenet Genomics*, 2012 Jul, 22 (7): 555–558.
4. Hua Tang, Tom Quertermous, Beatriz Rodriguez, Sharon L.R. Kardia, Xiaofeng Zhu, Andrew Brown et al. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Jul, 22 (7): 555–558.

Частота встречаемости аллельных вариантов гена *CYP2C19* среди русских и якутов из республики Саха (Якутия) с язвенной болезнью желудка

Темирбулатов И.И.^{1,2}, Иващенко Д.В.¹, Рудых З.А.³, Попова Н.В.³, Таюрская К.С.³, Чертовских Я.В.⁴, Сычёв Д.А.¹

¹ – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

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

³ – Центр персонализированной медицины Республиканской больницы № 3, Якутск, Россия

⁴ – Министерство здравоохранения Республики Саха, Якутия, Россия

Введение

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко используются как антисекреторные препараты для лечения кислотозависимых заболеваний, в т. ч. язвенной болезни желудка. Большинство ИПП инактивируются в печени цитохромами *CYP2C19* до неактивных метаболитов. Полиморфизмы гена *CYP2C19* могут влиять на скорость инактивации препарата, и, соответственно, на клинический ответ проводимой терапии препаратами ИПП.

Цель

Сравнить частоту встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP2C19**2 и *3 у русских и якутов с язвой желудка из республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

В исследование было включено 204 пациента, с гистологически подтверждённой язвой желудка, из республики Саха (Якутия) (русские-63, якуты-141). У каждого пациента было взято 10 мл венозной крови. Полиморфизмы *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 были определены методом полимеразой цепной реакции в реальном времени.

Результаты

В общей выборке ($n = 204$), *CYP2C19**1/*1 был определён у 122 пациентов (59,8 %), *CYP2C19* *1/*2 – 50 (24,5 %), *CYP2C19* *1/*3 – 24 (11,8 %) и *CYP2C19* *2/*3 у 8 пациентов (3,9 %).

Среди русских пациентов ($n = 63$) 37 (58,7 %) были носителями *CYP2C19**1/*1, 16 пациентов (25,4 %) – *1/*2, 9 человек (14,3 %) – *1/*3, и один (1,6 %) имел генотип *2/*3.

Среди якутов ($n = 141$) распространённость генотипов *CYP2C19* была следующей: *1/*1 – 85 (59,8 %), *1/*2 – 34 (24,1 %), *1/*3 – 15 (10,6 %), *2/*3 – 7 (5 %).

Мы не выявили существенных различий в частоте встречаемости полиморфизмов по полу ($p = 0,944$) и национальности ($p = 0,614$).

Заключение

Нами не выявлено значимых различий частоты встречаемости полиморфизмов *CYP2C19**2 и *3 между русскими и якутами, проживающими на территории Республики Саха (Якутия). Для окончательных выводов о наличии этнических особенностей при назначении ИПП требуется определить частоту встречаемости аллели *CYP2C19**17 среди данных народов.

Частота носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелу, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп

Федоринов Д.С.¹, Мирзаев К.Б.², Сычёв Д.А.², Максимова Н.Р.³,
Чертовских Я.В.⁴, Попова Я.В.⁴, Таюрская К.С.⁴, Рудых З.А.⁴

¹ – Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

² – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ – Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск, Россия

⁴ – Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова, Якутск, Россия

Введение

Вариабельность фармакологического ответа на клопидогрел обусловлена генетическим полиморфизмом изофермента *CYP2C19* цитохрома P450, участвующего в двухступенчатой печёночной трансформации препарата. Носительство медленных аллелей гена данного фермента – *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* – может стать причиной тромботических осложнений, а быстрой аллели – *CYP2C19*17* – геморрагических. Нужно учитывать, что частота распространения аллелей данного гена заметно отличается у различных рас и этнических групп. Так, например, население Республики Саха является довольно самобытным и генетически гетерогенным. Представители русской и якутской этнических групп относятся к разным расам, что не позволяет применить к ним существующие фармакогенетические рекомендации. Изменение генофонда популяции как следствие миграционных процессов в данном регионе также говорит в пользу актуальности подобного экстраполяционного исследования.

Цель

Целью нашего исследования являлось изучение распространённости аллелей гена *CYP2C19*, ассоциированных с риском резистентности к клопидогрелу и развитием тромботических осложнений на фоне стандартной терапии среди пациентов (русских и якутов), получающих терапию клопидогрелом по поводу острого коронарного синдрома (ОКС).

Материалы и методы

В исследование было включено 411 пациентов со средним возрастом $64 \pm 8,5$ лет, поступивших в ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3» г. Якутск с диагнозом Острый коронарный синдром (ОКС) и получавших клопидогрел в рекомендованных дозах (300 мг – начальная доза, 75 мг – поддерживающая). Из них: 143 (34,8 %) пациента – русские (84 (58,7 %) мужчины и 59 (41,3 %) женщин) и 268 (65,2 %) пациентов – якуты (153 (57,1 %) мужчины и 115 (42,9 %) женщин). Исследование проводилось в соответствии с Этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинская декларация) и было одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В обеих этнических группах соблюдалось равновесие Харди – Вайнберга по распределению аллелей и генотипов в популяции (*CYP2C19*2*: якуты – $\chi^2 = 0,7$, $p = 0,008$; русские – $\chi^2 = 5,78$, $p = 0,99$; *CYP2C19*3*: якуты – $\chi^2 = 0,45$; $p = 0,5$; русские – $\chi^2 = 0,19$; $p = 0,66$), что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки.

В результате генотипирования якутов по аллельному варианту *CYP2C19*2* из 268 участников исследования у 176 (65,7 %) установлен генотип *1/*1, у 90 (33,6 %) – генотип *1/*2 и у 2 (0,7 %) – генотип *2/*2. Частота аллельного варианта *CYP2C19*2* составила 17,53 %. При генотипировании якутов по аллельному варианту *CYP2C19*3* у 247 (92,2 %) был установлен генотип *1/*1, у 21 (7,8 %) – генотип *1/*3. Генотип (*CYP2C19*3/*3*) не обнаружен. Частота аллельного варианта *CYP2C19*3* составила 3,92 %.

Из 143 русских генотип *1/*1 был выявлен у 120 (83,9 %) пациентов, генотип *1/*2 у 22 (15,4%) и у 1 (0,7 %) – генотип *2/*2. Частота аллельного варианта *CYP2C19*2* составила 8,39 %. При генотипировании по аллельному варианту *CYP2C19*3* генотип *1/*1 был выявлен у 133 (93,0 %) пациентов, генотип *1/*3 у 10 (7%). Генотип (*CYP2C19*3/*3*) обнаружен не был. Частота аллельного варианта *CYP2C19*3* составила 3,5%.

При сравнении распределения частот аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* у больных с ОКС из этнической группы русских и якутов, частота *CYP2C19*2* в группе якутов оказалась выше, по сравнению пациентами русской этнической группы (17,53 % vs 8,39 %, $p = 0,0001$). Сравняя частоту распределения аллели *CYP2C19*3* у якутов и русских с ОКС статистически достоверной разницы в частоте носительства не было обнаружено (3,92 % vs 3,5 %, $p = 0,76$).

Заключение

Частота носительства аллели *CYP2C19*2*, ассоциированной с развитием резистентности к клопидогрелу на фоне стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС, оказалась выше среди пациентов якутской этнической группы по сравнению с пациентами русской этнической группы (17,53 % vs 8,39 %, $p = 0,0001$). Данные, полученные в текущем исследовании, могут быть полезны при разработке рекомендаций для персонализации антиагрегантной терапии. Кроме того, полученные в текущем исследовании данные будут полезны для стратификации риска нежелательных лекарственных реакций на основе фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия), а приобретённый опыт может быть использован для внедрения этой методики и в других регионах.



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- непрямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»





Издательство ОКИ

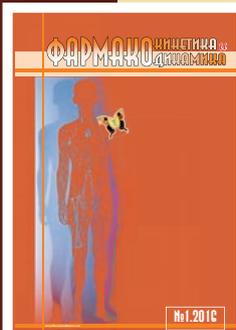
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: www.izdat-ok.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73;
e-mail: clinvest@mail.ru