

Фармакогенетика и Фармакогеномика



[www. PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru](http://www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru)

№ 1, 2018



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 220 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 44 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

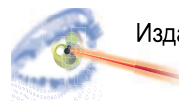
- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- 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



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 1, 2018 г.

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Научный редактор

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

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Баранов Владимир Сергеевич

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

Батурин 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, директор 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

Казаков Руслан Евгеньевич

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

Клейменова Елена Борисовна

д.м.н., нач. управления контроля качества оказания медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России, проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии 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. РАН, г. Москва

Мирзаев Карин Бадавинович

к.м.н., руководитель отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

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

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

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

Подписано в печать 12.09.2018 г.

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

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

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

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт 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

Журналы

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

WEB-порталы

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

От фармакогеномных к фармакотранскриптомным маркерам для реальной клинической практики

Сычёв Д.А. 3

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Новые данные по фармакогенетике в развитии артериальной гипертонии и влиянию на эффективность амлодипина

Леонова М.В. 4

Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов

Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. 9

Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний

Застрожина А.К. Сычёв Д.А. 15

Генетические предпосылки гиповитаминоза D и современные методы его коррекции у детей

Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. 21

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 у женщин с неразвивающейся беременностью

Загородникова К.А., Рустанович Ю.Г., Костючек Д.Ф., Мурзина А.А. 27

Влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4*22 (rs35599367) на терапию блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином у больных артериальной гипертензией

Сычёв Д.А., Мирзаев К.Б., Атакулова С.Ш., Ших Н.В., Морозова Т.Е., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Созаева Ж.А. 31

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Роль персонализированной медицины в отделении реанимации и интенсивной терапии

Иванова К.С., Цыганкова А.Э., Коваленко Ю.А., Заболотная М.С. 38

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Значение персонализированного подхода к противоэпилептической терапии в клинической практике

Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Бочанова Е.Н., Сапронова М.Р. 43

МЕРОПРИЯТИЯ

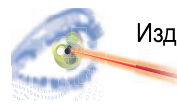
II Российская зимняя Школа молодых учёных и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии. 12–15 февраля 2019 г., Москва 48



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 1, 2018 г.

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 Israelevna — 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

Baranov Vladislav Sergeevitch

PhD, corresponding member of RAS, Head of laboratory prenatal diagnostics of inherited & inborn disorders, Oti's Institute of obstetrics, gynecology & reproductive, St. Petersburg

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, Director, 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 Evgenievich

PhD, Head of Department of clinical pharmacogenetics and personalized medicine in the Center of Clinical Pharmacology NC ESMF 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, Moscow

Mirzaev Karin Badavievich

PhD, Head of the Department of personal-

ized medicine of the Institute of molecular and personalized medicine FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Moskovskiy Sergey Alexandrovich

PhD, Head of Department of personalized medicine FGBU «IBMC» RAS, Moscow

Nasyrova Regina Faritovna

PhD, leading researcher in St. Petersburg neuropsychiatric research institute named after V.M. Bekhterev, St. Petersburg

Piatkova Irina

PhD, UWS Black-town Molecular Research Laboratory, Western Sydney Local Health District, NSW, Australia

Reshetko Olga Vilorovna

PhD, professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov

Savelyeva Marina Ivanovna

PhD, professor of the Department of clinical pharmacology and therapy FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Sirotkina Olga Vasilyevna

PhD, professor of the Department of clinical laboratory diagnostics and Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg

Suleymanov Salavat Sheyhovich

PhD, Academician RANS, Khabarovsk

Khokhlov Alexander Leonidovich

PhD, Member-correspondent of RAS, Head of Department of clinical pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Shnayder Natalia Alekseyevna

PhD, professor, Head of Department of medical genetics and clinical neurophysiology IPO Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

PUBLISHING GROUP

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

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

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

Signed in print 12.09.2018.

Printed by the printing office LLC Buki Vedi, , www.bukivedi.com
115093, Moscow, Partinnyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

Circulation: 400 copies. Free price.

Founder: LLC «Publisher OKI», www.Izdat-OKi.ru

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.ФармакоГенетика.рф

Journals

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

WEB-portals

Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Society of Pharmacogenetics, Pharmacokinetics and Personalized Therapy

CONTENTS

FROM EDITOR

From pharmacogenomics to pharmaco-transcriptomics for real clinical practice

Sychev D.A. 3

CURRENT REVIEW

New data on pharmacogenetics in development of arterial hypertension and effectiveness of amlodipine

Leonova M.V. 4

The value polymorphism in gen KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 for response to therapy of the main oral hypoglycemic drugs

Shorokhova P.B., Zagorodnikova K.A., Baranov V.L., Vorokhobina N.V. 9

Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety profile of H1-histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases

Zastrozhdina A.K., Sychev D.A. 15

Genetic background vitamin D deficiency and modern methods of its correction in children

Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. 21

PHARMACOGENETIC STUDY

The frequency of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene in women with non-developing pregnancy

Zagorodnikova K.A., Rustanovich Yu.G., Kostyuchek D.F., Murzina A.A. 27

The influence of ABCB1 (rs4148738) and CYP3A4*22 (rs35599367) gene polymorphisms on therapy with slow calcium channel blocker amlodipine in patients with essential arterial hypertension

Sychev D.A., Mirzaev K.B., Atakulova S.S., Shih N.V., Morozova T.E., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Sozaeva Z.A. 31

PERSONALIZED PHARMACOTHERAPY

The role of personalized medicine in the intensive care unit

Ivanova K.S., Tsygankova A.E., Kovalenko Y.A., Zabolotnaya M.S. 38

CASE STUDY

The importance of a personalized approach to antiepileptic therapy in clinical practice

Shnayder N.A., Nasyrova R.F., Bochanova E.N., Sapronova M.R. 43

EVENTS

IInd Russian winter school of young scientists and physicians on pharmacogenetics, pharmacogenomics and personalized therapy. February 12–15, 2019, Moscow 48

От фармакогеномных к фармакотранскриптомным маркерам для реальной клинической практики

Сычёв Д.А.

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



В настоящее время проведены фармакогенетические исследования лекарственных средств практически всех известных групп. Ведётся поиск новых фармакогенетических маркёров для повышения «точности» персонализации применения и тех лекарственных средств, для которых фармакогенетическое тестирование становится уже рутинным. Однако фармакогенетика — это лишь часть «истории» индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Фармакогенетическое тестирование не может «отразить» влияние факторов внешней среды на «работу» (транскрипцию) генов. Для того чтобы получить информацию о том, как «работает» этот ген, кодирующий ферменты биотрансформации, транспортёры лекарств, рецепторы для лекарств и так далее, необходимо изучать содержание м-РНК в том органе, где экспрессируется данный ген. Применительно к изучению изофермента цитохрома Р-450 необходима биопсия печени, что не приемлемо для широкой клинической практики. Так как же изучение подобное фармакотранскриптомное исследование может быть инструментом персонализированной фармакотерапии не в эксперименте, а на практике? Теоретически, можно оценить в плазме крови микро-РНК и рассматривать этот метод как не инвазивную альтернативу фенотипирования ферментов биотрансформации и, прежде всего, изоферментов цитохрома Р-450, и транспортёров (Р-gr, SLCO1B1, OAT, OCT и др.), т. е. провести фармакотранскриптомное тестирование. Это весьма привлекательно, так как подобный фармакотранскриптомный тест не требует введения в организм маркёрного субстрата с последующим измерением в биологических жидкостях концентраций как самого маркёрного субстрата, так и его метаболита. И такие исследования уже появляются, особенно работы по определению плазменных микро-РНК для прогнозирования фармакодинамических эффектов антиагрегантов.

Ограничения фармакотранскриптомного тестирования лежат в методологической плоскости: методики проведения тестов пока не отработаны, являются более трудными и дорогими по сравнению с фармакогенетическими исследованиями, требуются особые условия забора и хранения плазмы крови. Однако можно ожидать, что эти технические сложности будут преодолены. С этих позиций фармакотранскриптомные тесты имеют большие перспективы как инструменты персонализированной медицины.

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

Новые данные по фармакогенетике в развитии артериальной гипертензии и влиянию на эффективность амлодипина

Леонова М.В.

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва

Резюме. Представлен научный обзор о роли фармакогенетических маркеров CYP3A5 и P-гликопротеина в повышении артериального давления (АД) и развитии гипертензии. Экспрессия изоформы CYP3A5 в почках участвует в регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, альдостерона и реабсорбции натрия. Показано дополнительное значение в регуляции активности альдостерона генетического полиморфизма известного efflux-транспортёра P-гликопротеина, что также может повышать уровень АД. Антагонисты кальция и амлодипин являются субстратами для CYP3A5. В нескольких зарубежных и отечественном клинических исследованиях показано влияние экспрессии аллеля CYP3A5*1 и вариантного аллеля 3435T гена ABCB1 в более выраженном гипотензивном эффекте амлодипина, развитии вазодилатирующих побочных эффектов. При высокой экспрессии CYP3A5*1 выраженность гипотензивного эффекта амлодипина более высокая и сопровождается вазодилатирующими побочными эффектами.

Ключевые слова: изоформа CYP3A5; P-гликопротеин; альдостерон; артериальная гипертензия; амлодипин

Для цитирования:

Леонова М.В. Новые данные по фармакогенетике в развитии артериальной гипертензии и влиянию на эффективность амлодипина // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 4–8. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

New data on pharmacogenetics in development of arterial hypertension and effectiveness of amlodipine

Leonova M.V.

Association of clinical pharmacologists, Russian, Moscow

Abstract. Presented a review of pharmacogenetic markers CYP3A5 and P-glycoprotein and its role in increasing blood pressure and development of hypertension. Expression of the CYP3A5 isoform in the kidney is involved in the regulation of activity RAAS, aldosterone and sodium reabsorption. An additional value in the regulation of aldosterone activity of the genetic polymorphism of the known efflux-transporter of the P-glycoprotein is shown, which can also increase the level of blood pressure. Calcium antagonists and amlodipine are substrates for CYP3A5. Several foreign and domestic clinical research have shown the effect of the expression of the CYP3A5*1 allele and the variant 3435T allele of the ABCB1 gene in the more powerful hypotensive effect of amlodipine and development of vasodilatation side effects. With high expression of CYP3A5*1 the hypotensive effect of amlodipine is higher and accompanied by vasodilatation side effects.

Keywords: CYP3A5 isoform; P-glycoprotein; aldosterone; arterial hypertension; amlodipine

For citations:

Leonova MV. New data on pharmacogenetics in development of arterial hypertension and effectiveness of amlodipine. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:4–8. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) охватывает почти треть взрослого населения во всём мире, что ложится глобальным бременем на здравоохранение и состояние здоровья людей. Хотя факторы образа жизни (например, избыточное потребление натрия и отсутствие физической активности) могут способствовать повышенному артериальному давлению (АД) и повышенному риску АГ, роль генетических факторов также может участвовать в патогенезе развития заболевания. В исследованиях ассоциации геномов с АГ были выявлены многие генетические варианты, которые могут быть связаны с гипертензией [1, 2], гены-маркёры ферментов и пептидов, участвующих в физиологической регуляции АД, таких как вазоактивные пептиды

и вещества, регулирующие водно-электролитный обмен [3], а также гены-маркёры фармакологических мишеней антигипертензивных препаратов [4]. Эти новые результаты, объясняющие основные молекулярные механизмы АГ, значительно расширили наши знания и дали новое представление об этиологии АГ и особенностях фармакологического ответа на терапию разными классами антигипертензивных препаратов.

Особое место занимают исследования роли генетического полиморфизма метаболизирующих микросомальных ферментов системы цитохрома P450. В недавно опубликованном крупном популяционном фармакогенетическом исследовании в Испании у 1115 пациентов с АГ изучалась роль генетического полиморфизма основных изоформ системы P450 — CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 и показано,

что изоформы CYP3A4/5 участвуют в метаболизме 30 % антигипертензивных препаратов, большинство которых относится к большому классу антагонистов кальция [5]. При этом, частота ошибок при их назначении, связанная с фармакогенетическими особенностями, составляет около 26 %.

Накоплены данные о роли Р-гликопротеида (*permeability glycoprotein*) в регуляции АД и участии вариантных аллелей гена ABCB1 (или MDR1 — ген множественной лекарственной резистентности) в фармакологическом ответе антигипертензивных препаратов. В таблице суммированы характеристики антигипертензивных препаратов — субстратов для CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Таблица
Характеристика антигипертензивных препаратов-субстратов для CYP3A4 и Р-гликопротеина

Препараты	CYP3A4	Р-гликопротеин
Амлодипин, нифедипин, нитрендипин, нисолипин, нимодипин, исрадипин, фелодипин, лерканидипин	х	
Верапамил	х	х
Дилтиазем	х	х
Эналаприл	х	
Лозартан	х	х
Пропранолол	х	х
Надолол, тимолол		х
Индапамид	х	х
Спиринолактон		х
Празозин		х

Примечание: адаптировано из [6].

Изоформа CYP3A5 и артериальная гипертензия

Семейство цитохрома P450 семейства 3A подсемейства CYP3A4/CYP3A5 представляют собой монооксигеназы, которые играют важную роль в метаболизме лекарств и биологической детоксикации и биотрансформации эндогенных веществ (например, гормонов). Белки цитохрома P450 CYP3A4/CYP3A5 экспрессируются специфически в печени и кишечнике, но также представлены в почках [7]. В генетических исследованиях изучался полиморфизм CYP3A5 и установлено, что *1 относится к аллелю А (функциональный аллель), а CYP3A5 *3 относится к G-аллелю (нефункциональному аллелю) [8].

За последние годы в нескольких исследованиях была показана возможная связь между полиморфизмами гена CYP3A5 и АГ, однако эти данные относительно ограничены и противоречивы.

Первое исследование, в котором *in vitro* и *in vivo* изучалась связь между генотипом CYP3A5, экспрессией

CYP3A5 и АД/гипертензии, проводилось с использованием ткани почки 21 донора и 25 здоровых взрослых негра [9]. Было показано, что почечные микросомы у носителей *1/*3 генотипа имеют в 8 раз более высокое содержание и в 18 раз большую активность изофермента CYP3A5, чем носители *3/*3 ($p = 0,0001$ и $p = 0,0137$, соответственно), а уровень АД был на 19,3 мм рт. ст. выше. Показана значительная ассоциация между полиморфизмом CYP3A5 и систолическим артериальным давлением (САД) ($p = 0,0007$), средним артериальным давлением ($p = 0,0075$) и клиренсом креатинина ($p = 0,0035$), что позволяет предполагать, что экспрессия CYP3A5 приводит к развитию АГ у сочувствительных пациентов афроамериканцев [9].

С тех пор было проведено несколько исследований для изучения ассоциации в разных этнических группах; однако результаты были непоследовательными.

Например, в крупном фармакогенетическом исследовании у 6777 европейских пациентов, участвовавших в исследовании PREVEND (Prevention of Renal and Vascular ENd stage Disease), изучали влияние генетического аллеля CYP3A5*1 на уровень АД и реабсорбцию натрия [10]. Была выявлена встречаемость вариантного аллеля CYP3A5*1 в европейской когорте 13,3 %. Результаты анализа показали, что носительство аллеля CYP3A5*1 не влияет на уровень диастолического артериального давления (ДАД), но уровень САД и пульсового давления были значительно ниже у носителей CYP3A5*1 ($p = 0,015$ и $p = 0,012$), особенно в подгруппе женщин (САД –1,6 мм рт. ст., $p = 0,04$ и пульсовое давление –1,2 мм рт. ст., $p = 0,04$). Таким образом, была выявлена ассоциация между CYP3A5*1 и уровнем АД.

Сходные результаты получены в финской когорте пожилых пациентов ($n = 373$), включённых в исследование DEBATE (Drugs and Evidence Based Medicine in the Elderly) [11]. В этой когорте 229 пациентов имели АГ и 144 пациентов без АГ; все пациенты были генотипированы по CYP3A5*1/*3. Оказалось, что носителей CYP3A5*1 было достоверно больше среди гипертоников (18,3 % против 9,0 %, $p = 0,016$) и относительный риск гипертензии составил 2,26.

В японской популяции у 238 пациентов изучали связь полиморфизма CYP3A5 с уровнем АД [12]. Была выявлена связь аллеля CYP3A5*1 с повышенным уровнем ДАД (*1/*1 против *3/*3, $p = 0,038$), но не было такой связи с уровнем САД. Причём наиболее выраженная ассоциация наблюдалась на фоне низкого потребления соли, что указывает на роль полиморфизма CYP3A5 как фактора риска для чувствительности к соли.

В крупном популяционном фармакогенетическом исследовании на основании генотипирования у 1064 человек из 52 популяций в мире было установлено, что полиморфизм CYP3A5*1/*3 влияет на задержку соли и воды и риск развития солезависимой гипертензии. При этом, показана распространённость CYP3A5*3:

около 27–50 % среди афроамериканцев, 85–95 % среди европейцев и 60–73 % среди азиатской популяции [13].

Объяснением возможного механизма этого влияния может быть участие изофермента CYP3A5, локализованного в почках, в метаболизме кортизола, участвующего в регулировании уровня АД, и развитии АГ, а также роли ренальных CYP3A в потенцировании реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных канальцах. Хотя, имеются данные и о противоположном влиянии аллеля CYP3A5*1 на снижение уровня АД.

В недавнем метаанализе 12 исследований предложена попытка проведения объединённого анализа ассоциации между генетическим полиморфизмом CYP3A5 и АД/гипертензией [14]. При анализе 2799 случаев АГ и 6794 контроля не было выявлено ассоциации между CYP3A5 и АГ: риск АГ не достиг статистической значимости и составил лишь 1,12 ($p = 0,064$) между носителями и не-носителями CYP3A5*1 аллеля как в общей популяции, так и в разных этногруппах. Изучалась также ассоциация между CYP3A5 и уровнем АД у 9076 человек и не было выявлено значимых различий по уровню САД или ДАД между носителями и не-носителями CYP3A5*1 аллеля, но в подгруппе европейцев у носителей CYP3A5*1 аллеля уровень САД был достоверно ниже ($p = 0,016$).

Р-гликопротеин и артериальная гипертензия

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* была выявлена роль Р-гликопротеина в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, было установлено, что альдостерон является эндогенным субстратом Р-гликопротеина, и Р-гликопротеин может участвовать в транспорте альдостерона из надпочечников в кровотоки и ткани, тем самым предрасполагая к развитию АГ [15, 16]. Кроме того, стимулированная ангиотензином II (АТII) секреция альдостерона подавляется Р-гликопротеином.

Для гена ABCB1, ответственного за выработку Р-гликопротеина характерен генетический полиморфизм. Наиболее частыми вариантами являются 3435C>T и 2677 G>T, наличие TT генотипов сопровождается значимым снижением экспрессии Р-гликопротеина в тканях, в том числе в клетках проксимальных канальцев почек, в мезангиуме и тонкой части петли Генле [17]. Носительство вариантных аллелей 3435T и 2677T ассоциируется с повышенным уровнем альдостерона и повышенной реабсорбцией натрия. Встречаемость вариантного 2677T аллеля в популяции европейцев составляет: 39–46 %, у азиатов — 36–44 %, и около 10 % — у африканцев; встречаемость другого вариантного 3435T аллеля: 48–57 % — среди европейцев, 41–66 % — у азиатов и 16–27 % — у африканцев [18]. В клинических исследованиях носительство вариантного маркера 3435T ассоциировалось с уровнем альдостерона на фоне стимуляции АТII и экскрецией натрия, что косвенно свидетельствует

о роли полиморфизма ABCB1 в регуляции АД [19]. С учётом локализации Р-гликопротеина в эндотелиальных клетках, можно полагать влияние полиморфизма ABCB1 и в эффектах альдостерона на моделирование сердца и дисфункции эндотелия [20].

Р-гликопротеин имеет определённое взаимодействие с изоферментами подсемейства CYP3A: Р-гликопротеин может повышать экспрессию CYP3A4 в печени и кишечнике и экспрессию CYP3A5 в почках. Взаимоотношения между изоферментом CYP3A5 и Р-гликопротеином антагонистичны по влиянию на уровень АД. Так, у носителей аллеля CYP3A5*1 с высоким уровнем экскреции натрия и воды почками высокое АД отмечается только среди не-носителей вариантного аллеля 3435T гена ABCB1 и наоборот, у носителей аллеля 3435T гена ABCB1 отмечается высокое АД среди не-носителей аллеля CYP3A5*1. Носители обоих вариантных аллелей имеют более низкий уровень АД [21].

Генетический полиморфизм CYP3A5 и Р-гликопротеина и амлодипин

Полиморфизм CYP3A5 может изменять фармакокинетику и фармакодинамику субстратов CYP3A4, включая антагонисты кальция. Амлодипин, являющийся субстратом CYP3A, может эффективно снижать АД, но наблюдается заметная межиндивидуальная вариабельность. В нескольких клинических исследованиях изучалась роль генетического полиморфизма CYP3A5 в гипотензивной эффективности амлодипина у пациентов с АГ в разных этнических популяциях [22].

В клиническом исследовании у 40 пациентов с АГ корейской популяции проводилась оценка влияния генотипов CYP3A5 на фармакодинамику и фармакокинетику амлодипина [23]. После проведения генотипирования по CYP3A5 носителями CYP3A5*1 были 16 человек и CYP3A5*3/*3 — 24 человека. Клиренс амлодипина у носителей аллеля CYP3A5*1 был на 20 % меньше, чем у носителей генотипа CYP3A5*3/*3 ($27,0 \pm 8,2$ л/ч против $32,4 \pm 10,2$ л/ч, $p = 0,063$); соответственно различались показатели AUC — $200,9 \pm 61,9$ нг×ч/мл для носителей CYP3A5*1 и $167,6 \pm 45,0$ нг×ч/мл для носителей CYP3A5*3/*3 ($p = 0,029$). Аналогичные изменения в фармакокинетики наблюдались для стереоизомеров амлодипина — S- и R-энантиомеров [24]. Однако фармакодинамические параметры АД и ЧСС достоверно не различались по генетическому полиморфизму CYP3A5.

Сходные результаты отмечались в другом клиническом исследовании у 75 пациентов с АГ и трансплантацией почек в китайской популяции [22]. Оценивали степень снижения САД и ДАД в зависимости от полиморфизма CYP3A5, и было выявлено статистически более выраженное снижение ДАД у носителей CYP3A5*3/*3.

В тоже время в исследовании у 164 пациентов с АГ и заболеваниями почек в популяции афроамериканцев

(AASK Genetics Study), получавших терапию амлодипином, не было выявлено влияния полиморфизма CYP3A5 на достижение целевого АД, что вероятно объясняется низкой частотой встречаемости CYP3A5*3 в этой популяции [25].

Выполнено исследование на российской популяции у 100 пациентов с АГ, которые получали амлодипин [26]. Пациенты были генотипированы по полиморфным генам CYP3A5 и ABCB1 (3435C>T); частота вариантного аллеля CYP3A5*3 составила 35,2 % и аллеля 3435Т для ABCB1 — 30 %. У носителей генотипа ТТ маркера ABCB1 наблюдался более выраженный гипотензивный эффект амлодипина в сравнении с генотипами СС и СТ ($p = 0,04$) (рис. 1).

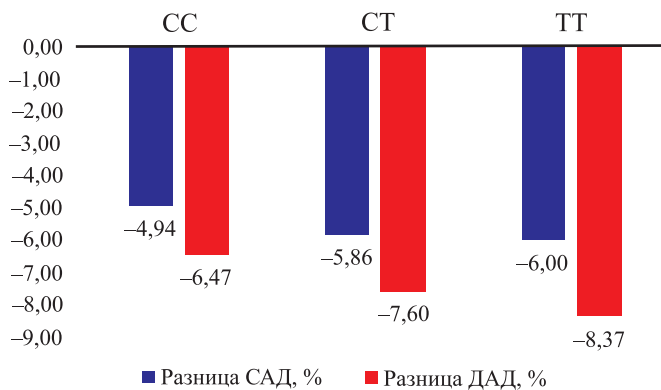


Рис. 1. Выраженность снижения САД и ДАД у пациентов с АГ с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена ABCB1 [26]

В результате, целевой уровень АД был достигнут у 43,3 % пациентов с генотипом ТТ, у 11,8 % — с генотипом СС и 33,9 % — с генотипом СТ; в половине случаев носителям генотипа СС потребовалось увеличение дозы амлодипина и только 23 % носителей генотипа ТТ. Кроме того, были выявлены различия в частоте развития побочных эффектов амлодипина в зависимости от полиморфизма ABCB1. Так, наибольшее количество побочных реакций преимущественно в виде отеков лодыжек наблюдалось у пациентов с генотипом СС (35,3 %), а наименьшее — у пациентов с генотипом ТТ (6,7 %), и проявлялось гиперемией кожных покровов ($p = 0,05$).

У носителей генотипа CYP3A5*1 отмечалось более выраженное снижение АД, чем у носителей вариантного генотипа CYP3A5*3/*3 (рис. 2). При этом, у носителей генотипа CYP3A5*1 отмечалась большая частота побочных эффектов в виде отека лодыжек (44 %), тогда как у носителей генотипа CYP3A5*3/*3 отмечалась преимущественно гиперемия кожных покровов (11 %) ($p = 0,04$).

Таким образом, результаты отечественных авторов согласуются с ранее полученными данными на азиатской популяции о влиянии полиморфизмов CYP3A5

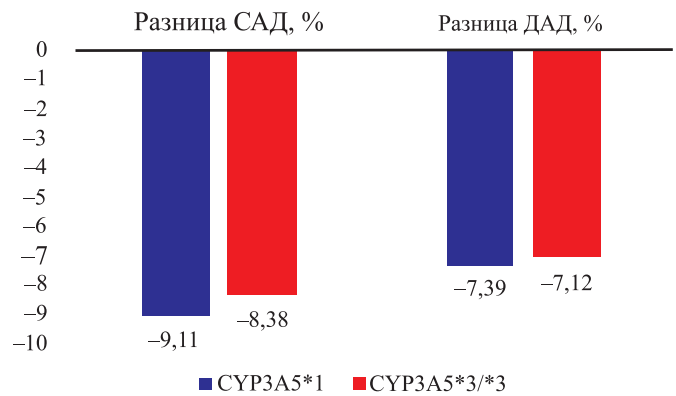


Рис. 2. Выраженность снижения САД и ДАД у пациентов с АГ с разными генотипами по полиморфному маркеру гена CYP3A5 [26]

и ABCB1 на выраженность гипотензивного эффекта амлодипина, а также на переносимость и развитие класс-специфичных побочных эффектов.

Заключение

Проблема эффективного лечения АГ и индивидуального выбора антигипертензивных препаратов на основе персонализированного подхода остаётся актуальной, особенно в рамках развития фармакогенетики и фармакогеномики. К настоящему времени поиск фармакогенетических маркеров-предикторов повышения АД и развития гипертонии привёл к пониманию участия системы цитохрома P450 и экспрессии изоформы CYP3A5 в почках в регуляции активности РААС, альдостерона и реабсорбции натрия. Показано дополнительное значение в регуляции активности альдостерона генетического полиморфизма известного *efflux*-транспортёра Р-гликопротеина, что также может повышать уровень АД. Антагонисты кальция являются субстратами для CYP3A5, особенно группа дигидропиридинов и амлодипин, что может изменять фармакологический ответ препаратов на фоне полиморфизма гена CYP3A5. Именно при высокой экспрессии CYP3A5*1 выраженность гипотензивного эффекта амлодипина более высокая и сопровождается вазодилатирующими побочными эффектами. Хотя амлодипин не является субстратом Р-гликопротеина, снижение активности транспортёра вследствие генетического полиморфизма способствует более выраженному эффекту амлодипина. Таким образом, различия в выраженности гипотензивного эффекта и вазодилатирующих побочных эффектов (особенно отеков лодыжек) могут объясняться фармакогенетическими особенностями у пациентов с АГ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Васильевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: anti23@mail.ru

SPIN-код: 3281-7884

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕН, клинический фармаколог, Член Межрегиональной общественной организации Ассоциация клинических фармакологов России

Leonova Marina

Corresponding author

e-mail: anti23@mail.ru

SPIN code: 3281-7884

DM, professor, Corresponding Member of RAEN, clinical pharmacologist, member of Interregional public organization Association of clinical pharmacologists of Russia

Литература / References

- Ehret GB. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:17–25. DOI: 10.1007/s11906-009-0086-6.
- Wang C. Genetic association studies: hypertension and beyond. *Hypertension Res.* 2011;34(3):294–295. DOI:10.1038/hr.2010.283
- Kamide K, Kawano Y, Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertension Research.* 2012;35(8):796–799. DOI:10.1038/hr.2012.82
- Леонова М.В. Фармакогенетика артериальной гипертонии: особенности фармакогенетики торасемида. *Фармакогенетика и Фармакогеномика.* — 2016. — № 1. — С. 5–8. [Leonova MV. Pharmacogenetics of arterial hypertension: pharmacogenetic of torasemide. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2016;1:5–8. (In Russ).]
- Torrellas C, Carril JC, Cacabelos R. Benefits of pharmacogenetics in the management of hypertension. *J Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics.* 2014;5:1–7. DOI:10.4172/2153-0645.1000126
- Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Clin Chim Acta.* 2007;381(1):26–31. DOI:10.1016/j.cca.2007.02.014
- Haehner BD, Gorski JC, Vandenbranden M, et al. Bimodal distribution of renal cytochrome P450 3A activity in humans. *Mol Pharmacol.* 1996;50(1):52–59.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001;27(4):383–391. DOI: 10.1038/86882
- Givens RC, Lin YS, Dowling ALS, et al. CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults. *J Appl Physiol.* 2003;95(3):1297–1300. DOI: 10.1152/jappphysiol.00322.2003
- Kreutz R, Zuurman M, Kain S, et al. The role of the cytochrome P450 3A5 enzyme for blood pressure regulation in the general Caucasian population. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(12):831–837.
- Kivisto KT, Niemi M, Schaeffeler E, et al. CYP3A5 genotype is associated with diagnosis of hypertension in elderly patients. Data from the DEBATE Study. *Am J Pharmacogenomics.* 2005;5:191–195. DOI: 10.2165/00129785-200505030-00005
- Zhang L, Miyaki K, Wang W, Muramatsu M. CYP3A5 polymorphism and sensitivity of blood pressure to dietary salt in Japanese men. *J Hum Hypertens.* 2010;24(5):345–350. DOI: 10.1038/jhh.2009.74
- Thompson EE, Kuttub-Boulos H, Witonsky D, et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet.* 2004 Dec; 75(6):1059–1069.
- Xi B, Wang C, Liu L, et al. Association of the CYP3A5 polymorphism (6986G>A) with blood pressure and hypertension. *Hypertens Res.* 2011; 34:1216–1220. DOI: 10.1038/hr.2011.112
- Ueda K, Okamura N, Hirai M, et al. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem.* 1992;267(34):24248–24252.
- Parler RB, Yates CR, Laizure SC, Weber KT. P-glycoprotein modulates aldosterone plasma disposition and tissue uptake. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47(1):55–59.
- Ernest S, Rajaraman S, Megyesi J, Bello-Reuss EN. Expression of MDR1 (multidrug resistance) gene and its protein in normal human kidney. *Nephron.* 1977;77(3):284–289. DOI: 10.1159/000190289
- Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Invest Clin.* 2013;65(5):445–454.
- Zolk O, Jacobi J, Pahl A, et al. MDR1 genotype-dependent regulation of the aldosterone system in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(2):137–144. DOI: 10.1097/01.fpc.0000239969.46594.d0
- Widder JD, Guzik TJ, Mueller CF, et al. Role of the multidrug resistance protein-1 in hypertension and vascular dysfunction caused by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(4):762–768. DOI: 10.1161/01.ATV.0000259298.11129.a2
- Bochud M, Bovet P, Burnier M, Eap CB. CYP3A5 and ABCB1 genes and hypertension. *Pharmacogenomics.* 2009;10(3):477–487. DOI: 10.2217/14622416.10.3.477
- Zhang YP, Zuo XC, Huang ZJ, et al. CYP3A5 polymorphism, amlodipine and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2014 Mar;28(3):145–149. DOI: 10.1038/jhh.2013.67
- Kim KA, Park PW, Lee OJ, et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):646–656. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.09.009
- Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of cytochrome P450 3A5*3 genotype on the stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Chirality.* 2009;21(5):485–491. DOI: 10.1002/chir.20588
- Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(2):95–103. DOI: 10.1159/000258688
- Морозова Т.Е., Ших Н.В., Сычев Д.А., и др. Значение полиморфизма генов ABCB1 и CYP3A5 в прогнозировании эффективности и безопасности аmlодипина у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Consillium Medicum.* — 2017. — Т. 19. — № 10. — С. 49–52. [Morozova TE, Shikh NV, Sychev DA, et al. The importance of polymorphisms of the ABCB1 and CYP3A5 genes in predicting the efficacy and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension of 1–2 degree. *Consillium Medicum.* 2017;19(10):49–52. (In Russ).]

Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов

Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. В обзоре представлена накопленная на настоящий момент научная информация о значении и принципах действия основных пероральных сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета, и роли полиморфных вариантов в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2, исходно признанных ответственными за предрасположенность к заболеванию сахарным диабетом, в индивидуальном ответе на терапию пероральными сахароснижающими препаратами. Приведён обзор функций кодируемых указанными генами белков, охарактеризованы основные полиморфные варианты, представлены основные опубликованные научные исследования и обозначены направления для дальнейших научных изысканий.

Ключевые слова: сахарный диабет; пероральные сахароснижающие препараты; KCNJ11; ABCC8; TCF7L2; полиморфизм

Для цитирования:

Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 9–14. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10002

The value polymorphism in gen KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 for response to therapy of the main oral hypoglycemic drugs

Shorokhova P.B., Zagorodnikova K.A., Baranov V.L., Vorokhobina N.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russian Federation, Saint-Petersburg

Abstract. In review accumulated present scientific information about the value and principles of action of main oral hypoglycemic drugs in treatment of diabetes mellitus (DM), and the role of polymorphic variants in the genes KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2, recognized source responsible for the predisposition to the DM, individual response to treatment with oral hypoglycemic agents. Reviewed the functions of proteins encoded by these genes, main polymorphic variants, indicated directions for further scientific research.

Keywords: diabetes mellitus; oral hypoglycemic agents; KCNJ11; ABCC8; TCF7L2; polymorphism

For citations:

Shorokhova PB, Zagorodnikova KA, Baranov VL, Vorokhobina NV. The value polymorphism in gen KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 for response to therapy of the main oral hypoglycemic drugs. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:9–14. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10002

Введение

Согласно данным Международной диабетической ассоциации (IDF), численность больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 425 млн человек. При этом сохраняются тенденции к росту заболеваемости и смертности на фоне СД: так прогнозируется увеличение численности больных на 48 % к 2045 году, что составит около 629 млн человек. В то же время до 4 млн всех смертей в мире на конец 2017 г. были обусловлены СД и его осложнениями. На долю сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) приходится 85–95 % всех случаев заболевания [1]. СД 2 типа представляет собой постоянно прогрессирующее гетерогенное заболевание. Понятие гетерогенности СД включает в себя различные патофизиологические причины, вызвавшие развитие заболевания, клинические проявления данной патологии, первичные генетические дефекты, обуславливающие

метаболические нарушения, а также значительную межиндивидуальную вариабельность клинического ответа на терапевтическое вмешательство [2].

Общим принципом инициации терапии СД 2 типа является изменение образа жизни. В то же время, учитывая зачастую позднюю диагностику заболевания и его осложнений, хроническое прогрессирующее течение, сочетание феномена инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток, терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) назначается уже в дебюте заболевания [3]. При этом особо подчёркивается индивидуальный подход к лечению пациента как на старте терапии, так и на любом этапе лечения. При выборе препарата учитывают ряд факторов, таких как ожидаемая сахароснижающая активность, риск гипогликемических состояний, масса тела и возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, сосудистых осложнений и длительность диабета. Приоритет должен быть отдан средствам

с минимальным риском гипогликемии. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам 1-й линии рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. При этом эффективным считается снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более чем на 0,5 % за 6 мес. лечения [4, 5].

К препаратам 1-й линии для старта терапии СД 2 типа относятся метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) [6]. Метформин заслуженно относится к препаратам 1-й линии при лечении СД и является наиболее изученным с точки зрения эффективности и безопасности при монотерапии. Он рекомендован в качестве стартовой терапии всеми ведущими профессиональными сообществами диабетологов [7, 8]. Доказано, что основным сахароснижающий эффект метформина обусловлен снижением периферической инсулинорезистентности, что в свою очередь приводит к улучшению утилизации глюкозы в печени, жировой ткани и мышцах, а также подавлению глюконеогенеза в печени и замедлению кишечной абсорбции глюкозы [9–11]. *Prager R и соавт.* показали, что добавление метформина к малым концентрациям инсулина, не оказывающим самостоятельного эффекта на внутриклеточный транспорт глюкозы, значительно повышает её утилизацию клетками. В тоже время метформин не влияет на этот процесс при полном отсутствии инсулина, что свидетельствует о том, что инсулин и метформин в процессе утилизации глюкозы являются синергистами. Метформин усиливает действие инсулина в инсулинозависимых тканях. Инсулин же в свою очередь повышает эффективность метформина даже в низких концентрациях [13].

Начиная с 2011 г. группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов определила возможности применения препаратов из группы идПП-4 и аГПП-1 в дебюте СД 2 типа в качестве монотерапии. В то же время, в алгоритме Американской ассоциации клиницистов эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов инкретины отнесены к препаратам 1-й линии в тех случаях, когда имеется высокий риск гипогликемии [14]. Таким образом, вследствие оптимального сочетания эффективности и безопасности идПП-4 и аГПП-1 наряду с метформином внесены в национальные и международные рекомендации как препараты для старта терапии СД 2 типа [15]. аГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию мРНК внутриклеточных транспортеров глюкозы — глюкокиназы и GLUT2, обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы. Инкретины стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывают положительное влияние на β -клетки, подавляя их апоптоз, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников стимулируя

их гипертрофию и пролиферацию, что сопровождается увеличением массы β -клеток. Важен также механизм снижения секреции глюкагона как за счёт прямого воздействия на β -клетки поджелудочной железы, так и за счёт увеличения синтеза соматостатина, что в свою очередь приводит к снижению выделения глюкозы из печени; замедляет опорожнение желудка и вызывает снижение аппетита. Однако наиболее значимым является инсулинотропный эффект инкретиновых гормонов. Причём ГПП-1 повышает секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии и не влияет на неё при низком или нормальном уровне глюкозы крови, то есть не вызывает гипогликемии [16–18]. Таким образом, основным действием ГПП-1 является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина, однако ГПП-1 оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрой дегидратации и потери инсулинотропного действия под влиянием сериновой протеазы — дипептидилпептидазы 4 типа. Понимание роли ДПП-4 послужило основанием для создания новой группы препаратов — ингибиторов данного фермента с целью увеличения времени действия ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4 — группа препаратов инкретинового ряда для перорального применения. Не вызывают гипогликемии и увеличения массы тела. Предпочтительно назначение больным с избытком массы тела или ожирением, лицам пожилого возраста с высоким риском гипогликемий [19, 20].

К альтернативным препаратам для старта терапии СД 2 типа предлагают относить препараты сульфонилмочевины (СМ), глиниды (меглитиниды), тиазолидиндионы (глитазоны), ингибиторы α -глюкозидаз, ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины). Ограничением применения препаратов СМ является риск развития гипогликемий и прибавка массы тела. Назначение препаратов данной группы оправдано при отсутствии избыточной массы тела и ожирении, что свидетельствует в пользу сниженной секреции инсулина у конкретного пациента; а также при наличии непереносимости или противопоказаний к применению препаратов с низким риском гипогликемии [6]. Результаты исследования *Weyer C. и соавт.* показали, что у лиц с прогрессией нарушений углеводного обмена выявлена корреляция прогрессии нарушений гликемии с уровнем инсулиновой секреции. На основании этого был сделан вывод о нарастании гликемии и снижении плазменного уровня инсулина у лиц с прогрессированием заболевания [21]. Основой механизма действия производных сульфонилмочевины является их способность связываться со специфическими рецепторами АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток. Это так называемые SUR субъединицы. Сам канал представляет собой октамерный комплекс, расположенный в липидной мембране β -клетки. Снаружи комплекса располагаются четыре регуляторные субъединицы рецепторов к сульфонилмочевине (SUR1s), которые окружают четыре внутренних ректифицирующих Kir6.2 субъединицы.

Белки субъединиц SUR1 и SUR-X взаимодействуют друг с другом и контролируют через Kir6.2 открытие и закрытие калиевых каналов. АТФ-зависимые калиевые каналы играют центральную роль в глюкозостимулированной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Секреция инсулина инициируется закрытием этих каналов и ингибированием их открытия. Препараты производных сульфонилмочевины связываются с SUR рецепторами на мембране β -клетки и оказывают свой инсулинотропный эффект посредством закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, благодаря диссоциации SUR и Kir6.2 субъединиц, что, в свою очередь, приводит к деполяризации клеток. Вслед за этим открываются Ca^{2+} -каналы; Ca^{2+} входит внутрь клетки, вызывая высвобождение инсулина. Таким образом обеспечивается панкреатическое действие препаратов СМ. Выраженность и продолжительность этого действия зависит от степени сродства препарата с рецепторами, скорости связывания с ними, а также скорости диссоциации. У разных препаратов СМ отмечаются значительные отличия описанных выше свойств, что определяет значительные отличия их фармакодинамических показателей [22, 23].

Несмотря на то, что в арсенале врача-эндокринолога появляется всё больше новых классов сахароснижающих препаратов, около половины пациентов не достигают целевых уровней гликированного гемоглобина. В настоящее время многие исследования, посвящённые изучению влияния полиморфизма некоторых генов на фармакокинетику и фармакодинамику гипогликемизирующих препаратов, доказывают, что именно этими генетическими особенностями может объясняться значительная межиндивидуальная вариабельность ответа на лекарственный препарат.

Наиболее изучены к настоящему моменту гены, участвующие в метаболизме и распределении лекарственных препаратов. Большая часть фармакогенетических исследований посвящена определению влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов, определяющих именно фармакокинетические процессы, так как они более предсказуемы, чем фармакодинамические. Это гены изоферментов цитохрома Р450, УДФ-глюкуронилтрансфераз, органических анионных и катионных транспортёров. В то же время очевидно, что особенностями только фармакокинетических процессов нельзя в полной мере объяснить индивидуальную изменчивость клинического ответа на лекарство. Фармакодинамические процессы менее предсказуемы, более индивидуальны по отношению к различным лекарственным препаратам. Не вызывает сомнений тот факт, что полиморфизм молекул-мишеней может оказывать значительное влияние на эффект от лекарственного средства [24–26].

Механизм действия любых пероральных антидиабетических препаратов всегда подразумевает сохранённую секрецию эндогенного инсулина. В связи с этим активно изучается полиморфизм таких

генов-кандидатов, вовлечённых в процесс синтеза и секреции инсулина, как гены KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2. К настоящему времени накоплена информация о мутациях вышеуказанных генов, кодирующих точки приложения антидиабетических средств и, как следствие, влияющих на фармакодинамику ПССП.

Гены KCNJ11/ABCC8. Указанные гены расположены на коротком плече 11 хромосомы (11p15.1.) и кодируют субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов, играющих ключевую роль в процессах секреции инсулина: геном KCNJ11 кодируются Kir6.2 субъединицы, а геном ABCC8 — Sur1 субъединицы [27, 28]. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов. К настоящему моменту выявлено более 150 мутаций в гене ABCC8 и 25 мутаций в гене KCNJ11 [29]. Инактивирующие мутации этих генов приводят к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, что влечёт за собой избыточное поступление Ca^{2+} в клетку и гиперсекрецию инсулина [30, 31]. Гетерозиготная активирующая мутация в KCNJ11 гене является наиболее частой причиной неонатального СД [32]. Полиморфный маркер С67Т в экзоне 1 гена KCNJ11 rs 5219 обусловлен заменой цитозина на тимин, что ведёт к изменению структуры белка — аминокислота лизин в позиции 23 замещается на глутамин (Е23К). Эта мутация в гене изменяет функцию белка Kir6.2, индуцируя спонтанную гиперполяризацию панкреатических β -клеток. Это приводит к увеличению пороговой концентрации АТФ, необходимой для высвобождения инсулина, и секреция инсулина снижается [33, 34].

Ген ABCC8 кодирует рецептор к сульфонилмочевине Sur1, который представляет собой белок, относящийся к семейству АТФ-связывающих кассетных транспортёров, и также может быть ответственен за развитие СД 2 типа. Установлено более 10 мутаций этого гена, которые могут быть ассоциированы с гиперинсулинемией. Доказана связь между риском развития СД 2 типа и носительством полиморфного локуса S1369A (rs 757110) в экзоне 33 (замены аминокислоты серин на аланин в положении 1369) гена ABCC8 [35]. Ряд авторов продемонстрировали сцеплённость наследования полиморфных вариантов KCNJ11 и ABCC8, ответственных за наследование СД [36]. Частота встречаемости минорных аллелей обсуждаемых генов в Европейской популяции составляет от 27 до 34 %, по данным различных авторов, что делает эти полиморфизмы значимыми и для популяции пациентов в России.

Многочисленные исследования показали, что изменения генов, кодирующих субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов Kir6.2 (KCNJ11) и SUR1 (ABCC8), являющуюся рецептором к сульфонилмочевине, могут обуславливать значительную вариабельность индивидуального фармакологического ответа на лекарственное средство. Большинство фармакогенетических исследований метформина посвяще-

но исследованию влияния полиморфизма генов его трансмембранных переносчиков — транспортёров органических катионов. В то же время исследования в области влияния мутаций в генах, участвующих в процессах синтеза и секреции инсулина весьма ограничены. В исследованиях, посвящённых профилактике сахарного диабета (DPP — Diabetes prevention program), были подтверждены гипотезы о нарушении секреции инсулина при носительстве минорных аллелей генов KCNJ11 E23K и гена ABCC8 A1369S, а также отсутствии профилактического эффекта метформина у носителей аллели лизина — ОР составил 0,89 (при 95 % ДИ от 0,66 до 1,19) для гетерозигот Е/К; 0,95 (при 95 % ДИ 0,54–1,67) для гомозигот К/К по сравнению с плацебо. Е/Е гомозиготы продемонстрировали выраженный протективный эффект метформина, ОР составил 0,55 (при 95 % ДИ 0,42–0,71), $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо [33].

Гораздо шире изучалось влияние полиморфизмов E23K и S1369A на фармакологический эффект препаратов сульфонилмочевины (СМ). Но несмотря на довольно обширные исследования в данной области, полученные к настоящему моменту сведения весьма противоречивы. Так, в ряде исследований не было выявлено значимого влияния полиморфных маркёров на терапевтический ответ или же риск развития гипогликемии при назначении препаратов данной группы [37–40]. В исследовании, проведённом *Javorsky и соавт.*, было показано более выраженное снижение уровня HbA_{1c} при назначении гликлазида (ΔHbA_{1c} ЕК + КК vs. ЕЕ $1,15 \pm 0,09$ vs. $0,80 \pm 0,13$, $p = 0,036$), но не глимепирида или глибенкламида. Ряд исследователей демонстрирует статистически значимые изменения уровня глюкозы и инсулина в крови натощак у пациентов — носителей минорной аллели лизина гена KCNJ11 [41]. С другой стороны, имеются данные о недостаточной эффективности терапии препаратами группы СМ при носительстве полиморфизма E23K [42–44]. В работах, изучавших влияние мутаций в гене ABCC8, показано, что гомозиготы GG, в отличие от носителей аллеля риска Т, демонстрировали значимое снижение HbA_{1c} и уровня глюкозы плазмы как натощак, так и постпрандиально [45, 46].

Практически отсутствуют исследования, посвящённые оценке влияния полиморфизма генов KCNJ11 и ABCC8 на эффективность терапии иДПП-4. *Jamaluddin J.L. и соавт.* показали, что ответ на терапию ситаглиптином, вилдаглиптином и линаглиптином зависит от носительства полиморфизма rs 2285676 гена KCNJ11. При этом учитывался также уровень триглицеридов крови и диастолического артериального давления [47].

Ген TCF7L2 локализован на длинном плече хромосомы 10 (10q25.3). Данный ген кодирует транскрипционный фактор Wnt — сигнального пути, представляющего собой сеть белков, которые передают сигналы с поверхности клетки в ядерную ДНК, осуществляя

регуляцию экспрессии генов. Исследования последних лет демонстрируют пересечение Wnt — сигнального пути с инкретиновой осью, то есть его способность модулировать действие инкретиновых гормонов. Ген TCF7L2 рассматривается в качестве основного регулятора синтеза и процессинга инсулина, оказывает влияние на функциональную активность и пролиферацию β -клеток поджелудочной железы [48, 49]. Полиморфные локусы этого гена rs 7903146, идентифицированные в интроне 3 и rs 12255372, идентифицированные в интроне 4 показали сильную ассоциацию с СД 2 типа в разных этнических группах [50]. Распространённость мутации в популяциях европейского типа составляет 32 %. Носительство аллеля риска Т rs 7903146 ассоциируется с нарушением глюкозозависимой секреции инсулина, снижением инкретинового эффекта, повышением уровня проинсулина и соотношения проинсулин — инсулин [51].

В исследовании *Srinivasan и соавт.* 608 добровольцев без СД были генотипированы по полиморфизму rs 7903146 гена TCF7L2. При оценке острого ответа на метформин в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у гомозигот по аллелю риска Т (ТТ — генотип) было выявлено более выраженное снижение уровня глюкозы между посещениями ($\beta = -1,61$, $p = 0,047$) после введения метформина. Т-аллель также ассоциировалась с более высокими базальными уровнями глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) при первом посещении ($\beta = 1,52$, $p = 0,02$ и $\beta = 0,96$, $p = 0,002$ для общего и активного ГПП-1, соответственно) и во всех точках ПГТТ после приёма метформина [52]. *Махрова И.А. и соавт.* показали, что у детей с ожирением и метаболическим синдромом и генотипом С/Т гена TCF7L2 применение метформина эффективно способствует снижению массы тела и нормализации углеводного обмена [53]. С другой стороны, в исследовании Go-DARTS было показано наличие взаимосвязи между аллельными вариантами гена TCF7L2 и сахароснижающим эффектом препаратов сульфонилмочевины, но не метформина [54]. Наконец, в работе *Zimdahl H.* было показано, что гомозиготы СС более чувствительны к терапии линаглиптином, чем гомозиготы по мутантному аллелю ТТ (ΔHbA_{1c} составило 0,8 и 0,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день бесспорно имеются убедительные данные о том, что гены-кандидаты, ответственные за процессы синтеза и секреции инсулина, вносят свой вклад в особенности индивидуального ответа на терапевтическое воздействие. Полиморфные маркёры генов, ассоциированные с развитием сахарного диабета 2 типа, оказывают влияние на эффекты пероральной сахароснижающей терапии как основные, так и побочные. Но несмотря на большое количество информации, связанной с

оценкой эффективности и безопасности гипогликемизирующей терапии в зависимости от индивидуальных генетических особенностей пациента, она по-прежнему не позволяет сделать однозначных выводов. Результаты многих исследований противоречат друг другу, или же отмечаемые тенденции не достигают уровня статистической значимости, для целого ряда широко применяющихся ПСПП ассоциации ответа с генами секреции инсулина не изучены. Этот факт свидетельствует о востребовании дальнейших исследова-

ний фармакогенетики ПССП, которые позволят уточнить наиболее значимые факторы, и учитывать их при прогнозировании индивидуального ответа на фармакотерапию. Не вызывает сомнений тот факт, что более полное представление об индивидуальной реакции организма на лекарственное воздействие даст комплексная оценка генетически детерминированных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики пероральных сахароснижающих препаратов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шорохова Полина Борисовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: poliamina@gmail.com

аспирант, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Shorokhova Polina

Corresponding author

e-mail: poliamina@gmail.com

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Загородникова Ксения Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN-код: 4669-2059

к.м.н., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Zagorodnikova Ksenia

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

Candidate of Medical Sciences, Head of Central Research Laboratory North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Баранов Виталий Леонидович

д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Baranov Vitaly

DM, professor, Department of endocrinology named after acad. V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Ворохобина Наталья Владимировна

ORCID ID: 0000-0002-9574-105X

SPIN-код: 4062-6409

д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Vorokhobina Natalya

ORCID ID: 0000-0002-9574-105X

SPIN code: 4062-6409

DM, professor, Head of Department of endocrinology named after acad. V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Литература / References

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 2017; 8th edition: 7–11.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Ametov AS. *Saharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ).]
3. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773–795. DOI: 10.2337/db09-9028
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — № 4. — С. 6–17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):6–17. (In Russ).]
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2017. Сахарный диабет. — 2017; — 20(1S). — С.1–112. [*Standards of specialized diabetes care*. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th Edition. Moscow: UP PRINT; 2017. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1–112. (In Russ).]

6. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. — С. 531–556. [*Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Endokrinologiya*. Ed by I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Pp. 531–556. (In Russ).]
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2008;31:1–11.
8. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):e128–129. DOI: 10.2337/dc15-0812
9. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Mar;122(6):253–270. DOI: 10.1042/CS20110386
10. Bailey C. J., Wilcock C., Scarpello J. H. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008 Aug;51(8):1552–1553. DOI: 10.1007/s00125-008-1053-5
11. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014 Jun 26;510(7506):542–546. DOI: 10.1038/nature13270
12. Prager R, Sherthaner G, Graf H. Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1986;12(6):346–350.

13. Bailey CJ. The current drug treatment landscape for diabetes and perspectives for the future. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Aug;98(2):170–184. DOI: 10.1002/cpt.144
14. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15(6):540–559. DOI: 10.4158/EP.15.6.540
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2011. — №1. — С. 95–105. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Consensus statement by a panel of experts of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) on initiation and intensification of hypoglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2011;1:95–105. (In Russ).]
16. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007 May;132(6):2131–2157. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
17. Kim W, Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev.* 2008 Dec;60(4):470–512. DOI: 10.1124/pr.108.000604
18. Perfetti R. The role of GLP-1 in the regulation of the islet cell mass. *Medscape Diabet Endocrinol.* 2004;6(2):134–138.
19. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in Type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008 Feb;34 Suppl 2:S65–72. DOI: 10.1016/S1262-3636(08)73397-4
20. Nauck MA. Incretin-based therapies for Type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med.* 2011 Jan;124 (1 Suppl):S3–18. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.002
21. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999 Sep;104(6):787–94. DOI: 10.1172/JCI17231
22. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [*Klinicheskaya farmakologiya: nacional'noe rukovodstvo.* Ed by Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
23. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. 2-е изд. / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [*Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij ehndokrinnoj sistemy i narushenij obmena veshchestv.* 2-e izd. Ed by I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).]
24. Серединин С.Б. *Лекции по фармакогенетике.* — М.: Издательство МИА; 2004. — С. 12–48. [Seredinin SB. *Lekcii po farmakogenetike.* Moscow: MIA Publishers; 2004. pp. 12–48. (In Russ).]
25. Сычев Д.А. *Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов.* — М.: 2011. — С. 8–15. [Sychev DA. *Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretaciya rezul'tatov.* Moscow: 2011. pp. 8–15. (In Russ).]
26. *Клиническая фармакогенетика: учебное пособие* / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [*Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie.* Ed by V.G. Kukesa, N.P. Bochkova. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ).]
27. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate – sensitive potassium channels. *Endocr Rev.* 1999 Apr;20(2):101–135. DOI: 10.1210/edrv.20.2.0361
28. Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003 Feb;81(2):133–176.
29. Flanagan SE, Clauin S, Bellanne-Chantelot C, et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat.* 2009 Feb;30(2):170–180. DOI: 10.1002/humu.20838
30. James C, Kapoor RR, Ismail D, et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet.* 2009 May;46(5):289–299. DOI: 10.1136/jmg.2008.064337
31. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet.* 1996 Nov;5(11):1809–1812.
32. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med.* 2004 Apr 29;350(18):1838–1849. DOI: 10.1056/NEJMoa032922
33. Florez JC, Jablonski KA, Kahn SE, et al. Type 2 diabetes-associated missense polymorphisms KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2007 Feb;56(2):531–536. DOI: 10.2337/db06-0966
34. Lang VY, Fatehi M, Light PE. Pharmacogenomic analysis of ATP-sensitive potassium channels coexpressing the common type 2 diabetes risk variants E23K and S1369A. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Mar;22(3):206–214. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32835001e7
35. Fatehi M, Raja M, Carter C, et al. The ATP-sensitive K⁺ channel ABCC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes.* 2012 Jan;61(1):241–249. DOI: 10.2337/db11-0371
36. Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:257–291. DOI: 10.1146/annurev.genom.4.070802.110436
37. Gloyn AL, Hashim Y, Ashcroft SJ, et al. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). *Diabet Med.* 2001 Mar;18(3):206–212.
38. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, et al. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with KCNJ11 polymorphisms. *Arch Med Res.* 2009 Jul;40(5):387–392. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.06.006
39. Ragia G, Tavidou A, Petridis I, et al. Association of KCNJ11E23K gene polymorphism with hypoglycemia in sulfonylurea-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Oct;98(1):119–124. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.04.017
40. Sato R, Watanabe H, Genma R, et al. ABCC8 polymorphism (Ser1369Ala): influence on severe hypoglycemia due to sulfonylureas. *Pharmacogenomics.* 2010 Dec;11(12):1743–1750. DOI: 10.2221/pgs.10.135
41. Li Q, Chen M, Zhang R, et al. KCNJ11 E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in Chinese type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Oct;41(10):748–754. DOI: 10.1111/1440-1681
42. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2334–2339. DOI: 10.1210/jc.2005-2323
43. Holstein A, Hahn M, Stumvoll M, et al. The E23K variant of KCNJ11 and the risk for severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2009 May;41(5):387–390. DOI: 10.1055/s-0029-1192019
44. El-Sisi AE, Hegazy SK, Metwally SS, et al. Effect of genetic polymorphisms on the development of secondary failure to sulfonylurea in egyptian patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011 Aug;2(4):155–164. DOI: 10.1177/2042018811415985
45. Feng Y, Mao G, Ren X, et al. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2008 Oct;31(10):1939–1944. DOI: 10.2337/dc07-2248
46. Zhang H, Liu X, Kuang H, et al. Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jul;77(1):58–61. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.10.021
47. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2016 Jun;17(8):867–881. DOI: 10.2217/pgs-2016-0010
48. Chiang YT, Ip W, Jin T. The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function. *Front Physiol.* 2012 Jul 12;3:273. DOI: 10.3389/fphys.2012.00273
49. Xiong X, Shao W, Jin T. New insight into the mechanisms underlying the function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 in pancreatic β-cells: the involvement of the Wnt signaling pathway effector β-catenin. *Islets.* 2012 Nov-Dec;4(6):359–365. DOI: 10.4161/isl.23345
50. Peng S, Zhu Y, L B, et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated metaanalysis involving 121174 subjects. *Mutagenesis.* 2013 Jan;28(1):25–37. DOI: 10.1093/mutage/ges048
51. Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia.* 2008; 51: 597–601.
52. Srinivasan S, Kaur V, Chamarthi B, et al. TCF7L2 Genetic Variation Augments Incretin Resistance and Influences Response to a Sulfonylurea and Metformin: The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH). *Diabetes Care.* 2018 Mar;41(3):554–561. DOI: 10.2337/dc17-1386
53. Махрова И.А., Глотов О.С., Глебова М.А. и др. Эффективность применения метформина при ожирении и метаболическом синдроме у детей и подростков в зависимости от полиморфизма гена TCF7L2 // *Медицинская генетика.* — 2012. — 4(118). — С. 29–35. [Makchrova IA, Glotov OS, Glebova MA. Efficiency of metformin treatment for obesity and metabolic syndrome in children and adolescents depends of TCF7L2 genotype. *Medicinskaya genetika.* 2012; 4(118): 29–35. (In Russ).]
54. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes.* 2007 Aug;56(8):2178–2182. DOI: 10.2337/db07-0440
55. Zimdahl H, Itrich C, Graefe-Mody U, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia.* 2014 Sep;57(9):1869–1875. DOI: 10.1007/s00125-014-3276-y

Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний

Застрожина А.К.¹, Сычёв Д.А.²

¹ – ГБУЗ «Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме. Согласно современным данным, H1-антигистаминные препараты 2-го поколения являются субстратами гликопротеина P, кодируемого геном множественной лекарственной устойчивости, а также субстратами ряда изоферментов семейства цитохрома P 450, синтез которых кодируется соответствующими генами. Указанные гены имеют высокую степень полиморфизма, что в свою очередь может быть сопряжено с изменением активности кодируемых белков. Изменение уровня эффлюкса блокаторов H1-гистаминовых рецепторов, а также изменение уровня их биотрансформации, может оказывать влияние на показатели эффективности и безопасности этих лекарственных средств. Целью данного обзора было обобщить имеющуюся на сегодняшний день информацию о фармакогенетических особенностях блокаторов H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения и предположить, какие механизмы могут лежать в основе межличностной вариабельности эффективности и безопасности терапии аллергических заболеваний.

Ключевые слова: фармакогенетика; H1-антигистаминные препараты; гликопротеин P; цитохром P450

Для цитирования:

Застрожина А.К., Сычёв Д.А. Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 15–20. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10003

Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of H1-histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases

Zastrozhina A.K.¹, Suchev D.A.²

¹ – Children's state polyclinic No. 42 of the Moscow Department of health, Moscow

² – Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Today it is known that the second-generation H1-antihistamines are substrates for the P-glycoprotein, that is encoded by the multiple drug resistance gene. The metabolism of the second-generation H1-antihistamines involves a number of cytochrome P450 isoenzymes that encoded by the corresponding genes. All these noted genes are polymorphic, that can affect the activity of encoded proteins. Efflux alteration of second-generation H1-antihistamines, as well as modifications in their biotransformation, can affect their efficacy and safety. The purpose of this review was to generalize current available information about pharmacogenetic characteristics of second-generation H1-antihistamines and to suspect interindividual variability mechanisms of their efficacy and safety for allergic diseases.

Keywords: pharmacogenetics; second-generation H1-antihistamines; P-glycoprotein; cytochrome P450

For citations:

Zastrozhina AK, Suchev DA. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of H1-histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:15–20. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10003

Фармакокинетика и фармакодинамика H1-антигистаминных лекарственных средств

Блокаторы H1-антигистаминовых рецепторов являются препаратами 1-й линии в терапии многих аллергических заболеваний, в том числе в терапии аллергического ринита и крапивницы [1–4]. Своё основное действие они оказывают посредством связывания H1-гистаминовых рецепторов, являясь при этом конкурентными антагонистами гистамина [5]. В настоящее время выделяют два поколения блокаторов H1-гистаминовых рецепторов. Применение антигистаминовых препаратов 1-го поколения сопровождалось развитием нежелательных лекарственных реакций, основной среди которых — седативный эффект. Применение первых антигистаминных препаратов 2-го поколения (терфенадина, астемизола) было резко ограничено в связи с развитием кардиотоксических реакций, особенно при одновременном приёме данных препаратов с ингибиторами метаболизирующих их изоферментов CYP3A4 [6–7]. Последующие антигистаминные препараты 2-го поколения показали себя как эффективные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, практически не вызывающие нежелательных лекарственных реакций при приёме в рекомендованных дозах.

Как же достигнуто снижение нежелательных лекарственных реакций у антигистаминных препаратов 2-го поколения? Липофильная неполярная структура H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения позволяет им проникать через все гистогематические барьеры, в частности, через мембраны эндотелиоцитов мозговой ткани. Здесь, являясь низкоселективными, они конкурентно взаимодействуют с гистаминовыми, серотониновыми, мускариновыми, холинергическими рецепторами [9–11], оказывая при этом седативный, анксиолитический, атропиноподобный, хинидиноподобный, антисеротониновый, вазодилатирующий и другие эффекты [12–14]. На сегодняшний день считается, что снижение этих эффектов у H1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения во многом связано с работой гликопротеина Р. Тем не менее в литературе имеются данные о развитии различных нежелательных лекарственных реакций при приёме H1-антигистаминных препаратов 2-го поколения. Среди таких реакций седативный, холинергический эффекты [15–17]. Например, при приёме фексофенадина и цетиризина в 10 % случаях отмечен седативный эффект [18]. Кроме того, в литературе имеются данные о случаях гепатотоксических эффектов [19, 20], а также описаны кардиотоксические эффекты [21].

Ещё одной проблемой применения H1-антигистаминовых препаратов является широкая вариабельность ответа на терапию данными препаратами, при этом остаётся группа пациентов, не отвечающая на терапию данными препаратами даже в высоких дозах [22–25]. В 2010 г. [25] в исследовании на 80 пациентах с хронической крапивницей, получающих в

качестве терапии левоцетиризин или дезлоратадин, было показано, что только 15 % респондентов хорошо отвечали на терапию, при этом 10 % пациентов оказались не чувствительны к терапии совсем, а 75 % респондентов были чувствительны только к высоким дозам антигистаминных препаратов [25].

Такая межиндивидуальная вариабельность эффективности и безопасности антигистаминных лекарственных средств 2-го поколения может быть связана с индивидуальными различиями на этапах их метаболизма.

Гликопротеин Р и индивидуальный ответ на H1-антигистаминные лекарственные средства

Гликопротеин Р представляет собой эффлюксный трансмембранный АТФ-зависимый белок-переносчик, кодируемый геном множественной лекарственной устойчивости MDR1 (ABCB1). Гликопротеин Р выполняет защитную функцию, экспортируя и снижая проходимость вредных и ненужных химических веществ. Экспрессия гликопротеина Р происходит на цитоплазматической мембране энтероцитов, гепатоцитов, клетках проксимальных почечных канальцев, а также эндотелиоцитов гистогематических барьеров, в частности, в центральной нервной системе [26, 27]. Таким образом, эффлюксная функция гликопротеина Р влияет на интестинальную абсорбцию, билиарную или почечную экскрецию его субстратов, а также на прохождение веществ через гематоэнцефалический барьер [28]. Субстратами гликопротеина Р являются многие лекарственные средства, в том числе и блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, что было неоднократно показано во многих исследованиях [29–33]. Таким образом снижается возможность возникновения нежелательных лекарственных реакций при приёме блокаторов H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения.

Одной из возможных причин появления нежелательных лекарственных реакций у H1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения может быть изменение функции гликопротеина Р, что позволяет препаратам проникать через клеточные барьеры и взаимодействовать с соответствующими рецепторами. Работа гликопротеина Р зависит от многих факторов. Во-первых, это АТФ-зависимый белок, и его транспортная функция зависит от энергетических возможностей клетки. Было показано возрастание базовой активности АТФазы в несколько раз при введении субстратов гликопротеина Р [32, 34]. Во-вторых, уровень эффлюкса вещества зависит от аффинитета субстрата к гликопротеину Р [35]. В-третьих, важным фактором, влияющим на уровень эффлюкса, является генетический. Гликопротеин Р кодируется геном множественной устойчивости ABCB1 (MDR1), расположенным на 7 хромосоме в локусе р21-21.1. У группы мышей с нокаутированным геном гликопротеина Р по сравне-

нию с группой мышей с диким аллелем наблюдалось снижение эффлюксной способности гликопротеина Р [29]. На сегодняшний день известно более 50 полиморфизмов данного гена. Наиболее изученными являются С3435Т, С1236Т и G2677Т/А. Считается, что полиморфизмы С3435Т и С1236Т ответственны за снижение экспрессии гликопротеина Р [26]. Неоднократно было показано влияние полиморфизма С3435Т гена MDR1 на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики фексофенадина [36, 37] и рупатадина [38], а также была показана статистически значимое влияние полиморфизма 1236С > Т на ответ терапии фексофенадином [18, 39].

Кроме того, важно учитывать межлекарственные взаимодействия. Многие лекарственные средства являются ингибиторами гликопротеина Р и при совместном приёме также могут способствовать развитию нежелательных лекарственных реакций Н1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения. Так, в исследовании 2007 г. было показано, что при одновременном приёме цетиризина и верапамила, ингибитора гликопротеина Р, у респондентов наблюдался седативный эффект в сравнении с группой, получавшей только цетиризин [40].

Изоферменты цитохрома Р450 и индивидуальный ответ на Н1-антигистаминные лекарственные средства

В метаболизме антигистаминных препаратов 2-го поколения принимают участие изоферменты системы цитохрома Р450, в частности, большой вклад вносят изоферменты семейства СYP3А, изофермент СYP2D6, СYP2C19.

Цитохром Р450 представляет собой группу ферментов-монооксигеназ, катализирующих реакции микросомального окисления многих эндогенных и экзогенных веществ [41]. Цитохром Р450 обнаружен во многих органах и тканях, таких как лёгкие, почки, мозг, кишечник, надпочечники, однако в большей степени экспрессия изоферментов Р450 происходит в печени [42]. Огромную роль изоферменты цитохрома Р450 играют в первой фазе биотрансформации ксенобиотиков и некоторых эндогенных соединений, таких как холестерин, стероидные гормоны, в результате которой вещества приобретают полярные свойства и способность к дальнейшим превращениям.

Работа изоферментов системы цитохрома Р450 зависит от многих факторов. Среди них различные вещества, способные индуцировать или ингибировать активность некоторых изоферментов системы. Кроме того, функция изоферментов Р450 во многом зависит от состояния генов, кодирующих соответствующие изоформы. Наличие полиморфизмов в этих генах, таких как точечные замены нуклеотидов, делеции или дубликации, может быть причиной снижения или повышения активности кодируемых изофермен-

тов [43, 44], что приведет к изменению метаболизма лекарственных средств и, в последствии, может стать причиной межиндивидуальной вариабельности в их биотрансформации [45]. Было показано влияние полиморфных вариантов гена СYP3А5 на фармакокинетические и фармакодинамические показатели рупатадина [38], а в исследованиях 2005 г. было показано статистически значимое влияние полиморфизма СYP2D6*10 на фармакокинетические и фармакодинамические показатели лоратадина [46]. В 2006 г. было показано, что присутствие у японцев аллеля СYP2D6*10 является риском развития гиперемии, индуцированной Н1-антигистаминными препаратами [47].

Другие гены - кандидаты, влияющие на индивидуальный ответ терапии блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения

Кроме того, в настоящее время в фармакогенетических исследованиях ведётся поиск и других возможных генов-кандидатов, которые на том или ином этапе могут повлиять на механизм действия блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов 3-го поколения.

Простагландин D2 является основным метаболитом арахидоновой кислоты при её окислении по циклооксигеназному пути. Образуюсь в тучных клетках, простагландин D2 играет огромную роль в реакциях немедленного типа. Изменение его экспрессии так или иначе может влиять на течение заболевания и на чувствительность к терапии. Так, в 2009 г. [48] изучались полиморфизмы гена простагландина D2 CRTH2 и их влияние на эффективность терапии Н1-антигистаминными препаратами у пациентов, страдающих хроническими формами крапивницы. Была показана статистически значимая разница в показателях эффективности Н1-антигистаминовых препаратов 2-го поколения у пациентов, страдающих хроническими формами крапивницы, имеющих мутантный аллель по полиморфному маркёру -466Т>С гена CRTH2 в сравнении с носителями немутантного аллеля. Пациенты с генотипом ТТ были чувствительны к более высоким дозам Н1-антигистаминных препаратов.

Высокоаффинный рецептор иммуноглобулина Е экспрессируется на поверхности эффекторных клеток, таких как тучные клетки и базофилы. Альфа цепь данного белка играет важнейшее значение в развитии IgE-зависимого ответа. В 2015 г. [49] была показана ассоциация полиморфизма rs2298805 гена высокоаффинного рецептора иммуноглобулина Е FCER1A с эффективностью терапии Н1-антигистаминовыми препаратами у пациентов с крапивницей.

Ещё одна система, способная оказывать влияние на эффективность и безопасность блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения — это транспортная система органических анионов, представители которой встречаются во многих тканях.

В 2011 г. [50] было показано влияние полиморфизма 1457C>T, ассоциированного со снижением транспортной функции полипептида, транспортирующего органические анионы 2В1 ОАТР2В1, гена SLCO2В1 на фармакокинетические и фармакодинамические показатели фексофенадина. Возможно, что изменение транспортной функции ОАТР2В1, изменяя биодоступность фексофенадина, может повлиять и на его эффективность и безопасность.

В 2014 г. был выявлен ещё один ген-кандидат [51]. В исследовании, включавшем 191 пациента с хроническими формами крапивницы, было показано влияние полиморфизма rs11673309 гена рецептора компонента C5а комплемента C5AR1 на эффективность терапии H1-антигистаминовыми препаратами 2-го поколения.

Список всех генов-кандидатов с указанием полиморфного маркера указан в табл. 1.

Заключение

Таким образом, профиль эффективности и безопасности H1-антигистаминовых препаратов остаётся предметом дебатов. В литературе имеются многочисленные противоречивые данные в отношении их седативного, антихолинергического и кардиотоксического эффектов. Кроме того, имеет место широкая вариабельность ответа на терапию этими препаратами, при этом остаётся группа пациентов, толерантная к терапии данными препаратами даже в высоких дозах. Вариабельность эффективности и безопасности воздействия антигистаминных препаратов 2-го поколения может быть связана со многими факторами, среди

которых аффинность и селективность к H1-рецепторам, активность метаболизирующих эти препараты ферментов, активность белков-транспортёров, субстратами которых данные препараты являются, а также другие факторы, приводящие к индивидуальной чувствительности пациентов к препаратам на этапах их адсорбции, распределения в тканях, метаболизма и выведения. Таким образом, механизм такой вариабельной эффективности и безопасности терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения вызывает множество вопросов и требует дальнейшего более подробного изучения взаимосвязи фармакокинетических, фармакодинамических и фармакогенетических особенностей антигистаминных препаратов, что может иметь немалое значение в решении вопросов их эффективности и безопасности у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями. Генетические особенности пациентов могут оказать помощь как в непосредственном выборе того или иного антигистаминного препарата в зависимости от его фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, а также в подборе дозы лекарственного препарата, способствуя эффективности терапии и снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций, в частности такие исследования будут полезны в прогнозировании выбора препарата у пациентов, страдающих хроническими формами крапивницы, где, согласно мировым рекомендациям, при неэффективности стандартных доз блокаторов H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, рекомендовано их двукратное и четырёхкратное увеличение [2].

Таблица 1

Гены-кандидаты, полиморфизмы которых могут оказывать влияние на эффективность и безопасность антигистаминных препаратов

Ген	Полиморфизм	Rs	Комментарии
CYP3A5	*3 689-1G>A	rs776746	Экспрессия неактивной формы изофермента. Повышение плазменной концентрации рупатадина [38].
MDR1 (ABCB1)	*8 1236C>T	rs1128503	Снижение экспрессии Р-гликопротеина. Влияние на фармакодинамические и фармакокинетические фексофенадина и рупатадина [18, 38, 39].
	*6 3435C>T	rs1045642	
CYP2D6	*10 100C>T	rs1065852	Снижение активности изофермента CYP2D6. Риск развития гиперсомнии [46, 47].
CRTH2	–466T>C	rs533116	Присутствие мутантного аллеля повышает чувствительность к H1-антигистаминным препаратам 2-го поколения [48].
FCER1A	159304153A>G	rs2298805	Присутствие аллеля А ассоциировано с лучшим ответом на терапию H1-антигистаминными препаратами 2-го поколения [49].
SLCO2B1	1457C > T	rs2306168	Снижение транспортной функции полипептида ОАТР2В1 [50].
C5AR1	–1330T/G	rs11673309	Влияние на эффективность терапии H1-антигистаминовыми препаратами [51].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Застрожина Анастасия Константиновна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: etc_@bk.ru

ORCID ID: 0000-0002-1622-6456

SPIN-код: 9261-0837

врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Zastrozhina Anastasia

Corresponding author

e-mail: etc_@bk.ru

ORCID ID: 0000-0002-1622-6456

SPIN code: 9261-0837

the doctor the allergist-immunologist Children's state polyclinic No. 42 of the Moscow Department of health, Moscow

Sychev Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

1. Bousquet J, Reid J, van Weel C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008 Aug;63(8):990–996. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01642.x
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7): 868–887. DOI: 10.1111/all.12313
3. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007 May;37(5): 631–650. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02678.x
4. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2 Suppl):S1–84. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.003
5. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21):2203–2217. DOI: 10.1056/NEJMra033121
6. Woosley RL. Cardiac Actions of Antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:233–252. DOI: 10.1146/annurev.pa.36.040196.001313
7. Renwick AG. Metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul;29 Suppl 3: 116–124.
8. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-Generation Antihistamines. *Drugs*. 1999 Jan;57(1):31–47.
9. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2) LEN position paper. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):459–466. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
10. Jauregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in drivers, aircrew and occupations of risk. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23 Suppl 1:27–34.
11. Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, et al. Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol*. 1987 Mar;43(3):277–282.
12. Гушин И.С. Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. — М.: Авестис Фарма; 2000. [Gushchin IS. *Antigistaminnye preparaty*. Posobie dlya vrachej. Moscow: Avestis Pharma; 2000. (In Russ).]
13. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н., и др. Антигистаминные препараты в практике детского врача. Руководство для врачей. — М.: ГОУ ДПУ РМАПО Росздрава; 2001. [Korovina NA, Cheburkin AV, Zaharova IN, et al. *Antigistaminnye preparaty v praktike detskogo vracha*. Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: GOU DPU RMAPO Roszdrava; 2001 (In Russ).]
14. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // *Российский аллергологический журнал*. — 2009. — № 1. — С. 78–84. [Luss LV. Antihistamines in the treatment of allergic and pseudoallergic reactions. *Rossiyskij allergologicheskij zhurnal*. 2009;1:78–84. (In Russ).]
15. Ring G, Brockow K, Ollert M, et al. Antihistamines in urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1999 Mar;29 Suppl 1: 31–37.
16. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/ GA2LEN Task force consensus report: the autologous serum skin test in urticarial. *Allergy*. 2009 Sep;64(9):1256–1268. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
17. Ключарова А.Р. Скороходкина О.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии хронической крапивницы антигистаминными препаратами II поколения // *Практическая Медицина*. — 2012. — 2(57). — С. 204–207. [Klyucharova A.R. Skorohodkina O.V. Comparative evaluation of efficacy and safety in the treatment of chronic urticaria antihistamines preparations II generation. *Prakticheskaya Medicina*. 2012;2(57):204–207. (In Russ).]
18. Колхир П.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., и др. Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеид-Р, на фармакокинетику блокатора H1-гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина // *Аллергология и иммунология*. — 2006. — Т. 7. — № 3. — С. 279а–279. [Kolkhir PV, Ignatiev IV, Sychev DA, et al. Vliyanie nositel'stva genotipov po polimorfnomu markeru S3435T gena MDR1, kodiruyushchego glikoproteid-P, na farmakokinetiku blokatora N1-gistaminovyh receptorov III pokoleniya feksafenadina. *Allergologiya i immunologiya*. 2006;7(3):279a–279. (In Russ).]
19. Rodríguez-Gómez SJ, Zamora-Martínez T, Bailador-Andrés C, et al. Severe intrahepatic cholestasis associated with cetirizine (in Spanish). *Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;32(5):383–384. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.175
20. Fong DG, Angulo P, Burgart LJ, et al. Cetirizine-induce cholestasis. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Oct;31(3):250–253.
21. Abernethy DR, Barbey JT, Franc J, et al. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: both antihistamines are associated with QTc prolongation. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):96–103. DOI: 10.1067/mcp.2001.114230
22. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998 Apr;138(4):635–638.
23. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317–330. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
24. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with nonsedating antihistamines: is there evidence for up dosing? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(3):141–144; quiz 2 p preceding 145
25. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):676–682. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
26. Сычёв Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии // *Клиническая Фармакология и Терапия*. — 2005. — 14(1). — С. 1–5. [Sychev DA, Ignatiev IV, Ramenskaya GV, et al. Znachenie polimorfizma gena MDR1, kodiruyushchego glikoprotein-P dlya individualizatsii farmakoterapii. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2005;14(1): 1–5. (In Russ).]
27. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств // *Биомедицина*. — 2010. — № 4. — С. 24–32. [Tashenova AI. Transport system glycoproteina-P and pharmacokinetics of generic drugs. *Biomedicine*. 2010;4:24–32. (In Russ).]
28. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25;61(25):2495–2502. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.058

29. Chen C, Hanson E, Watson JW, et al. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos.* 2003 Mar;31(3):312–318.
30. Chishty M, Reichel A, Siva J, et al. Affinity for the P-glycoprotein efflux pump at the blood-brain barrier may explain the lack of CNS side-effects of modern antihistamines. *J Drug Target.* 2001 Jun;9(3):223–228.
31. Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, et al. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos.* 1999 Aug;27(8):866–871. DOI: 10.1124/dmd.105.007559
32. Ohashi R, Kamikozawa Y, Sugiura M, et al. Effect of P-glycoprotein on intestinal adsorption and brain penetration of antiallergic agent bepotastine besilate. *Drug Metab Dispos.* 2006; May;34(5):793–799. DOI: 10.1124/dmd.105.007559
33. Polli JW, Baughman TM, Humphreys JE, et al. P-glycoprotein influences the brain concentrations of cetirizine (Zyrtec), a second-generation non-sedating antihistamine. *J Pharm Sci.* 2003 Oct;92(10):2082–2089. DOI: 10.1002/jps.10453
34. Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, et al. Evaluation of the interaction of loratadine and desloratadine with P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 2001 Aug;29(8):1080–1083.
35. Omote H, Al-Shawi MK. Interaction of transported drugs with the lipid bilayer and P-glycoprotein through a solvation exchange mechanism. *Biophys J.* 2006 Jun 1;90(11):4046–4059.
36. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene.* 2003 Oct 20;22(47):7468–7485. DOI: 10.1038/sj.onc.1206948
37. Yi SY, Hong KS, Lim HS, et al. A variant 2677a allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Nov;76(5):418–427.
38. Xiong Y, Yuan Z, Yang J, et al. CYP3A5*3 and MDR1 C3435T are influencing factors of inter-subject variability in rupatadine pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016 Apr;41(2):117–124. DOI: 10.1007/s13318-014-0236-3
39. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to fexofenadine among Jordanians. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Nov;51(11):880–887. DOI: 10.5414/CP201968
40. Conen S, Theunissen EL, Vermeeren A, et al. The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. *Psychopharmacology (Berl.).* 2013 Sep;229(1):9–19. DOI: 10.1007/s00213-013-3075-z
41. Lewis DFV. *Guide to cytochromes P450. Structure and function.* London and New York: Taylor & Francis; 2001.
42. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol.* 2008 Oct;82(10):667–715. DOI: 10.1007/s00204-008-0332-8
43. *Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие* / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР Медиа; 2007. [*Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie.* Ed by VG Kukes, NP Bochkov. Moscow: GEOTAR Media; 2007. (In Russ).]
44. *Кинетика и динамика пребывания токсических соединений в организме: учебное пособие* / В.А. Вавилин и др.; Федеральное агентство по образованию, Новосибирский гос. ун-т, Фак. естественных наук, Каф. химии окружающей среды, Ин-т молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. — Новосибирск: Новосибирский гос. ун-т; 2008. [*Kinetika i dinamika prebyvaniya toksicheskikh soedinenij v organizme: uchebnoe posobie* / VA. Vavilin i dr.; Federal'noe agentstvo po obrazovaniyu, Novosibirskij gos. un-t, Fak. estestvennyh nauk, Kaf. himii okruzhayushchej sredy, In-t molekulyarnoj biologii i biofiziki SO RAMN. — Novosibirsk: Novosibirskij gos. un-t; 2008. (In Russ).]
45. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochrome P450. *Lancet.* 2002 Oct 12;360(9340):1155–1162. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11203-7
46. Yin OQ, Shi XJ, Tomlinson B, et al. Effect of cyp2d6*10 allele on the pharmacokinetics of loratadine in chinese subjects. *Drug Metab Dispos.* 2005 Sep;33(9):1283–1287. DOI: 10.1124/dmd.105.005025.
47. Saruwatari J, Matsunaga M, Ikeda K, et al. Impact of CYP2D6*10 on H1-antihistamine-induced hypersomnia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Dec;62(12):995–1001. DOI: 10.1007/s00228-006-0210-3
48. Palikhe NS, Kim S, Ye Y, et al. Association of CTRH2 gene polymorphisms with the required dose of antihistamines in patients with chronic urticarial. *Pharmacogenomics.* 2009 Mar;10(3):375–383. DOI: 10.2217/14622416.10.3.375
49. Guo A, Zhu W, Zhang C, et al. Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticaria and efficacy of nonsedating H1-antihistamines in Chinese patients. *Arch Dermatol Res.* 2015 Mar;307(2):183–190. DOI: 10.1007/s00403-014-1525-z
50. Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, et al. The effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Feb;21(2): 84–93.
51. Yan S, Chen W, Wen S, et al. Influence of component 5a receptor 1 (C5AR1) -1330T/G polymorphism on nonsedating H1-antihistamines therapy in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014 Dec;76(3):240–295. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.09.012

Генетические предпосылки гиповитаминоза D и современные методы его коррекции у детей

Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

Резюме. По данным литературы, снижение концентрации витамина D в крови ассоциировано с различными заболеваниями у детей, такими как рахит, остеопороз, ювенильный идиопатический артрит, сердечно-сосудистые, онкологические и аллергические заболевания, сахарный диабет. Обнаружены ассоциации мутаций генов системы витамина D с вышеуказанными заболеваниями. В данной статье рассматривается метаболизм витамина D, значимые гены, играющие важную роль в метаболизме витамина D и однонуклеотидные замены в них, ассоциированные с пониженной концентрацией витамина D в крови и различными заболеваниями. Также рассмотрены современные рекомендации по питанию и медикаментозному лечению гиповитаминоза в детском возрасте, которые могут лежать в основе межиндивидуальной вариабельности эффективности и безопасности терапии аллергических заболеваний.

Ключевые слова: витамин D; дефицит витамина D; VDR; CYP27B1; CYP24A1; CYP2R1; DHCR7; GC; профилактика гиповитаминоза D; лечение гиповитаминоза D

Для цитирования:

Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические предпосылки гиповитаминоза D и современные методы его коррекции у детей // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 21–26. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10004

Genetic background vitamin D deficiency and modern methods of its correction in children

Zelenskaya E.M., Lifshits G.I.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Abstract. According to the literature, a decrease in vitamin D in the blood is associated with various diseases in children, such as rickets, osteoporosis, juvenile idiopathic arthritis, cardiovascular, oncological and allergic diseases, diabetes. Associations of gene mutations of the vitamin D system with the above diseases have been found. This article examines the metabolism of vitamin D, significant genes that play an important role in the metabolism of vitamin D and single nucleotide substitutions in them, associated with a reduced concentration of vitamin D in the blood and various diseases. Also, modern recommendations on nutrition and drug treatment of hypovitaminosis in childhood are considered.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, VDR; CYP27B1; CYP24A1; CYP2R1; DHCR7; GC; prevention of hypovitaminosis D; treatment of hypovitaminosis D

Введение

По данным литературы, снижение концентрации витамина D в крови ассоциировано с различными заболеваниями у детей, такими как рахит, остеопороз, ювенильный идиопатический артрит [1]; аллергическими заболеваниями, уровнем липидов крови [2], бронхиальной астмой и частыми респираторными инфекциями [3], псориазом [4], ожирением, эпилепсией [5]. Отмечено влияние низких концентраций витамина D в сыворотке крови на иммунный ответ, снижение частоты острых респираторных заболеваний у детей с дефицитом витамина D при введении в питание витаминизированного молока [6, 7]. Значение витамина D в регуляции иммунной системы впервые было предложено после идентификации рецепторов витамина D (VDR) в лимфоцитах. Известно, что боль-

шинство органов и клетки иммунной системы имеют рецепторы витамина D, и некоторые из них также обладают способностью к метаболизму 25-гидроксивитамина D в 1,25-ОН₂-D₃. Рецепторы к витамину D были найдены не только в тканях, участвующих в гомеостазе кальция, но и в различных клеточных линиях, участвующих в первую очередь в иммунной регуляции, например, мононуклеары, дендритные клетки, антиген-представляющие клетки и в активированных лимфоцитах [8]. Признано, что активная форма витамина D оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т-клетки и дендритные клетки. Последние годы подтверждается тот факт, что гиповитаминоз витамина D вносит важный вклад в развитие различных аутоиммунных заболеваний в детском возрасте [9]. Это связано с им-

мунносупрессивными свойствами витамина. Выявлено влияние уровня витамина D в сыворотке крови на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [10]. Были обнаружены значительно более низкие уровни витамина D у взрослых пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми субъектами [5]. Также обнаружены ассоциации мутаций генов метаболизма витамина D с вышеуказанными заболеваниями и состояниями [11]. Выявлена ассоциация между определёнными аллелями гена VDR (гена рецептора к витамину D) и суицидальными наклонностями [11].

Однако описаны различия эффекта одних и тех же полиморфных аллелей у людей разных рас и выдвинуто предположение о возможных различиях эффекта одного аллеля у различных адаптивных групп, принадлежащих к одной расе, но проживающих в разных экологических условиях [12]. Нивелировать влияние расовой компоненты можно, рассматривая ассоциации между аллелями и соматическими признаками в пределах одной расы. Однако при исследовании уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у детей школьного возраста разного этнического происхождения различия между расами не были обнаружены [13].

Есть данные об обратной взаимосвязи уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у детей 1–5 лет с уровнем общего холестерина, его фракций (исключая липопротеины высокой плотности) и триглицеридов [2].

Выявлена взаимосвязь низкого уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с астмой в детском возрасте. У афроамериканских детей в дошкольном возрасте, страдающих астмой, отмечается высокий уровень недостаточности витамина D, при этом повышенная экспозиция на открытом воздухе (более 3 ч) не влияет на увеличение уровня 25-гидроксивитамина D в крови [14].

Метаболизм витамина D

Под названием витамин D объединяют несколько жирорастворимых веществ, в том числе — 1,25-ОН₂-D₃, холекальциферол и эргокальциферол. 1,25-ОН₂-D₃ (1,25-дигидроксивитамин D₃, кальцитриол) образуется из холекальциферола (витамина D₃) или эргокальциферола (витамина D₂). Холекальциферол синтезируется в организме человека и поступает в него с пищей, а эргокальциферол поступает только с пищей. Также витамин D синтезируется в коже под действием солнечных ультрафиолетовых лучей из предшественника — 7-дегидрохолестерола [15].

Из пищи витамин D всасывается в тощей кишке в составе хиломикронов, затем переносится в печень и жировую ткань D-связывающим α1-глобулином. При нефротическом синдроме и печёночной недостаточности наблюдается снижение уровня этого транспортного белка, а при беременности и гиперэстрогенизме — повышение. Основное депо витамина

D находится в жировых клетках. Биологически активными формами витамина D являются продукты их дальнейшего окисления в организме. В печени образуется 25-гидроксивитамин D, а в почках под влиянием зависимой от паратирин α1-гидроксилазы (CYP27B1) синтезируется наиболее активный метаболит 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол). Менее активные метаболиты 24,25- и 25,26-дигидроксивитамины D вырабатываются в почках, костях, хрящах и тонкой кишке. Первое гидроксирование нарушается при печёночной недостаточности, второе — при хронической почечной недостаточности. Целиакия, обструкция желчевыводящих путей, панкреатическая недостаточность и другие состояния, протекающие со стеатореей, могут приводить к дефициту витамина D и остеомалации. Разрушение активного витамина D идёт в печени с участием оксидаз, зависящих от цитохрома P450. Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью. Почечное гидроксирование активируется не только паратгормоном, но и гипофосфатемией. Некоторые лекарства (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин) повышают активность этих ферментов и способствуют развитию эндогенного дефицита витамина D [16].

Генетические особенности, влияющие на концентрацию витамина D в сыворотке крови у европеоидного населения и их ассоциация с различными заболеваниями

VDR. Ген VDR кодирует рецептор к активным формам витамина D.

Майлян Э.А. в своём исследовании [15] сообщает о результатах, полученных на выборке 483 женщин, в том числе и в группах с длительностью постменопаузального периода до 5 лет, 6–10 и 11–15 лет. Установлены существенные различия в распределении генотипов ($p = 0,014$) и аллелей ($p = 0,009$) в группах здоровых, больных остеопорозом и остеопенией женщин. Показано, что остеопороз ассоциируется с наличием генотипа GG (OR = 1,78, 95% CI 1,18–2,68, $p = 0,009$) и аллеля G (OR = 1,48, 95% CI 1,09–2,01, $p = 0,016$).

В исследовании Holick CN и соавт. [17] было показано, что 2 локуса в двух локусах VDR (rs2107301 и rs2238135) были связаны с повышением риска рака предстательной железы в 2–2,5 раза по сравнению с гомозиготой дикого типа [OR 2,47 (CI 95 % 1,52–4,00, $p = 0,002$) и 1,95 (CI 95 % 1,17–3,26, $p = 0,007$), соответственно; p , скорректированное для нескольких сравнений для VDR = 0,002].

В одном из исследований были проанализированы случаи суицидов, произошедшие с 1980 по 2006 гг. в различных странах мира. Установлена зависимость

суицида от географической широты. Корреляционный анализ выявил ассоциацию количества смертей от суицида (на 100 000 человек) и аллелей гена VDR, были выявлены аллели риска суицида у мужчин и женщин (rs11574026 T и rs2239182 G) и аллели устойчивости к суициду (BsmI rs1544410 bG у женщин, и ApaI rs7975232 aG, TaqI rs731236 tC, Cdx-2 rs11568820 le-G, rs4760648 T, rs4237855 G у мужчин и женщин) [11].

Показано, что у носителей А-аллеля ApaI (rs7975232) как у гомозигот (AA), так и у гетерозигот (Aa), показатели ОХС и ХС ЛПНП сыворотки крови были существенно выше, чем у гомозигот носителей aa-генотипа ($p < 0,05$) [18].

Хотя в литературе говорится об ассоциации SNP rs10735810 со снижением концентрации 25-(ОН) D в крови, [19] однако в другом исследовании не было выявлено ассоциации этого полиморфизма с относительным (к массе тела) содержанием костной ткани [12].

В ходе проспективного исследования [10] случай-контроль были обследованы пациентки, проходившие программу ЭКО (ИКСИ) со стимуляцией суперооуляции и переносом эмбрионов в этом цикле. При проведении анализа ассоциации полиморфизма гена VDR 2A > G (Lys2Arg) (FokI, rs10735810) с качеством полученных эмбрионов при различных уровнях витамина D в сыворотке крови было выявлено, что носительство генотипа G/G данного полиморфизма (по сравнению с генотипами A/A и A/G) более чем в 3 раза уменьшает риск получения эмбрионов плохого качества.

При обследовании пациентов с болезнью Паркинсона было показано, что более высокие уровни 25-(ОН)D и генотип FokI (rs10735810) CC могут быть независимо связаны с более мягкими формами болезни Паркинсона [20].

У пациентов с АГ и ожирением выявлялась достоверно более высокая частота аллеля G в сайте BsmI rs1544410 гена VDR ($OR = 2,12$; $p = 0,01$) как при гомозиготном G/G, так и при гетерозиготном G/A носительстве генотипа. У здоровых добровольцев чаще обнаруживалось носительство мутантного гомозиготного генотипа A/A полиморфного сайта BsmI rs1544410 гена VDR ($OR = 0,27$; $p = 0,005$), чем у пациентов с АГ и ожирением, что позволяло сделать вывод о том, что носительство данного генотипа является протективным в отношении развития АГ у больных ожирением [21].

CYP27B1 – ген, кодирующий 1-гидроксилазу, фермент, катализирующий синтез гидроксивитамина D в кальцитриол в почках. Минорный аллель rs10877012 ассоциирован с дефицитом витамина D в сыворотке крови [19, 22].

Ген **CYP24A1** кодирует фермент 24-гидроксилазу, которая превращает кальцитриол в неактивную водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, уменьшая тем самым концентрацию активного метаболита в сыворотке крови. Гаплотип по следующим SNP (rs2296241(G), rs17219315(A), rs2762942(A), rs2248137(C), rs2248359(C)) был ассоциирован в исследовании с диагнозом астмы ($p = 0,001$), концентрацией общего IgE ($p = 0,001$), уровнем 25-ОН₂-D₃ ($p = 0,004$) и 1,25-ОН₂-D₃ в сыворотке крови ($p = 0,005$) [23].

DHCR7 представляет собой ген, продуцирующий фермент 7-дегидрохолестеринредуктазу, который катализирует продукцию холестерина из 7-дегидрохолестерина, тем самым удаляя субстрат из синтетического пути витамина D₃, предшественника 25-ОН₂-D₃. Редкие мутации в DHCR7 приводят к синдрому Смита-Лемли-Опица, который характеризуется сниженной активностью 7-дегидрохолестеринредуктазы, накоплением 7-дегидрохолестерина, низким уровнем холестерина и множественными врожденными аномалиями. Предполагалось, что мутации в DHCR7 также дают конкурентное преимущество гетерозиготным носителям, поскольку высокий уровень 7-ДНС может обеспечить защиту от рахита и остеомалиции от гиповитаминоза D. Однако данных о статусе витамина D у людей с синдромом Смита-Лемли-Опица нет, но данные о том, что наиболее частые генетические варианты DHCR7 достоверно ассоциированы с нормальным уровнем циркулирующего 25-ОН D, позволяют предположить, что этот фермент может играть более значительную роль в нормальной регуляции статуса витамина D, чем ранее признано. Минорный аллель rs12785878 ассоциирован со снижением активного витамина D в сыворотке крови [24].

Ген **CYP2R1** кодирует фермент, который катализирует стадию 25-гидроксилирования в печени, приводящую к синтезу 25-ОН₂-D₃ [24]. Минорный аллель в rs10741657 связан со снижением витамина D в сыворотке крови [22].

GC / VDBP. Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству генов альбумина. Это многофункциональный белок, обнаруженный в плазме, асцитической жидкости, цереброспинальной жидкости и на поверхности многих типов клеток. Он связывается с витамином D и его метаболитами в плазме и переносит их в целевые ткани. Также он известен как VDBP (*vitamin D binding protein*).

Минорные аллельные варианты однонуклеотидных полиморфизмов rs2282679, rs4588, rs7041 ассоциированы со снижением концентрации 25-ОН₂-D₃ в плазме крови, определённые их сочетания (гаплотипы) – с риском остеопороза [19, 24, 26].

Также выявлена связь определённого гаплотипа гена GC с уменьшением риска рака молочной железы ($OR = 0,72, 0,54–0,96$) у пациенток в менопаузе (США) [27].

Нормы суточного потребления витамина D и его содержание в пищевых продуктах

По российским рекомендациям 2008 г., суточная потребность в витамине D для взрослого человека составляет 2,5 мкг/сут. [16]. Однако Национальный институт здоровья (США) в 2011 г. публикует следующие рекомендации (табл. 1.) [28].

Таблица 1

Рекомендуемые суточные дозы витамина D

Возраст	Мужчины	Женщины	Беременность	Лактация
0–12 месяцев *	400 МЕ (10 мкг)	400 МЕ (10 мкг)		
1–13 лет	600 МЕ (15 мкг)	600 МЕ (15 мкг)		
14–18 лет	600 МЕ (15 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	600 МЕ (15 мкг)

Основные пищевые источники витамина D: жир из печени рыб и морских животных, лосось, сельдь, скумбрия, икра, тунец, яйца, сливки, сметана.

Примерное содержание витамина D в некоторых продуктах питания представлено в табл. 2 [29].

Таблица 2

Источники витамина D в пище

Пищевые источники	МЕ витамина D (D2 или D3)
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45–15 МЕ на 100 г

В исследовании *Grace J. Lee и соавт.* (2014 г.) [30] показали достоверное различие по уровню сывороточного 25-гидроксивитамина D между группами детей, употреблявших коровье молоко по сравнению с другим молоком (соевым, рисовым, козьим).

Современные рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина D

Группы риска. У детей и у взрослых факторы риска развития гиповитаминоза D отличаются. У детей на первое место выходят генетические факторы, особенности течения беременности, недоношенность, низкая масса тела при рождении, недостаточное питание, заболевания эндокринной системы, вредные привычки, избыточное употребление кофе, недостаточность инсоляции, хронические соматические заболевания, длительное применение глюкокортикостероидов, антиконвульсантов, гепарина, антацидов и других [31].

У взрослых на первый план выходят заболевания костей, возраст старше 60 лет, ожирение, беременность, хроническая болезнь почек, печёночная недостаточность, синдром мальабсорбции, гранулематозные заболевания и приём лекарственных препаратов.

Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется. Скрининг на дефицит витамина D показан только пациентам, имеющим факторы риска его развития [29].

Диагностика. Дефицит витамина D определяется у детей и взрослых как концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность – концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [29].

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D3).

Профилактика и лечение гиповитаминоза D у детей и подростков

В настоящее время нет установленных рекомендаций по профилактике недостаточности витамина D у детей, однако разработан проект национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [31], где обсуждаются современные подходы к терапии витамином D. Повсеместно используемые нормы рекомендованного суточного потребления витамина D составляют 400–500 МЕ/сут. Однако данные фундаментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что эти дозы недостаточны для компенсации его дефицита в организме ребёнка и профилактики сопутствующей патологии. Лечебная же доза зависит от коморбидной патологии.

Была предложена схема профилактического дозирования витамина D (в форме колекальциферола): дети до 4 мес. колекальциферол 500 МЕ/сут (для недоношенных – 800–1000 МЕ/сут), дети в возрасте от 4 мес. до 4 лет – 1000 МЕ/сут, 4–10 лет – 1500 МЕ/сут, старше 10 лет – 2000 МЕ/сут. Приём препарата должен быть непрерывный, с учётом сезона: с сентября по июнь в указанной выше дозировке, витамина в летние месяцы (июль, август) – с использованием 50 % этой дозы.

Заключение

Недостаток витамина D играет важную роль в патогенезе патологии костной системы и других хронических заболеваний у детей и взрослых. Генетические особенности играют важную роль в метаболизме витамина D. Лечение препаратами витамина D является эффективным как при лечении заболеваний скелета, так и для потенциальной возможности профилактики

внекостной патологии, связанной с дефицитом витамина D. На данный момент не существует персонализированных рекомендаций по лечению дефицита витамина D в зависимости от особенностей генотипа, однако современные знания о роли генетических факторов дают предпосылки для таких исследований. Особенно это представляется актуальным в детском возрасте, так как генетические причины часто встречаются у этой группы пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зеленская Елена Михайловна
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: helenzlnsk@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0001-9513-0366
 SPIN-код: 5792-0076
 м. н. с. лаборатории персонализированной медицины, ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

Zelenskaya Elena
Corresponding author
 e-mail: helenzlnsk@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0001-9513-0366
 SPIN code: 5792-0076
 Research Assistant at the laboratory of personalized medicine, ICBFM SB RAS, Novosibirsk

Лифшиц Галина Израилевна
 ORCID ID: 0000-0001-9048-7710
 SPIN-код: 9704-1601
 д. м. н., профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

Lifshits Galina
 ORCID ID: 0000-0001-9048-7710
 SPIN code: 9704-1601
 MD, Professor, head of the laboratory of personalized medicine, ICBFM SB RAS, Novosibirsk

Литература / References

1. Костик М.М., Щеплягина Л.А., Ларионова В.И. Роль генетического полиморфизма рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты // *Современная ревматология*. — 2014. — № 3. — С. 28–33. [Kostik MM, Sheplyagina LA, Larionova VI. Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):28–33. (In Russ).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-28-33>
2. Birken CS, Lebovic G, Anderson LN, et al. Association between vitamin D and circulating lipids in early childhood. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0131938. DOI: [10.1371/journal.pone.0131938](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131938)
3. Maguire JL, Birken CS, Loeb MB, et al. DO IT Trial: vitamin D Outcomes and Interventions in Toddlers — a TARGet Kids! randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2014 Feb 8;14:37. DOI: [10.1186/1471-2431-14-37](https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-37)
4. Брынина А.В., Степурко Т.Л., Хворик Д.Ф. и др. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца // *Здравоохранение*. — 2016. — № 12. — С. 2–6. [Brynnina AV, Stepuro TL, Khvorik DF, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism in patients with coronary heart disease associated psoriasis. *Healthcare*. 2016;12:2–6. (In Russ).]
5. Mazdeh M, Ghafouri-Fard S, Hatami M, et al. Expression analysis of vitamin D signaling pathway genes in epileptic patients. *J Mol Neurosci*. 2018 Apr;64(4):551–558. DOI: [10.1007/s12031-018-1059-5](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1059-5)
6. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему // *Иммунология*. — 2015. — Т. 36. — № 1. — С. 62–66. [Figarova EA, Plesea AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya*. 2015;36(1):62–66. (In Russ).]
7. Camargo Jr CA, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e561–567. DOI: [10.1542/peds.2011-3029](https://doi.org/10.1542/peds.2011-3029)
8. Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., и др. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека // *Успехи современного естествознания*. — 2013. — № 11 — С. 27–31. [Reusheva SV,

Panicheva EA, Pastuhova SY. The value of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *Advances in current natural sciences*. 2013;11:27–31. (In Russ).]

9. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, et al. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients*. 2012 Jan;4(1):13–28. DOI: [10.3390/nu4010013](https://doi.org/10.3390/nu4010013)

10. Наими З.М.С., Калинина Е.А. Донников А.Е. и др. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 2. — С. 51–57. [Naimi ZMS, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Association of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism with embryological characteristics and effectiveness of in vitro fertilization programs. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017;2:51–57. (In Russ).] DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.51-751-7>

11. Пирузьян Л.А., Николаева И.С., Гольязова К.С. и др. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) и суицид // *Технологии Живых Систем*. — 2011. — № 8. — С. 56–62. [Piruzjan LA, Nikolaeva IS, Gjulazizova KS, et al. Polymorphism of the Vitamin D Receptor (VDR) Gene and a Suicide. *Technologies of Living Systems*. 2011;8:56–62. (In Russ).]

12. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Связь относительного содержания костной ткани с полиморфизмом гена рецептора витамина D // *Физиология Человека*. — 2017. — Т. 43. — № 3. — С. 96–101. [Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Association of Relative Bone Mass with the Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene. *Human Physiology*. 2017;43(3):96–101. (In Russ).] DOI: [10.7868/S0131164617030109](https://doi.org/10.7868/S0131164617030109)

13. Au LE, Economos CD, Goodman E, et al. Vitamin D intake and serum vitamin D in ethnically diverse urban schoolchildren. *Public Health Nutr*. 2012 Nov;15(11):2047–2053. DOI: [10.1017/S1368980012003217](https://doi.org/10.1017/S1368980012003217)

14. Bose S, Breyse PN, McCormack MC, et al. Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma. *Nutr J*. 2013 Jun 12;12:81. DOI: [10.1186/1475-2891-12-81](https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-81)

15. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы // *Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: медицина. фармация*. — 2017. — №12

- (261). — Вып. 38. — С. 2–21. [Maylyan EA. Associations between 283 A>G (BSM1) polymorphism of vitamin D receptor gene and osteoporosis in women depending on menopause duration. *Nauchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2017;12(261)38:2–21. (In Russ).]
16. Диетология. 4-е изд. / Под ред. А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер; 2012. [Dietologiya. 4-e izd. / Ed by A.Yu. Baranovskij. Saint-Petersburg: Piter; 2012. (In Russ).]
17. Holick CN, Stanford JL, Kwon EM, et al. Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Oct;16(10):1990–1999. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0487
18. Каронова Т.Л., Цветкова Е.В., Ключина А.А. и др. Уровень 25(ОН) витамина D и компоненты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста при различном генотипе ApaI полиморфизма гена рецептора витамина D // *Артериальная гипертензия*. — 2013. — Т. 19. — № 1. — С. 66–75. [Karonova TL, Tsvetkova EV, Klushina AA. Vitamin D and components of metabolic syndrome in women of reproductive age with different genotypes of vitamin D receptor gene ApaI polymorphism. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013.19(1):66–75. (In Russ).]
19. McGrath JJ, Saha S, Burne TH, et al. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1–2):471–477. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.073
20. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):264–271. DOI: 10.1002/mds.24016
21. Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Черняк О.О. и др. Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена VDR при артериальной гипертензии у больных ожирением // *Вопросы диетологии*. — 2017. — Т. 7. — № 4. — С. 11–15. [Sencova TB, Vorozhko IV, Chernyak OO, et al. Raspreделение allelej i genotipov polimorfnyh markerov gena VDR pri arterial'noj gipertonii u bol'nyh ozhireniem. *Voprosy dietologii*. 2017;4:11–15. (In Russ).] DOI: 10.20953/2224-5448-2017-4-11-15
22. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):180–188. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0
23. Wjst M, Altm J, Faus-Kessler T, et al. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir Res*. 2006 Apr 6;7:60. DOI: 10.1186/1465-9921-7-60
24. Berry DJ, Vimalaswaran KS, Whittaker JC, et al. Evaluation of Genetic Markers as Instruments for Mendelian Randomization Studies on Vitamin D. *PLoS One*. 2012;7(5):e37465. DOI: 10.1371/journal.pone.0037465
25. Fang Y, van Meurs JB, Arp P, et al. Vitamin D binding protein genotype and osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2009 Aug;85(2):85–93. DOI: 10.1007/s00223-009-9251-9
26. Berlanga-Taylor AJ, Knight JC. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D. *Mol Diagn Ther*. 2014 Jun;18(3):261–272. DOI: 10.1007/s40291-014-0087-2
27. Abbas S, Linseisen J, Slanger T, et al. The Gc2 allele of the vitamin D binding protein is associated with a decreased postmenopausal breast cancer risk, independent of the vitamin D status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Jun;17(6):1339–1343. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0162
28. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Washington, DC: National Academy Press*, 2011.
29. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская Ассоциация Эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр Министества здравоохранения РФ». — М.: 2015. [Klinicheskie rekomendacii. Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Rossijskaya Associaciya Endokrinologov. FGBU «Endokrinologicheskij Nauchnyj Centr Ministerstva zdravooohraneniya RF». Moscow: 2015. (In Russ).]
30. Lee GJ, Birken CS, Parkin PC, et al. Consumption of non-cow's milk beverages and serum vitamin D levels in early childhood. *CMAJ*. 2014 Nov 18;186(17):1287–1293. DOI: 10.1503/cmaj.140555
31. Баранов А.А., Тутельян В.А., и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», — М.: ПедиатрЪ; 2015. [Baranov AA, Tutel'yan VA, et al. Nacional'naya programma «Nedostatochnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: sovremennye podhody k korrekcii». Moscow: Paediatrician; 2015. (In Russ).]

Частота полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 у женщин с неразвивающейся беременностью

Загородникова К.А.¹, Рустанович Ю.Г.², Костючек Д.Ф.³, Мурзина А.А.¹

¹ – Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² – СПб ГБУЗ ГП № 6, женская консультация № 31, Санкт-Петербург

³ – Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Резюме. Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение частоты генетического полиморфизма CYP3A5*3 (rs776746 C>T) у женщин с неразвивающейся беременностью. Методология. В исследование включали всех женщин, госпитализированных в отделение акушерства и гинекологии клиники им. Петра Великого с верифицированным диагнозом неразвивающаяся беременность. Параллельно в контрольную группу включали женщин с нормально развивающейся беременностью, сопоставимых по возрасту и наличию или отсутствию сопутствующих заболеваний. После получения согласия у женщин производили забор периферической венозной крови для генетического исследования. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью разрабатанных наборов («Синтол», Россия) определяли генетический полиморфизм в гене CYP3A5*3/*1 (6986A>G). Сопоставление обнаруженных частот аллелей проводили с помощью метода хи-квадрат. Использовалась статистическая программа GraphpadPrizm 5.0. Результаты. В изучаемую группу женщин с неразвивающейся беременностью было включено 53 человека. В контрольную группу, сопоставимую по возрасту и сопутствующей патологии, включено 92 человека. Частота минорного аллеля Т в изучаемой группе составила 8 %, в группе контроля – 4 % ($p = 0,1; 2$). Распределение генотипов в основной группе было следующим: TT – 0,02; TC – 0,13; CC – 0,85. Распределение генотипов в контрольной группе: TT – 0,01; TC – 0,05; CC – 0,94. Распределения соответствовали уравнению Харди-Вайнберга. Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о тенденции к более высокой частоте минорного аллеля Т в группе женщин с неразвивающейся беременностью в сравнении с женщинами, у которых на момент проведения исследования беременность протекала нормально. Полученные данные могут свидетельствовать о возможной роли активности CYP3A5 в патогенезе неразвивающейся беременности или в эффективности лекарственной терапии, поскольку данный фермент выполняет функцию эндогенного метаболизма ряда половых гормонов (прогестерон, тестостерон).

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность; цитохром P450; CYP3A5*3; прогестерон; генетический полиморфизм

Для цитирования:

Загородникова К.А., Рустанович Ю.Г., Костючек Д.Ф., Мурзина А.А. Частота полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 у женщин с неразвивающейся беременностью // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 27–30.
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10005

The frequency of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene in women with non-developing pregnancy

Zagorodnikova K.A.¹, Rustanovich Yu.G.², Kostyuchek D.F.³, Murzina A.A.¹

¹ – Central research laboratory, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

² – Saint-Petersburg GBUZ GP No. 6, women's consultation No. 31, Saint-Petersburg

³ – Department of obstetrics and gynecology No. 1, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Abstract. Purpose. The purpose of this study was to examine frequency of genetic polymorphism of CYP3A5*3 (rs776746 A>T) in women with non-developing pregnancy. Methodology. The study included all women admitted to the Department of obstetrics and gynecology of the Peter Great clinic with a verified diagnosis of non-developing pregnancy. In parallel, the control group included women with normal pregnancy, comparable in age and the presence or absence of comorbidities. After obtaining consent from women, peripheral venous blood was collected for genetic research. Gen CYP3A5*3/*1 (6986A>G) polymorphism was determined by real-time polymerase chain reaction method using the developed sets («Synthol», Russia). Comparison of the detected allele frequencies was performed using Chi-square method. The Graphpad Prism 5.0 statistical program was used. Results. 53 persons were included in the study group of women with non-developing pregnancy. The control group, comparable in age and comorbidity, included 92 people. The frequency of minor allele T in the study group was 8 %, in the control group – 4 % ($p = 0.1; 2$). The distribution of genotypes in the main group was as follows: TT – 0.02; TC – 0.13; CC – 0.85. The distribution of genotypes in the control group: TT – 0.01; TC – 0.05; CC to 0.94. The distributions corresponded to the Hardy-Weinberg equation. Conclusion. The results of the study indicate a tendency to a higher frequency of minor allele T in the group of women with non-developing pregnancy compared to women whose pregnancy was normal at the time of the study. The obtained data may indicate a possible role of CYP3A5 activity in the pathogenesis of non-developing pregnancy, or in the effectiveness of drug therapy, since this enzyme performs the function of endogenous metabolism of a number of sex hormones (progesterone, testosterone).

Keywords: non-developing pregnancy; cytochrome P450; CYP3A5*3; progesterone; gen polymorphism

For citations:

Zagorodnikova KA, Rustanovich YuG, Kostyuchek DF, Murzina AA. The frequency of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene in women with non-developing pregnancy. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:27–30. (In Russ).
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10005

Введение

Неразвивающаяся беременность — состояние, характеризующееся гибелью плода в утробе матери без признаков его отторжения. Согласно обобщённым эпидемиологическим данным, до 20 % беременностей самопроизвольно прерываются. При этом в 9 % диагностируется неразвивающаяся беременность [8]. Среди множества возможных причин остановки в развитии беременности и спонтанного её прерывания рассматривается определённая роль прогестероновой недостаточности, или недостаточности рецепторной чувствительности матки к прогестерону [2]. Прогестерон изменяет иммунный ответ в организме матери, предотвращая отторжение плода, подавляет сократительную способность матки, при этом важно отметить, что действие прогестерона на ранних сроках беременности концентрационно-зависимо [5]. Известно, что прогестерон, как многие другие гормоны подвергается метаболизму с участием системы цитохромов P450, среди которых одну из основных ролей играют изоферменты CYP3A4/5 (рис. 1) [7].

Изофермент CYP3A4 является одним из важнейших цитохромов с максимальной субстратной вариативностью. Он метаболизирует до 60 % поступающих извне лекарственных и пищевых продуктов, а также множество эндогенных веществ. Семейство цитохромов 3A состоит из четырёх основных компонентов.

Соответственно, мы предположили, что генетически предопределённая вариативность активности этих цитохромов может оказывать влияние на концентрации прогестерона, и, следовательно, на его роль в протекании беременности.

Методология

В исследование включали всех женщин, госпитализированных в отделение акушерства и гинекологии клиники им. Петра Великого с верифицированным диагнозом неразвивающаяся беременность на сроке 4–15 нед. В контрольную группу включали женщин с нормально развивающейся беременностью, сопоставимых по сроку беременности, возрасту и наличию или отсутствию сопутствующих заболеваний. После получения информированного согласия у жен-

щин производили забор периферической венозной крови для генетического исследования. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью разработанных наборов («Синтол», Россия) определяли генетический полиморфизм в гене CYP3A5*3/*1 (6986A>G). Сопоставление обнаруженных частот аллелей проводили с помощью метода хи-квадрат. Использовалась статистическая программа GraphpadPrizm 5.0.

Результаты

В изучаемую группу женщин с неразвивающейся беременностью было включено 53 человека. Средний возраст женщин составил $29,4 \pm 4,6$ лет у женщин с неразвивающейся беременностью на сроках 4–8 недель, и $30,5 \pm 6,4$ лет у женщин с неразвивающейся беременностью на сроках 9–15 недель. При изучении анамнеза выявлено, что прекращение жизнедеятельности плода произошло в 45 % случаев у женщин с двумя и более беременностями в анамнезе. Исследуемая группа характеризовалась высокой частотой гинекологических заболеваний (70 % женщин). В 36 % случаев это была эктопия шейки матки, в 10,8 % — воспалительные процессы придатков матки. Остальные заболевания были представлены кистами яичников. В 43 % случаев женщины имели в анамнезе экстрагенитальную патологию, наиболее часто встречались заболевания мочевыделительной системы — 17 % случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта — 7 %. В 54 % случаев у женщин с замершей беременностью были выявлены инфекции, передающиеся половым путём, включая вирус простого герпеса тип 2, хламидии, микоплазма, уреаплазма.

В контрольную группу, сопоставимую по возрасту и сопутствующей патологии, включено 92 человека. При изучении прогестеронового статуса у женщин исследуемой и контрольной групп было выявлено, что в группе женщин с неразвивающейся беременностью в 9 % случаев наблюдалась выраженная прогестероновая недостаточность (оценено при помощи кольпоцитологического исследования), в то время как в группе контроля прогестероновая недостаточность не наблюдалась. Также у женщин группы контроля не было выявлено инфекций, передающихся половым путём.



Рис. 1. Схема метаболизма прогестерона

При проведении генетического анализа были получены следующие результаты. Частота минорного аллеля Т в изучаемой группе составила 8 %, в группе контроля – 4 % ($p = 0,1$; χ^2). Распределение генотипов в основной группе было следующим: ТТ – 0,02; ТС – 0,13; СС – 0,85. Распределение генотипов в контрольной группе: ТТ – 0,01; ТС – 0,05; СС – 0,94. Распределения соответствовали уравнению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Обсуждение

Влияние полиморфизма генов, метаболизирующих стероидных гормонов, уже являлся предметом интереса исследователей причин невынашивания беременности в 1-м триместре. Так, в исследовании *Karypidis A.-H. и соавт.* было выявлено, что гомозиготное носительство мутации в гене, кодирующем цитохром P450 1B1, участвующего в гидроксилировании эстрадиола, а также в метаболизме тестостерона и прогестерона, значимо ассоциировано с невынашиванием беременности в 1-м триместре [3]. В то же время другая группа авторов (*Saijo Y. и соавт.*) не обнаружили такой взаимосвязи при тестировании полиморфизмов в генах CYP1B1, 1A1, 1A2 [6]. В нашем исследовании мы обнаружили тенденцию к более высокой частоте встречаемости генотипа, предполагающего более высокую активность CYP3A5, что может быть одним из факторов снижения концентрации прогестерона. С одной стороны, в исследуемой группе действительно наблюдалась более высокая частота встречаемости

выраженной прогестероновой недостаточности, что может подтверждать нашу теорию.

Среди традиционных причин невынашивания и замирания беременности рассматривают инфекции, генетические факторы, старший и молодой возраст беременной, наличие миомы матки, а также курение, и приём кофеина [1]. В нашем исследовании группа женщин с невынашиванием беременности отличалась от группы сравнения высокой частотой инфекций, передаваемых половым путём, что, вероятно, представляет собой более значимый фактор, predisposing к замиранию беременности, чем изученный нами полиморфизм. Кроме того, мы не опрашивали женщин на предмет статуса курения и употребления кофеина, и не можем оценить вклад этих факторов. Следует также отметить, что если активность CYP3A5 значимо регулируется генетическим полиморфизмом [4], то характеризующийся сходной субстратной специфичностью CYP3A4 в первую очередь подвержен внешним активирующим и угнетающим воздействиям, которые также не были изучены в нашем пилотном исследовании.

Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что полиморфизм rs776746 в гене CYP3A5 может вносить вклад в патогенез неразвивающейся беременности, но его роль очевидно не так велика, как влияние прочих факторов. Для уточнения независимой роли активности CYP3A5 могут потребоваться более масштабные исследования с более тщательным обследованием женщин на предмет наличия традиционных факторов риска замирания беременности.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загородникова Ксения Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN-код: 4669-2059

к. м. н., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Zagorodnikova Ksenia

Corresponding author

e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

Candidate of Medical Sciences, Head of Central Research Laboratory North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Рустанович Юлия Геннадьевна

к. м. н., заведующий СПб ГБУЗ ГП №6, женская консультация №31, г. Санкт-Петербург

Rustanovich Yuli

Candidate of medical sciences, head of Saint-Petersburg GBUZ GP No. 6, women's consultation No. 31, Saint-Petersburg

Костючек Дина Федоровна

SPIN-код: 1556-5481

д. м. н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Kostyuchek Dina

SPIN code: 1556-5481

Doctor of Medical Sciences, professor, Department of obstetrics and gynecology No. 1, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Мурзина Алла Александровна

Научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Murzina Alla

researcher, Central research laboratory, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Литература / References

1. George L, Granath F, Johansson AL, et al. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 Mar;20(2):119–126. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2006.00703.x
2. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017 May 17;9:331–345. DOI: 10.2147/IJWH.S100817
3. Karypidis AH, S derstr m T, Nordmark A, et al. Association of cytochrome P450 1B1 polymorphism with first-trimester miscarriage. *Fertil Steril.* 2006 Nov;86(5):1498–1503. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.059
4. Lee SJ, Goldstein JA. Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their detection with genotyping tests. *Pharmacogenomics.* 2005 Jun;6(4):357–371. DOI: 10.1517/14622416.6.4.357
5. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, et al. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Jul 1;27(1): 35–48. DOI: 10.1515/hmbci-2016-0038
6. Saijo Y, Sata F, Yamada H, et al. Ah receptor, CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 gene polymorphisms are not involved in the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2004 Oct;10(10):729–733. DOI: 10.1093/molehr/gah096
7. Zhou SF, Zhou ZW, Yang LP, et al. Substrates, Inducers, Inhibitors and Structure-Activity Relationships of Human Cytochrome P450 2C9 and Implications in Drug Development. *Curr Med Chem.* 2009;16(27):3480–3675.
8. Нерзвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Nerazvivayushchayasya beremennost' / V.E. Radzinskij, V.I. Dimitrova, I.Yu. Majskova Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]

Влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4*22 (rs35599367) на терапию блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином у больных артериальной гипертензией

Сычѳв Д.А.¹, Мирзаев К.Б.¹, Атакулова С.Ш.², Ших Н.В.², Морозова Т.Е.², Рыжикова К.А.¹, Гришина Е.А.¹, Созаева Ж.А.¹

¹ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме. Введение. Эффективность медикаментозной терапии артериальной гипертензии зависит от множества факторов. Одними из них являются полиморфизмы генов ABCB1 и CYP3A, участвующих в метаболизме лекарственных средств. *Целью* данного исследования явилось изучение влияния полиморфизмов генов ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4*22 (rs35599367) на эффективность терапии амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). *Материалы и методы.* В исследование было включено 100 пациентов (средний возраст 60,15 ± 10,31 лет) с диагнозом АГ I–II степени, получавших в качестве терапии амлодипин. Для проведения генотипирования по выбранным полиморфизмам ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4*22 (rs35599367) был использован метод полимеразной цепной реакции в реальном времени. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью офисного измерения артериального давления (АД). Переносимость оценивалась на основе данных физикального обследования. *Результаты.* Распределение генотипов по полиморфизму ABCB1 (19 человек – CC, 49 – CT и 32 – TT) в соответствии с законом Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,97$). При сравнении данных групп пациентов были обнаружены достоверные различия в возникновении нежелательных побочных реакций (НПР), вызванных амлодипином ($p = 0,021$). Наибольшее число НПР наблюдалось у пациентов с генотипом TT, минимальное – при генотипе CC. Достоверных различий в изменении систолического АД и диастолического АД между тремя группами выявлено не было ($p = 0,413$ и $p = 0,076$). Однако при сравнении носителей аллеля «Т» и неносителей «Т» (CC и CT+TT) были обнаружены статистически значимые различия в изменении ДАД ($p = 0,025$). Для полиморфизма CYP3A4*22 (rs35599367) распределение было следующим: 98 носителей генотипа CC и 2 гетерозиготы CT. Ввиду низкой распространѳнности гетерозигот, нам не удалось оценить влияния данного полиморфизма на терапию амлодипином. *Выводы.* У пациентов, носителей аллеля «Т» по полиморфному маркеру ABCB1 (rs4148738), наблюдается более низкая эффективность амлодипина в снижении ДАД. Генотип TT в наибольшей степени ассоциирован с возникновением НПР.

Ключевые слова: фармакогенетика; полиморфизм; метаболизм лекарств; артериальная гипертензия; амлодипин

Для цитирования:

Сычѳв Д.А., Мирзаев К.Б., Атакулова С.Ш., Ших Н.В., Морозова Т.Е., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Созаева Ж.А. Влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4*22 (rs35599367) на терапию блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином у больных артериальной гипертензией // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 31–37. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10006

The influence of ABCB1 (rs4148738) and CYP3A4*22 (rs35599367) gene polymorphisms on therapy with slow calcium channel blocker amlodipine in patients with essential arterial hypertension

Suchev D.A.¹, Mirzaev K.B.¹, Atakulova S.S.², Shih N.V.², Morozova T.E.², Ryzhikova K.A.¹, Grishina E.A.¹, Sozaeva Z.A.¹

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education

«Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow

Abstract. Introduction. The efficacy of pharmacological treatment of arterial hypertension depends of many factors. Some of them are polymorphisms of ABCB1 and CYP3A genes which take part in drug metabolism. *The aim* of present study was to determine the influence of ABCB1 (rs4148738) and CYP3A4*22 (rs35599367) polymorphisms on the efficacy and safety of antihypertensive therapy with amlodipine. *Methods.* The study included 100 patients diagnosed with essential arterial hypertension (I-II stages) who received amlodipine, 53 of them are men and 47 are women (mean age 60.15 ± 10.31 years). Genotyping of ABCB1 (rs4148738) and CYP3A4*22 (rs35599367) polymorphisms was performed by real-time polymerase chain reaction. To evaluate the efficacy of antihypertensive therapy an office blood pressure measurement was used before and after 12-week treatment with amlodipine. The safety of treatment was estimated by physical examination. *Results.* During the research of ABCB1 (rs4148738) polymorphism 19 patients with the CC genotype, 49 patients with the CT genotype and 32 with the TT genotype were identified. The distribution obeys the Hardy-Weinberg law

($\chi^2 = 0.001$; $p = 0.97$) which indicates that the sample is representative. Comparison of the three groups of patients by *ABCB1* polymorphism revealed significant differences in the frequency of adverse drug reactions caused by amlodipine treatment (Pearson's chi-squared test, $p = 0.02$). The greatest number of them was observed in patients with the TT genotype, the minimal – in patients with the CC genotype. There were no statistically significant differences in the change of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure between the three groups (Kruskal-Wallis test, $p = 0.41$ and $p = 0.08$ respectively). However when comparing patient groups carriers of at least one T-allele and non-carriers of this allele (CT + TT and CC) greater DBP reducing was found in patients with CC genotype (Mann-Whitney U test, $p = 0.025$). For the CYP3A4*22 (rs35599367) polymorphism the distribution was: 98 patients with CC genotype and 2 heterozygotes CT. Due to low genotype frequency of CT genotype it was impossible to estimate the role of this polymorphism in treatment with amlodipine. **Conclusions.** Based on the results obtained it can be concluded that lower efficacy of amlodipine in reducing DBP was performed in patients who are carriers of at least one T-allele. The genotype TT is most associated with the emergence of adverse effects while in patients with the CC genotype their frequency is minimal and for the CT genotype it is at an intermediate level.

Keywords: pharmacogenetics; polymorphism; drug metabolism; arterial hypertension; amlodipine

For citations:

Suchev DA, Mirzaev KB, Atakulova SS, Shih NV, Morozova TE, Ryzhikova KA, Grishina EA, Sozaeva ZA. The influence of *ABCB1* (rs4148738) and *CYP3A4*22* (rs35599367) gene polymorphisms on therapy with slow calcium channel blocker amlodipine in patients with essential arterial hypertension. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:31–37. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10006

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти [1]. Её распространённость среди населения составляет около 30–45 % [2]. Несмотря на то, что на сегодняшний день существует огромное количество препаратов, понижающих артериальное давление (АД), достичь оптимальных результатов в лечении удаётся не всегда. Это может быть обусловлено не только многофакторностью данной патологии, низкой приверженностью пациентов к проводимой терапии, но и генетически обусловленными индивидуальными различиями активности ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств [3].

Ген *ABCB1* (*MDR1*) расположен в локусе 7q21.12 и состоит из 29 экзонов. Его продуктом является Р-гликопротеин или белок множественной резистентности, имеющий в своём составе 1280 аминокислот массой 170 кДа [4]. Р-гликопротеин является АТФ-зависимым мембранным транспортёром, обеспечивающим экспорт ксенобиотиков из клеток. Он синтезируется в большом количестве в энтероцитах, гепатоцитах и клетках эпителия проксимальных почечных канальцев. Кроме того, Р-гликопротеин обнаружен в эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера, лимфоцитах, а также клетках костного мозга [5].

Одними из наиболее изученных полиморфизмов гена *ABCB1*, влияющих на фармакотерапию, являются одиночные нуклеотидные полиморфизмы 2677G>T, 1236C>T и 3435C>T, которые составляют общий гаплотип [6].

Многочисленные исследования, посвящённые изучению влияния аллельных вариантов и генотипов по полиморфизму 3435C>T на уровень экспрессии Р-гликопротеина и фармакокинетические показатели лекарственных препаратов, пришли к противоречивым

результатам, что требует более детального изучения данного вопроса [4–7].

Не менее важную роль в метаболизме лекарственных средств играет цитохром Р 450 (СYP), имеющий множество изоформ. Среди них существенный интерес представляют ферменты подсемейства CYP3A: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43, гены которых локализованы в 7 хромосоме [8].

Субстратами Р-гликопротеина и ферментов CYP3A являются многие группы лекарственных средств, в том числе и блокаторы медленных кальциевых каналов [5]. Среди них особый интерес представляет препарат III поколения амлодипин, который широко применяется в лечении ишемической болезни сердца и гипертонической болезни [9]. По сравнению с другими представителями группы антагонистов кальция, амлодипин характеризуется относительно высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения (30–50 ч) [10].

Эффективность терапии амлодипином варьирует у разных групп людей. Важную роль в этом играют генетические факторы. Так, в исследовании, проведённом Kim K.A. и соавт., было показано, что после однократного применения 5 мг амлодипина, концентрация препарата у здоровых людей, носителей аллельных вариантов 2677TT/3435TT и 2677GT/3435CT, была значительно ниже, а кажущийся общий клиренс (CL/F) выше по сравнению с теми, кто имеет генотип 2677GG/3435CC [9].

Позднее, в 2014 году, было проведено исследование по изучению влияния полиморфизма гена *ABCB1* и пола на фармакокинетику амлодипина у больных с эссенциальной АГ. Полученные результаты согласуются с данными предыдущего исследования: CL/F амлодипина у пациентов с генотипом 3435TT оказался выше, чем у представителей вариантов 3435CC и 3435CT. В соответствии с этим, таким людям требуется приём более высокой дозы препарата для достижения

необходимого антигипертензивного эффекта. Также было обнаружено, что аллельный вариант 3435ТТ ассоциирован со снижением уровня экспрессии Р-гликопротеина. По мнению авторов, это приводит к повышенной абсорбции препарата и ускорению его метаболизма ферментами СYP3A в печени, что может являться одним из возможных механизмов повышения клиренса (CL/F) амлодипина у носителей 3435ТТ [3].

Данные отечественных учёных также свидетельствуют о наличии ассоциации между аллельным вариантом *ABCB1* по маркёру С3435Т и фармакодинамическими параметрами амлодипина: у гомозигот ТТ можно ожидать наибольшую эффективность препарата в сочетании с минимальной частотой возникновения неблагоприятных побочных реакций (НПР) [11].

Таким образом, можно сделать заключение, что на сегодняшний день данные о влиянии исследованных полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP3A* на эффективность амлодипина противоречивы. Кроме того, существует ряд значимых полиморфизмов, таких как *ABCB1* (rs4148738) и *CYP3A4*22* (rs35599367), роль которых в фармакотерапии артериальной гипертензии ещё не изучена. Необходимы дальнейшие исследования в данной области, так как они могут послужить основой для персонализированного подхода к лечению таких пациентов, что позволит увеличить эффективность и безопасность проводимой медикаментозной терапии.

Целью исследования являлось изучение влияния полиморфизма генов *ABCB1* (rs4148738) и *CYP3A4*22* (rs35599367) на эффективность гипотензивной терапии амлодипином.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Клиническая часть проводилась на базе Университетской клинической больницы № 1 г. Москвы.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, АГ I–II степени.

Критерии исключения: АГ III степени, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, острый инфаркт миокарда, операции реваскуляризации миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес. до включения в исследование, нестабильная стенокардия, артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA) в стадии декомпенсации, сахарный диабет в стадии декомпенсации, хроническая болезнь почек IV–V стадии, наличие других заболеваний, требующих дополнительного назначения или коррекции медикаментозной терапии, непереносимость амлодипина, противопоказания к его приёму, регламентированные инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, беременность и лактация, хронический алкоголизм, наркотическая зависимость

и психические расстройства, способные повлиять на согласие и возможность больного участвовать в исследовании.

В исследование было включено 100 пациентов с диагнозом АГ I–II степени. Среди них 53 мужчины и 47 женщин в возрасте 48–80 лет (средний возраст $60,15 \pm 10,31$ лет). Начальная доза амлодипина составила 5 мг/сут. Наблюдение проводилось в течение 12 нед.

Для проведения фармакогенетического тестирования у пациентов производился забор венозной крови с дальнейшим определением полиморфизмов генов *ABCB1* (rs4148738) и *CYP3A4*22* (rs35599367) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием приборов CFX384 Touch Real Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA), Applied Biosystems Step One™ (Life Technologies, USA), а также наборов «SNP-Скрин» «ДНК-ЭКС-ТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Антигипертензивная эффективность оценивалась с помощью офисного измерения артериального давления до начала и после 12 нед. терапии амлодипином. Наличие НПР определялось на основании жалоб и данных физикального обследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics. Для анализа межгрупповых различий применялись критерии Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса и 2 Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведённого исследования полиморфизма гена *ABCB1* (rs4148738) было выявлено 19 пациентов с генотипом СС, 49 пациентов с генотипом СТ и 32 — с генотипом ТТ. Полученное распределение генотипов подчиняется закону Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,97$), что свидетельствует о репрезентативности выборки.

Характеристика групп пациентов с различными генотипами по полиморфному маркёру *ABCB1*, включённых в исследование, приведена в табл. 1.

Динамика изменения значений систолического и диастолического АД в зависимости от генотипа *ABCB1* отражена в табл. 2. Достоверных различий в изменении данных показателей за время исследования между тремя группами выявлено не было ($p = 0,413$ и $p = 0,076$, соответственно).

По результатам исследования были выявлены достоверные различия в возникновении НПР в виде отёков голеней и гиперемии лица и верхних конечностей среди трёх групп ($p = 0,02$). Наибольшее число НПР наблюдалось у пациентов с генотипом ТТ, минимальное — при генотипе СС (табл. 3).

При сравнении групп пациентов, носителей по крайней мере одного аллеля «Т» и неносителей данного аллеля (СС и СТ+ТТ), были обнаружены ста-

Таблица 1

Характеристика групп пациентов с различными генотипами ABCB1 (rs4148738)

Показатель	Все пациенты (n = 100)	Генотип CC (n = 19)	Генотип CT (n = 49)	Генотип TT (n = 32)	p
Возраст, лет	60,15 ± 10,3	59,9 ± 10,07	59,5 ± 10,46	61,4 ± 10,42	>0,05
Пол					
Мужчин, n (%)	53(53)	8(42,1)	30(61,2)	15(46,9)	>0,05
Женщин, n (%)	47(47)	11(57,9)	19(38,8)	17(53,1)	
АГ I стадия, n	44	7	26	11	>0,05
АГ II стадия, n	56	12	23	21	>0,05
Среднее значение офисного САД, мм рт. ст.	153,49 ± 12,76	155,84 ± 12,85	151,6 ± 12,59	155,0 ± 12,93	>0,05
Среднее значение офисного ДАД, мм рт. ст.	99,25 ± 10,21	100,68 ± 10,07	97,88 ± 8,98	100,5 ± 11,98	>0,05
Курение, n (%)	40 (40 %)	7 (41,2 %)	20 (37,7 %)	13 (43,3 %)	>0,05
Рост, см	163,3 ± 7,01	161,5 ± 7,89	169,2 ± 6,9	164,2 ± 7,1	>0,05
Масса тела, кг	83,7 ± 12,0	83,5 ± 10,1	84,5 ± 13,2	80,4 ± 11,4	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,5 ± 5,2	31,8 ± 4,2	32,4 ± 6,0	29,9 ± 4,8	>0,05
Примечание: p – статистическая значимость (критерий Крускала-Уоллиса/χ ² Пирсона).					

Таблица 2

Динамика параметров САД и ДАД у пациентов с различными генотипами ABCB1 (rs4148738), по данным офисного измерения

Показатель	Генотип СС (n = 19)		Генотип СТ (n = 49)		Генотип ТТ (n = 32)		p
	до лечения	12 нед.	до лечения	12 нед.	до лечения	12 нед.	
САД, мм рт. ст.	155,84 ± 12,85	147,31 ± 13,32	151,59 ± 12,59	143,92 ± 12,16	155,0 ± 1 2,93	147,94 ± 12,76	0,413
Δ, мм рт. ст.	−8,53 ± 3,52		−7,67 ± 3,73		−7,06 ± 2,2		
ДАД, мм рт. ст.	100,68 ± 10,07	91,16 ± 9,68	97,88 ± 8,98	90,18 ± 8,5	100,5 ± 11,98	92,97 ± 10,96	0,076
Δ, мм рт. ст.	−9,53 ± 3,25		−7,69 ± 3,4		−7,53 ± 3,22		
Примечание: p – статистическая значимость (критерий Крускала-Уоллиса).							

Таблица 3

Характер и частота развития неблагоприятных побочных реакций на фоне терапии амлодипином у пациентов с различными генотипами ABCB1 (rs4148738)

Генотип	Характер НПР	Число пациентов, <i>n</i> (%)	Всего по генотипу, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Генотип СС (<i>n</i> = 19)	Отёки	0 (0)	0 (0)	0,021
	Гиперемия	0 (0)		
Генотип СТ (<i>n</i> = 49)	Отёки	1 (2)	2 (4)	
	Гиперемия	1 (2)		
Генотип ТТ (<i>n</i> = 32)	Отёки	5 (15,6)	6 (18,7)	
	Гиперемия	1 (3,1)		
Примечание: <i>p</i> – статистическая значимость (критерий χ^2 Пирсона).				

статистически значимые различия в изменении ДАД (p = 0,025). Достоверных различий в изменении САД и возникновении НПР между этими двумя группами не наблюдалось (p = 0,216 и p = 0,153, соответственно). Полученные данные приведены в табл. 4 и 5.

Распределение генотипов по полиморфизму CYP3A4*22 (rs35599367) было следующим: 98 пациентов гомозигот дикого типа CC и 2 с генотипом CT. По причине низкой частоты гетерозигот CT в данной выборке, дальнейшая статистическая обработка результатов не проводилась.

Обсуждение

В данном исследовании впервые было изучено влияние полиморфизма (rs4148738) гена ABCB1 на фармакодинамические показатели амлодипина. Наши результаты дополняют ранее полученные сведения других авторов о роли различных полиморфизмов ABCB1 в фармакотерапии АГ и свидетельствуют о наличии взаимосвязи между аллельными вариантами ABCB1 по маркёру rs4148738 и выраженностью эффекта на терапию амлодипином. Так, у пациентов с генотипом CC обнаружена наибольшая эффективность препарата в отношении снижения ДАД в сочетании с отсутствием НПР.

Таблица 4

Динамика параметров САД и ДАД у пациентов в зависимости от носительства аллеля «Т» гена ABCB1 (rs4148738), по данным офисного измерения

Показатель	Генотип СС (n = 19)		Генотип СТ+ТТ (n = 81)		p
	до лечения	12 нед.	до лечения	12 нед.	
САД, мм рт. ст.	155,84 ± 12,85	147,31 ± 13,32	152,94 ± 12,76	145,5 ± 12,48	0,216
Δ, мм рт. ст.	−8,53 ± 3,52		−7,43 ± 3,2		
ДАД, мм рт. ст.	100,68 ± 10,07	91,16 ± 9,68	98,9 ± 10,28	91,28 ± 9,58	0,025
Δ, мм рт. ст.	−9,53 ± 3,25		−7,63 ± 3,3		
Примечание: p – достоверность межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни).					

Таблица 5

Характер и частота развития неблагоприятных побочных реакций на фоне терапии амлодипином у пациентов в зависимости от носительства аллеля «Т» гена ABCB1 (rs4148738)

Генотип	Характер НПР	Число пациентов, <i>n</i> (%)	Всего по генотипу, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Генотип СС (<i>n</i> = 19)	Отёки	0 (0)	0 (0)	0,153
	Гиперемия	0 (0)		
Генотип СТ+ТТ (<i>n</i> = 81)	Отёки	6 (7,4)	8 (9,9)	
	Гиперемия	2 (2,5)		

Примечание: *p* – достоверность межгрупповых различий (критерий χ^2 Пирсона).

Различия в фармакодинамических показателях амлодипина среди групп пациентов могут быть обусловлены следующим механизмом: у носителей аллеля Т повышена экспрессия Р-гликопротеина, что ведёт к снижению концентрации амлодипина в плазме крови и эффективности его гипотензивного действия. Возможной причиной отсутствия статистически значимой разницы в изменении САД может быть недостаточный объём выборки пациентов.

Интерпретация полученных нами результатов в отношении ассоциации генотипа ТТ с возникновением НПР вызывает затруднения. Как было отмечено ранее амлодипин является субстратом не только Р-гликопротеина, но также ферментов цитохрома Р 450. Согласно данным литературы, полиморфизмы генов семейства СYP3A, в частности СYP3A4/5, также могут играть существенную роль в биотрансформации амлодипина.

Kim K.A. и соавт. было проведено исследование, в котором приняли участие 40 здоровых мужчин с различными вариантами полиморфного гена СYP3A5. По его итогам установлено, что концентрация амлодипина в плазме крови у носителей СYP3A5*1 выше, а

кажущийся общий клиренс (CL/F) ниже в сравнении с СYP3A5*3/*3 [12].

В то же время Bhatnagar V. и соавт. в своём исследовании, в котором приняли участие больные с гипертоническим нефросклерозом, получающие в качестве терапии амлодипин, не выявили достоверной связи между генотипом СYP3A5 и выраженностью антигипертензивного эффекта препарата [13]. К таким же результатам в отношении полиморфных вариантов СYP3A4*1G, СYP3A5*3, POR A503V пришли Guo C. и соавт. [14].

По причине очень низкой частоты аллельных вариантов СТ и ТТ по полиморфизму rs35599367 гена СYP3A4*22 (2 % и 0 %, соответственно) среди пациентов данной выборки, нам не удалось оценить его влияние на параметры эффективности и безопасности амлодипина.

Таким образом, целесообразным продолжением нашего исследования является дальнейшее комплексное изучение роли полиморфизмов ABCB1 и СYP3A в терапии артериальной гипертензии.

Заключение

На основе полученных результатов можно сделать вывод, что у пациентов, носителей по крайней мере одного аллеля «Т» по полиморфному маркёру ABCB1 (rs4148738), наблюдается более низкая эффективность амлодипина в снижении ДАД. Генотип ТТ в наибольшей степени ассоциирован с возникновением НПР, у пациентов с генотипом СС их частота минимальна, а при генотипе СТ показатель переносимости находится на промежуточном уровне.

Роль полиморфизма гена СYP3A*22 (rs35599367) осталась невыясненной ввиду низкой частоты аллельного варианта СТ среди пациентов.

Для уточнения значимости полиморфизма генов ABCB1 (rs4148738) и СYP3A4*22 (rs35599367) в повышении эффективности и безопасности терапии амлодипином требуются дальнейшие исследования с увеличением объёма выборки пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Атакулова Сарвиноз Шарафидиновна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sarvinoz.atakulova@gmail.com

Студентка 5 курса, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Atakulova Sarvinoz

Corresponding author

e-mail: sarvinoz.atakulova@gmail.com

5th year student FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Sychev Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., заведующий отделом персонализированной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Mirzaev Karin

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Personalized medicine of Scientific Center FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Ших Надежда Валерьевна

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 4950-7164

к. м. н., ассистент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Shih Nadezhda

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 4950-7164

Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of General medical practice FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov University), Moscow

Морозова Татьяна Евгеньевна

ORCID ID: 0000-0002-8601-1290

SPIN-код: 7917-1951

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Morozova Tatiana

ORCID ID: 0000-0002-8601-1290

SPIN code: 7917-1951

Grand PhD in Medical sciences, professor, Head of Department of General medical practice FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov University), Moscow

Рыжикова Кристина Анатольевна

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

научный сотрудник отдела молекулярной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ryzhikova Kristina

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

Research Officer Department of Molecular medicine FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Гришина Елена Анатольевна

в. н. с., к. б. н., доцент, зав. отделом молекулярной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Grishina Elena

leading researcher, PhD in Biological sciences, Assoc. Prof., Head of Department of Molecular medicine FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Созаева Жаннет Алимовна

лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Sozaeva Zhannet

laboratory assistant of the Department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

1. Hausberg M, Kr mer BK. Primary arterial hypertension: update 2012. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012 Aug;137(31–32):1572–1574. DOI: 10.1055/s-0032-1305110
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
3. Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, et al. ABCB1 polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(4):305–311.
4. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Oct;10(10):1337–1354. DOI: 10.1517/17425255.2014.952630
5. Canaparo R, Finnstrom N, Serpe L, et al. Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Nov;34(11):1138–1144. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04691.x
6. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, et al. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jul;54(7):709–735. DOI: 10.1007/s40262-015-0267-1
7. Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Invest Clin.* 2013 Sep-Oct;65(5):445–454.
8. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Sep;96(3):340–348. DOI: 10.1038/clpt.2014.129
9. Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of ABCB1 (MDR1) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Jan;63(1):53–58. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02733.x
10. Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, et al. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(5):398–405.
11. Sychev DA, Shih NV, Kalle EG, et al. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficiency and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension. *Biomed Khim.* 2017 Oct;63(5):432–439. DOI: 10.18097/PBMC20176305432
12. Kim KA, Park PW, Lee OJ, et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Dec;80(6):646–656. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.09.009
13. Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, et al. CYP3A4 and CYP3A5 Polymorphisms and Blood Pressure Response to Amlodipine among African-American Men and Women with Early Hypertensive Renal Disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(2):95–103. DOI: 10.1159/000258688
14. Guo C, Pei QI, Tan H, et al. Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients. *Biomed Rep.* 2015 Mar;3(2):195–200. DOI: 10.3892/br.2014.395

Роль персонализированной медицины в отделении реанимации и интенсивной терапии

Иванова К.С.¹, Цыганкова А.Э.¹, Коваленко Ю.А.¹, Заболотная М.С.²

¹ – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск

Резюме. Данная статья освещает современные подходы в диагностике и лечении критических больных с точки зрения персонализированной медицины. Описаны биомаркеры таких состояний, как острая почечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, сепсис. Освещена роль фармакокинетики и фармакогеномики в отделении реанимации.

Ключевые слова: персонализированная медицина; реанимация; острая почечная недостаточность; острый респираторный дистресс синдром; сепсис; биомаркеры

Для цитирования:

Иванова К.С., Цыганкова А.Э., Коваленко Ю.А., Заболотная М.С. Роль персонализированной медицины в отделении реанимации и интенсивной терапии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 38–42.
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10007

The role of personalized medicine in the intensive care unit

Ivanova K.S.¹, Tsygankova A.E.¹, Kovalenko Y.A.¹, Zabolotnaya M.S.²

¹ – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow

² – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk

Abstract. This article highlights modern approaches in the diagnosis and treatment of critical patients in terms of personalized medicine. Biomarkers of such conditions as acute renal failure, acute respiratory distress syndrome, sepsis are described. The role of pharmacokinetics and pharmacogenomics in the intensive care unit is reported.

Keywords: personalized medicine; intensive care unit; acute renal failure; acute respiratory distress syndrome; sepsis; biomarkers

For citations:

Ivanova KS, Tsygankova AE, Kovalenko YA, Zabolotnaya MS. The role of personalized medicine in the intensive care unit. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:38–42. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10007

Введение

Персонализированную медицину определяют как область здравоохранения, основанную на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания [1]. Также персонализированную медицину понимают как интегральную область, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирования на предрасположенность к заболеваниям, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения [2]. Сегодня данная область развивается с огромной скоростью в таких разделах медицины, как онкология, кардиология, иммунология и др. Однако существуют и области медицины, в которых не так часто уделяется внимание современному направлению медицины. Например, в реаниматологии и интенсивной терапии. Пациенты, которыми занимаются

врачи-реаниматологи — это особая группа больных, находящихся в критическом состоянии, получающих большое количество препаратов и имеющих риск развития смертельных осложнений. Для данной категории больных персонализированный подход, возможно, даёт шанс на выживание. Какое же место занимает персонализированная медицина в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)?

Фармакогеномика в ОРИТ

Персонализированная медицина обычно использовалась для определения индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных средств (ЛС) в клинической практике [3]. Фармакогеномика была, возможно, первым крупным клиническим приложением, которое вышло из проекта «геном человека» [3]. На сегодняшний день этот раздел персонализированной медицины изучался и использовался недостаточно

широко в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Фармакогеномика может иметь большое значение в ОИТ, поскольку использование генетической информации улучшает эффективность лекарственных средств, ограничивает полипрагмазию и уменьшает нежелательные лекарственные реакции у критически больных, у которых могут развиваться смертельные осложнения заболеваний [3]. Однако существует множество препятствий для того, чтобы фармакогеномика стала клинически применимой в ОИТ по следующим причинам.

Во-первых, результаты диагностического тестирования для определения генотипа должны быть быстро доступны, чтобы быть полезными в руководстве терапии в условиях критической ситуации.

Во-вторых, фармакокинетические (pharmacokinetics, PK) и фармакодинамические (pharmacodynamics, PD) параметры сильно изменяются в зависимости от тяжести заболевания, а также от наличия острого или хронического сопутствующего заболевания, влияющего на функцию органа, на который направлена терапия.

Большинство препаратов тестируются на здоровых добровольцах, у которых PK/PD параметры, как правило, предсказуемы, но для критических больных это не свойственно. Поэтому предугадать и проконтролировать реакцию на лекарственный препарат во время быстро развивающихся критических состояний очень проблематично [4].

В-третьих, полипрагмазия — ещё одно серьёзное препятствие. Наиболее «тяжёлым» пациентам одновременно назначают несколько препаратов, взаимодействия между которыми смазывают картину фармакологического эффекта при попытке представить фенотип пациента [4]. Например, при приёме одного лекарственного препарата, который замедляет фармакологический эффект другого, может создаться впечатление, что пациент является «медленным метаболитом» (носитель мутаций гена того или иного фермента метаболизма лекарственного средства, приводящих либо к синтезу «дефектного» (с низкой активностью) фермента, либо полному прекращению его синтеза. Это приводит к кумуляции ЛС в организме, поэтому таким пациентам ЛС следует назначать в меньшей дозировке), когда, на самом деле, генетический дефицит отсутствует. Смешивая большое количество препаратов вместе, как это нередко происходит в ОРИТ, интерпретировать реакцию пациента на отдельный препарат становится иногда невозможно [4].

В-четвёртых, знания механизмов нежелательных реакций (НР) ограничены, и неизвестно, сколько побочных эффектов ЛС связано с генетическими вариациями. Несмотря на эти препятствия, проводились исследования фармакогеномики нескольких препаратов, имеющих отношение к клинической помощи в ОИТ [4].

Например, *Bodin L. с соавт.* (2005 г.) исследовали генетический вклад в свойства PK/PD опиатов, в том числе для морфина, который обычно используется для контроля боли. Полиморфизмы CYP2C19 были связаны с вариациями ингибирования тромбоцитов клопидогрелем. В фармакогенетическом исследовании *Hulot JS.* было показано, что у молодых, здоровых добровольцев, носителей аллеля (например, гетерозиготы *1*2), наблюдается недостаточный антиагрегантный ответ на приём клопидогрела по сравнению с гомозиготными носителями (CYP2C19 *1*1) [5]. *Umemura K.* провели схожее исследование с участием здоровых представителей монголоидной расы с целью продемонстрировать, что генетический статус по CYP2C19 является определяющим фактором для формирования активного метаболита клопидогрела [6]. В дальнейшем в ряде исследований была подтверждена связь между генотипом CYP2C19, уровнем активного метаболита клопидогрела и остаточной реактивностью тромбоцитов [7, 8].

Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNPs) в CYP2C9 и VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex — витамин К — эпоксид-редуктазный комплекс) в зависимости от дозировки влияли на ответ при антикоагулянтной терапии варфарином. [9]. Полиморфизм BCHE (butyrylcholinesterase — бутирилхолинэстераза), кодирующий бутирилхолинэстеразу, имеет связь с длительным параличом и апноэ, возникающими после введения сукцинилхолина, который бутирилхолинэстераза гидролизует до инертной формы [10].

Несмотря на эти данные, генетическое тестирование, связанное с введением этих препаратов, не привело их к внедрению в практику. В настоящее время генетическое тестирование не используется при назначении этих препаратов. Исключением является варфарин, для которого генетическое тестирование было проведено для амбулаторных пациентов, требующих антикоагулянтной терапии [11, 12]. Так, результаты проведённого *Sanderson S. и соавт.* мета-анализа 9 крупных исследований (2775 пациентов) демонстрируют снижение риска кровотечений у больных, которым подбирали дозу препарата на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9, по сравнению с больными, которым доза варфарина подбиралась традиционно [13].

Биомаркёры в ОРИТ

Биомаркёры широко изучались при критических заболеваниях, таких как сепсис и острый респираторный дистресс-синдром с целью точной диагностической классификации, прогнозирования течения заболевания и оценки реакции на терапию [14, 15]. Клиническое использование биомаркёров остаётся ограниченным, но применение различных панелей с несколькими биомаркёрами позволяет оценивать сложную патофизиологию критических заболеваний.

Хотя понимание патогенеза критических состояний значительно прогрессирует, клиническое приложение генетических маркёров остаётся ограниченным [15]. Исследования генетических ассоциаций и экспрессии генов были направлены на стратификацию риска и тяжести заболеваний, а также для прогнозирования исходов заболеваний. Новые маркёры должны использоваться в будущем в виде наиболее удачных комбинаций — панелей биомаркёров. Они применимы в клинических исследованиях, а также для непосредственного использования в клинической практике [14].

Высокий процент больных ОИТ, как установлено, развивает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС, acute respiratory distress syndrome, ARDS). По последним данным The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, частота возникновения ОРДС достигает 79 на 100 000 населения в год. Летальность пациентов ОРДС составляет в среднем около 35–45 % в зависимости от причины ОРДС, тяжести его течения и полиорганной недостаточности.

В последнее время большие усилия были предприняты для оценки и мониторинга ОРДС у пациентов в ОИТ [15, 16]. Раннее выявление специфического полиморфного гена, ответственного за ОРДС у пациентов может оказаться полезным инструментом, в будущем способным помочь снижению смертности [15]. Кроме того, определение генетического полиморфизма у этих пациентов, может способствовать реализации персонализированной интенсивной терапии для каждого больного, основываясь на его генотипе [16].

Сепсис — это системная воспалительная реакция организма в ответ на инфекции, которая может привести к дисфункции органов, шоку и / или смерти [17]. В настоящее время нет «золотого стандарта» для диагностики сепсиса [18]. Реаниматологи продолжают использовать физиологические параметры (изменение физикальных данных, изменения в лабораторных и инструментальных данных) наряду с попыткой подтвердить инфекцию с помощью посевов крови, других жидкостей или тканей [17]. Тем не менее, положительные культуры не обнаруживаются у трети пациентов с клиническим диагнозом «сепсис» [19]. Биомаркёры для диагностики и лечения сепсиса используют со следующими целями:

- исключить заражение (то есть диагноз);
- информировать о тяжести заболевания и, следовательно, о прогнозе;
- следить за ответом на лечение.

Первый пункт заслуживает дополнительного внимания. Биомаркёры сепсиса с высокими отрицательными прогностическими значениями для инфекции наиболее полезны, так как «золотой стандарт» подтверждения инфекции в конечном счёте требует положительных культур, которые при стерильном воспалении и инфекции могут отсутствовать [20].

Было предложено около 180 отдельных биомаркёров сепсиса, включая тяжёлый сепсис и септический

шок [21–23]. При тщательном анализе биомаркёров, оценённых при сепсисе *Pierrakos C. u Vincent J.L.*, выделили более 3 000 исследований, посвящённых 178 различным биомаркёрами. Они обнаружили, что биомаркёры обычно оцениваются по их прогностической ценности. В результате проведённого анализа было выделено пять биомаркёров, специфичность которых была более 90 %. Были определены маркёры сепсиса: IL-12 (interleukin-12, интерлейкин-12), индуцированный интерфероном белок 10 (interferon protein 10, IP-10), фосфолипаза II группы (phospholipase, PLA2-II), CD64 (cluster differentiation, кластер дифференцировки) и CD11b. Ни один из них пока не доступен для клиники, и только PLA2-II и CD64 имеют хорошие характеристики в практической медицине как биомаркёры сепсиса.

Авторы также определили биомаркёр с высоким отрицательным прогностическим значением для исключения сепсиса — прокальцитонин (procalcitonin, PCT) [23]. Этот показатель является недавно описанным биомаркёром, который стал использоваться как маркёр бактериальной инфекции или сепсиса [23]. PCT является пептидным предшественником кальцитонина, продуцируемый прежде всего С клетками щитовидной железы, но также и клетками других органов (лёгкие, печень, поджелудочная железа и др.), особенно при сепсисе [24].

Пресепсин — это, возможно, новейший биомаркёр, изучающийся при сепсисе [25], который является растворимым N-концом фрагмента белка маркёра кластера дифференцировки 14 (sCD14-ST), усечённая форма sCD14, расщепляемая протеазами плазмы крови во время воспаления. sCD14 участвует в распознавании патогенов врождённой иммунной системой и высвобождается во время активации моноцитов в ответ на распознавание липополисахарида [25].

Пресепсин исследовался для диагностики сепсиса, стратификации тяжести и прогноза результатов [26]. Он может превосходить в диагностике PCT, когда нужно провести дифференциальную диагностику между стерильным системным воспалительным ответом и сепсисом, а также может быть полезным в сочетании с PCT при диагностике сепсиса [26]. Этот маркёр может также превосходить PCT в степени стратификации тяжести сепсиса, и в прогнозировании смертности среди пациентов с сепсисом и, следовательно, может быть использован при ранней стратификации риска [25, 27–30].

Биомаркёры, недоступные в клинической практике, могут применяться в рамках клинических исследований, посвящённых сепсису, для деления пациентов на подгруппы по фенотипическим признакам.

IL-6, интерферон-γ (IFN-γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор были использованы для стратификации пациентов в исследованиях, направленных на поиск потенциальных стратегий терапии сепсиса, но они также были ис-

следованы для других состояний, таких как лёгочная эмболия (ЛЭ) и острая почечная недостаточность (ОПН) [31].

Массивная или особо опасная ЛЭ определяется наличием шока или гипотонией, и такие пациенты имеют риск развития смертельных осложнений (полиорганная недостаточность). Среди пациентов без коллапса с острой ЛЭ было проведено масштабное исследование дальнейшей стратификации риска с использованием наиболее известных сердечных биомаркёров [31]. В последних рекомендациях в клинической практике предлагается использовать тропонины и сердечный натрийуретический пептид (BNP) для определения субмассивной ЛЭ промежуточного риска [31].

В последние годы интенсивно искали биомаркёры для ранней диагностики ОПН, а также для прогнозирования потребности в почечной заместительной терапии и смертельного исхода [15, 32]. Увеличение уровня креатинина является показателем клубочковой фильтрации, но он не отражает тубулярную функцию или повреждение и может не расти долгое время [32]. Наиболее современными мочевыми и плазменными биомаркёрами ОПН являются интерлейкин-18 (IL-18), цистатин С (cystatin C, CysC), ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (associated with neutrophilic gelatinase lipocalin, NGAL), молекула повреждения почки 2 (molecule of kidney damage 1, KIM-1), тканевый ингибитор металлопротеиназы (tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP-2) и инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста

7 [33]. Данные биомаркёры ещё не широко распространены в клинике, но крупные клинические исследования продолжаются.

Заключение

Изучение персонализированной медицины в условиях ОИТ очень затруднительно по ряду причин, связанных с особенностями этого отделения. Безусловно, реанимация и интенсивная терапия, находятся только на пороге персонализированной медицины. Но уже сегодня есть ряд исследований, посвящённых самым актуальным проблемам в ОИТ. Биомаркёры широко изучаются при критических заболеваниях, таких как сепсис, острая почечная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром в попытке помочь в точной диагностической классификации, для прогнозирования результатов и оценки реакции на терапию. Клиническое использование таких биомаркёров остаётся ограниченным, но панели с несколькими биомаркёрами позволяют лучше отразить сложную физиологию критических заболеваний и помочь в разработке и проведении исследований. Изучение фармакогеномики также набирает обороты, ведь сегодня стало ясно, что больным отделения ОИТ требуется особый подход в назначении терапии. За персонализированной медициной стоит будущее всей медицины, и её изучение крайне важно для пациентов ОИТ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Ксения Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ksenia_13.1@mail.ru

Студентка 6 курса Международной школы «Медицина будущего», ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Ivanova Ksenia

Corresponding author

e-mail: ksenia_13.1@mail.ru

6th year student of International school «Medicine of the future», FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Цыганкова Анна Эдуардовна

Студентка 6 курса Международной школы «Медицина будущего», ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Tsygankova Anna

6th year student of International school «Medicine of the future», FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Коваленко Юлия Анатольевна

Студентка 6 курса Международной школы «Медицина будущего», ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Kovalenko Julia

6th year student of International school «Medicine of the future», FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Заболотная Мария Сергеевна

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

Zabolotnaya Mariya

Medical faculty of FSBEI HE OmSMU MOH Russia, Omsk

Литература / References

- Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011;12:217–244. DOI: 10.1146/annurev-genom-082410-101446
- Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn.* 2002 Jul;2(4):299–301. DOI: 10.1586/14737159.2.4.299
- Freeman BD, McLeod HL. Challenges of implementing pharmacogenetics in the critical care environment. *Nat Rev Drug Discov.* 2004 Jan;3(1):88–93. DOI: 10.1038/nrd1285
- Allen JM, Gelot S. Pharmacogenomics in the intensive care unit: focus on potential implications for clinical practice. *Recent Pat Biotechnol.* 2014;8(2):116–122.
- Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006; 108: 2244–2247. 2006 Oct 1;108(7):2244–2247. DOI: 10.1182/blood-2006-04-013052
- Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2008 Aug;6(8):1439–1441. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03050.x
- Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2429–2436. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02775.x
- Simon T, Bhatt DL, Bergougnan L, et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Aug;90(2):287–295. DOI: 10.1038/clpt.2011.127
- Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):135–140. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0341
- McGuire MC, Nogueira CP, Bartels CF, et al. Identification of the structural mutation responsible for the dibucaine-resistant (atypical) variant form of human serum cholinesterase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(3):953–957.
- Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. COAG Investigators. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013 Dec 12;369(24):2283–2293. DOI: 10.1056/NEJMoa1310669
- Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. EU-PACT Group. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med.* 2013 Dec 12;369(24):2294–2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386
- Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med.* 2005 Feb;7(2):97–104. DOI: 10.109701.GIM.0000153664.65759.CF
- Kohli U, Muszkat M, Sofowora GG, et al. Effects of variation in the human alpha2A- and alpha2C-adrenoceptor genes on cognitive tasks and pain perception. *Eur J Pain.* 2010 Feb;14(2):154–159. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.04.003
- Kurnik D, Muszkat M, Sofowora GG, et al. Ethnic and genetic determinants of cardiovascular response to the selective alpha 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine. *Hypertension.* 2008 Feb;51(2):406–411. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098939
- Prabhakaran P, Ware LB, White KE, et al. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003 Jul;285(1):L20–28. DOI: 10.1152/ajplung.00312.2002
- Gentile LF, Cuenca AG, Vanzant EL, et al. Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis? *Methods.* 2013 May 15;61(1):3–9. DOI: 10.1016/j.ymeth.2013.04.024
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1749–1755. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000330
- Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2013 Mar;56(6):790–797. DOI: 10.1093/cid/cis1021
- Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct;25(4):609–634. DOI: 10.1128/CMR.00016-12
- Vincent JL, Teixeira L. Sepsis biomarkers. Value and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Nov 15;190(10):1081–1082. DOI: 10.1164/rccm.201410-1895ED
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15. DOI: 10.1186/cc8872
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1996–2003. DOI: 10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36
- Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Oct;52(10):1395–1400. DOI: 10.1515/cclm-2014-0199
- Ackland GL, Prowle JR. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med.* 2015 Feb;41(2):351–353. DOI: 10.1007/s00134-014-3642-8
- Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al. ALBIOS Study Investigators. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care.* 2014 Jan 7;18(1):R6. DOI: 10.1186/cc13183
- Takahashi G, Shibata S, Ishikura H, et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: a prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Mar;32(3):199–206. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000178
- Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care.* 2014;18(5):507. DOI: 10.1186/s13054-014-0507-z
- Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med.* 2015 Jan;41(1):12–20. DOI: 10.1007/s00134-014-3514-2
- Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct;25(4):609–634. DOI: 10.1128/CMR.00016-12
- Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jun;8(6):1034–1042. DOI: 10.2215/CJN.05150512
- Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 1;186(1):65–71. DOI: 10.1164/rccm.201201-0037OC

Значение персонализированного подхода к противоэпилептической терапии в клинической практике

Шнайдер Н.А.¹, Насырова Р.Ф.¹, Бочанова Е.Н.², Сапронова М.Р.²

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

Резюме. Проблема трансляции современных достижений персонализированной медицины в повседневную клиническую практику активно обсуждается, но далека от разрешения. Авторами представлен клинический случай неблагоприятного течения юношеской миоклонической эпилепсии у 63-летней женщины. Авторы акцентировали внимание, что после коррекции противоэпилептической терапии с учётом позиций персонализированной медицины не только достигнута фармакоиндуцированная ремиссия эпилептических припадков, но и значительно улучшилось качество жизни пациентки.

Ключевые слова: эпилепсия; нежелательные побочные реакции; персонализированная медицина; фармакотерапия; фармакогенетика; фармакокинетика

Для цитирования:

Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Бочанова Е.Н., Сапронова М.Р. Значение персонализированного подхода к противоэпилептической терапии в клинической практике // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 43–47. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10008

The importance of a personalized approach to antiepileptic therapy in clinical practice

Shnayder N.A.¹, Nasyrova R.F.¹, Bochanova E.N.², Sapronova M.R.²

¹ – Federal State Budgetary Institution «V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry», the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

² – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk

Abstract. The problem of translation of modern achievements of personalized medicine into everyday clinical practice is actively discussed, but far from being resolved. The authors presented the clinical case of adverse course of juvenile myoclonic epilepsy in a 63-year-old woman. The authors emphasized that after the correction of antiepileptic therapy, taking into account the position of personalized medicine, not only achieved pharmacoinduced remission of epileptic seizures, but also significantly improved the quality of life of the patient.

Keywords: epilepsy, adverse drug reactions, personalized medicine, pharmacotherapy, pharmacogenetics, pharmacokinetics

For citations:

Shnayder NA, Nasyrova RF, Bochanova EN, Sapronova MR. The importance of a personalized approach to antiepileptic therapy in clinical practice. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:43–47. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10008

Проблема безопасности противоэпилептической терапии в связи с длительностью лечения и необходимостью регулярного приёма противоэпилептических препаратов (ПЭП) является чрезвычайно значимой [1–3]. Нежелательные побочные реакции (НПР) могут перевешивать любой положительный эффект терапии, связанный с редукцией эпилептических припадков [2]. НПР могут снижать качество жизни пациента, а иногда и вызывать серьёзные социальные и новые медицинские проблемы и, соответственно, приводить к дополнительным финансовым затратам, связанным с неэффективностью лечения, развитием осложнений и необходимостью назначения других ле-

карственных препаратов или методов терапии как для лечения основного заболевания, так и коррекции НПР [2, 4]. Проблема трансляции современных достижений персонализированной медицины в повседневную клиническую практику активно обсуждается [5], но далека от разрешения.

Клинический пример. Пациентка М.Л.Л., 63 года, впервые в сопровождении дочери обратилась к нам на консультацию в декабре 2017 года. **Жалобы:** на приступы с кратковременным отключением сознания с остановкой ранее начатого действия, с нарушением контакта с окружающими, но без падений, короткой продолжительности (до 1 мин); появление

нарушений в эмоционально-волевой сфере в виде притупления интересов, апатичности; сонливость днём и спонтанные пробуждения ночью с нарушением восприятия времени суток, когда женщина путает день с ночью; нарастающие по выраженности расстройства памяти с затруднением ориентировки во времени и пространстве; дрожание кистей рук в покое и при движениях; скованность движений и трудность инициации движений; неустойчивую, шаркающую походку; нарушения самообслуживания (женщина требовалась помощь при вставании со стула, постели, при одевании — раздевании, пациентка не могла самостоятельно приготовить пищу, сделать уборку по дому и др.); нарушения глотания в виде поперхивания жидкой пищей, водой, слюной с покашливанием; умеренное диффузное выпадение волос на голове при расчёсывании; неустойчивость стула с тенденцией к жидкому стулу. Дочь пациентки отметила также значительное ухудшение состояния женщины около 2–3 мес. назад, когда присоединились расстройства равновесия, нарушение речи по типу медленной, скандированной, «пьяной». Пациентка нуждалась в постоянном постороннем уходе.

Anamnesis morbi. Дебют заболевания с абсансов и генерализованных тонико-клонических припадков (ГТКП) с возраста 10 лет. На диспансерном учёте женщина не состояла, так как абсансы игнорировала, а ГТКП были редкими (до 1 в 12 мес.). Факт заболевания скрывался от родственников, учителей и работодателей в последующие годы. В 1997 г. при переходе через дорогу (не исключается, во время абсанса) женщина была сбита легковым автомобилем, получила закрытую черепно-мозговую травму (ушиб головного мозга I степени тяжести), госпитализирована в круглосуточный стационар, в остром периоде развилась серия ГТКП, в связи с чем пациентке выставлен диагноз посттравматической эпилепсии. Назначен приём

бензонала внутрь в дозе 100 мг/сут с учащением и увеличением продолжительности абсансов, что расценено как неэффективная и низкая суточная дозировка. С 2006 г. суточная доза бензонала увеличена до 250 мг/сут, без клинического эффекта. В 2009 г. сделан вывод о фармакорезистентности «посттравматической» эпилепсии, пациентка освидетельствована в бюро медико-социальной экспертизы, установлена инвалидность по эпилепсии, III группа бессрочно.

В течение последних 5 лет женщина переведена на дуотерапию (бензонал 200 мг/сут и Депакин-хроно 2000 мг/сут), на фоне чего состояние пациентки значительно ухудшилось за счёт постепенного нарастания НПР, преимущественно со стороны центральной нервной системы (см. жалобы выше) с появлением и нарастанием выраженности когнитивных расстройств и акинетико-ригидного синдрома вплоть до выраженных нарушений локомоторных функций и самообслуживания, аггравацией новых видов приступов по типу наплыва стереотипных мыслей, поведенческих и эмоционально-волевых расстройств. Однако противозаболевающая терапия не пересматривалась, несмотря на повторные обращения пациентки к неврологам амбулаторно и повторные госпитализации в круглосуточные стационары при учащении приступов.

Anamnesis vitae. Наследственность по эпилепсии не отягощена, но семейный анамнез скудный. Пациентка имеет 3 детей, эпилептические приступы у них отрицают, детям ранее видеомониторинг электроэнцефалографии не проводился. Страдает гипертонической болезнью, получает индапамид и престариум. В 1998 г. перенесла холецистэктомию по поводу желчекаменной болезни.

Соматический статус. Без особенностей.

Неврологический статус. Женщина в сознании, но заторможена, путает даты. Речь смазанная, медленная, с незначительными элементами скандирования. Дис-

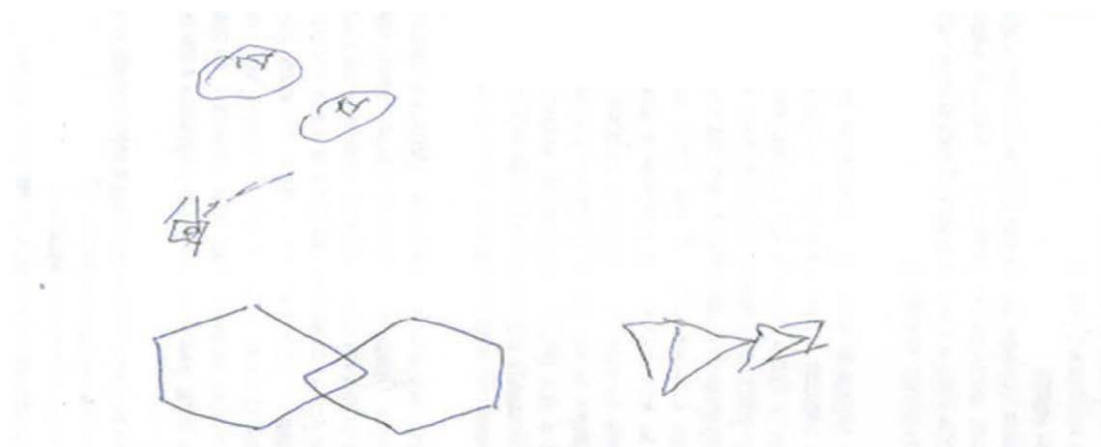


Рис. 1. Результаты нейропсихологического тестирования пациентки во время первого визита

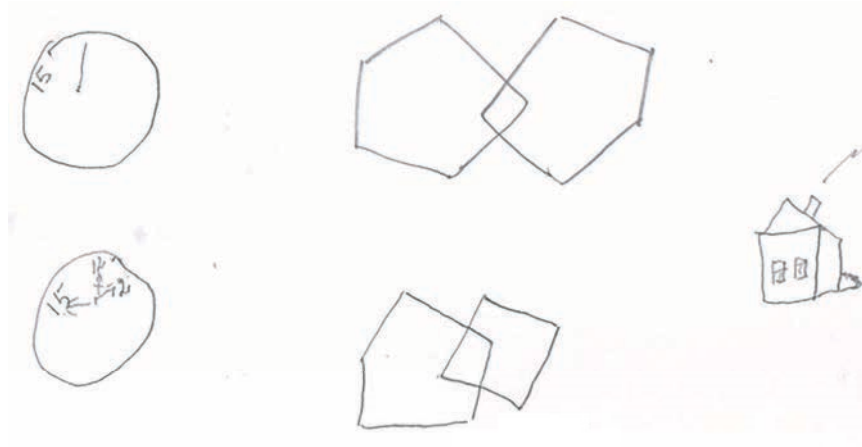


Рис. 2. Результаты нейропсихологического тестирования пациентки во время второго визита (после снижения дозы ПЭП и коррекции НПР)

фония, голос с носовым оттенком, оромандибулярная диспраксия. Выраженные когнитивные расстройства на стадии деменции 2-й степени; свои фамилию, имя и отчество пишет медленно, длительно думает, допускает ошибки, исправить не может, микрография, неровная строка. Рисование домика и тест срисовывания двух фигур нарушен (рис. 1). Тест на запоминание 3 слов — непосредственное запоминание трёх двухсложных слов возможно, но после кратковременного отвлечения внимания пациентка воспроизводит только 1 слово, 2 слова не воспроизводит даже при подсказках и наводящих вопросах. Называет другие слова. Походка шаркающая и неустойчивая, флексорная поза при ходьбе, руки опущены, ахейрокинез, кинезиогенный и интенционный тремор кистей рук негрубый, с незначительной асимметрией, при вытянутых вперёд руках. Гипомимия выраженная, не может улыбаться, не может поднять брови, негрубый парез взора, преимущественно вверх. Язык из полости рта выдвигает с трудом, видимых атрофий и фасцикуляций мышц языка нет. Мягкое нёбо провисает, глоточные рефлекс снижены с обеих сторон. Мышечный тонус дистоничен, повышен преимущественно в аксиальной мускулатуре. Пальценосовая проба с дисметрией. Пяточколенную пробу не выполняет из-за слабости (скованности?) нижних конечностей. В позе Ромберга неустойчива, с риском падения вперёд—назад. Расстройств чувствительности нет. Запоров нет.

С учётом данных анамнеза и характера течения заболевания выставлен клинический диагноз G40.3 Идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия: юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Герпина-Янца), прогрессивное течение на фоне политерапии ПЭП (бензонал 200 мг/сут, Депакин-хроно 2000 мг/сут), псевдофармакорезистентность. Т88.8 НПР (аггравация абсансов на фоне

приёма бензонала; выраженные когнитивные, поведенческие и экстрапирамидные расстройства на фоне дуотерапии бензоналом и Депакином-хроно).

Данные дополнительных методов обследования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга по протоколу эпилепсии — выявлены признаки мелкоочаговых посттравматических кистозно-глиозно-атрофических изменений вследствие травматизации при повторных ГТКП в анамнезе. Объёмы гиппокампов без асимметрии, данных за мезиальный темпоральный склероз при волюметрии гиппокампов и МР-спектроскопии не выявлено. Поражения мозга, характерного для болезни Паркинсона, не выявлено.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ): фенobarбитал — 38 мкг/мл (референсный коридор 10–40 мкг/мл) на фоне приёма бензонала 200 мг в сутки; вальпроевая кислота — 95 мкг/мл (референсный коридор 50–100 мкг/мл) на фоне приёма Депакина-хроно 2000 мг/сут.

Фармакогенетика: гомозиготный носитель полиморфизма CYP2C9*3 гена CYP2C9, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома Р 450 печени.

Терапия

Доза Депакина-хроно была снижена до 1000 мг в сутки, доза бензонала снижена до 50 мг в сутки в течение 2 мес. Проведена терапия вальпроат-индуцированных НПР (курс внутривенных инфузий левокарнитина, внутрь препараты урсодезоксихолевой кислоты в течение 1 мес).

Катамнез

В течение первых 2–3 мес. после коррекции лечения с учётом персонализированного подхода к терапии состояние пациентки улучшилось: эпилептические приступы купированы, уменьшилась выраженность когнитивных расстройств (улучшилась память, письмо, речь), уменьшилась выраженность акинетико-ри-

гидного синдрома и постуральных нарушений (женщина стала самостоятельно одеваться/раздеваться, стала самостоятельно выходить на улицу гулять, где активно общается с соседками, давала интервью местному телеканалу о проблемах организации придомового двора, появился интерес к просмотру сериалов и новостей по телевизору, к решению кроссвордов), уменьшилась выраженность тремора кистей.

На повторной консультации через 3 мес. женщина была в ясном сознании, ухожена (самостоятельно перед посещением клиники аккуратно и в меру надела макияж), ориентирована в месте, времени и собственной личности, общий фон настроения хороший, настроена оптимистично, улыбалась и активно общалась с врачом-консультантом во время консультации.

Обсуждение

Диагностика НПР вальпроевой кислоты и барбитуратов со стороны ЦНС может быть затруднительной для врача, так как симптомы НПР напоминают как проявления основного заболевания, так и новых патологий, вероятность которых у пациентов пожилого возраста весьма велика. В этом случае решающую роль играют знания врача о характере вероятных НПР и дополнительные методы обследования, включающие ТЛМ и фармакогенетическое тестирование. Развившиеся у наблюдаемой нами пациентки вальпроат-индуцированные НПР (когнитивные нарушения, нарушения

эмоционально-волевой сферы, тремор, экстрапиримидные расстройства) являются ожидаемыми (указаны в инструкции), типа А, степень достоверности по шкале Наранжо — 9 баллов (определённая).

Эффективность терапии вальпроат-индуцированных НПР (курс внутривенных инфузий левокарнитина, внутрь препараты урсодезоксихолевой кислоты) объясняется одним из механизмов развития НПР вальпроатов [6]. При хронической интоксикации препаратами вальпроевой кислоты снижение уровня L-карнитина в сыворотке происходит по двум различным механизмам. Во-первых, вальпроевая кислота соединяется с L-карнитином, формируя вальпроил-карнитин, который свободно выделяется с мочой. Во-вторых, при длительном приёме вальпроевой кислоты снижается почечная реабсорбция свободного карнитина и ацилкарнитина. В конечном счёте влияние дефицита L-карнитина на митохондриальный метаболизм вальпроевой кислоты в гепатоцитах приводит к нарушению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Этим объясняется и развитие гипераммониемии, вальпроат-индуцированной гипераммониемической энцефалопатии, агравации эпилептических приступов и эпилептического статуса с поведенческими и когнитивными нарушениями и в итоге — отёка головного мозга [7]. Нарушение обмена L-карнитина возможно при длительном приёме как среднетерапевтических (особенно у «медленных метаболизаторов») [1, 3], так и высоких доз препаратов вальпроевой кислоты, а также в случаях острой интоксикации вальпроевой кислотой [8].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шнайдер Наталья Алексеевна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: nataliashnayder@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2840-837X
SPIN-код: 6517-0279

д. м. н., профессор, в. н. с. отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Насырова Регина Фаритовна
ORCID ID: 0000-0003-1874-9434
SPIN-код: 3799-0099

д. м. н., в. н. с., руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Бочанова Елена Николаевна
ORCID ID: 0000-0003-4371-2342
SPIN-код: 2572-0525

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Shnayder Natalia
Corresponding author
e-mail: nataliashnayder@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2840-837X
SPIN code: 6517-0279

DM, professor, Leading Researcher of Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry», the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

Nasyrova Regina
ORCID ID: 0000-0003-1874-9434
SPIN code: 3799-0099

DM, Leading Researcher, Head of Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry», the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

Bochanova Elena
ORCID ID: 0000-0003-4371-2342
SPIN code: 2572-0525

PhD in Medical sciences, Associate Professor of Department of Pharmacology and Pharmaceutical Counseling with Course of Postgraduate Education, FSBEI HE Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

Сапронова Маргарита Рафаильевна

ORCID ID: 0000-0003-4406-1780

SPIN-код: 4097-2915

к. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Sapronova Margarita

ORCID ID: 0000-0003-4406-1780

SPIN code: 4097-2915

Cand. M, Associate Professor of Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of Institute of Postgraduate, FSBEI HE Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

Литература / References

1. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2017. — 9(1S): — С. 11–20. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled release of their active ingredient in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017;(Special Issue 1):11–20. (In Russ).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20>
2. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., и др. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приёма противоэпилептических препаратов различных поколений // *Фарматека*. — 2017. — № 9. — С. 56–60. [Bochanova EN, Shnayder NA, Dmitrenko DV. Comparative evaluation of the frequency of aggravation of epileptic seizures against the background of the use of antiepileptic drugs of various generations. *Pharmateca*. 2017;9:56–60. (In Russ).]
3. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2017. — № 1. — С. 17–25. [Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, et al. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017;(1):17–25. (In Russ).] DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

4. Москалева П.В., Шилкина О.С., Шнайдер Н.А. Персонифицированный подход в менеджменте юношеской миоклонической эпилепсии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. — 2017. — № 2. — С. 20–22. [Moskaleva PV, SHilkina OS, SHnajder NA. Personificirovannyj podhod v menedzhmente yunosheskoj mioklonicheskoy ehpilepsii. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;2:20–22. (In Russ).]
5. Bochanova EN, Shnayder NA, Dmitrenko DV, et al. Process of personalized prescription of valproic acid as the main element of the management of epilepsy. *IJBM*. 2018;8(1):26–32. DOI: 10.21103/Article8(1)_OA3
6. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., и др. Токсичность препаратов вальпроевой кислоты // *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. — 2011. — 3 (4). — С. 15–27. [Shnajder NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, et al. Toksichnost' preparatov val'proevoy kisloty. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoeconomika*. 2011; 3(4): 15–27. (In Russ).]
7. Wadzinski J, Franks R, Roane D, et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007 Sep-Oct;20(5):499–502. DOI: 10.3122/jabfm.2007.05.070062
8. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2016. — 8(2). — С. 94–99. [Shnaider NA, Dmitrenko DV. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: Diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(2):94–99. (In Russ).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-94-99>

**II Российская зимняя Школа молодых учёных и врачей
по фармакогенетике, фармакогеномике
и персонализированной терапии**

12–15 февраля 2019 г.

г. Москва

Москва 12-15 февраля 2019 года

**ВТОРАЯ
РОССИЙСКАЯ ЗИМНЯЯ ШКОЛА
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И ВРАЧЕЙ
ПО ФАРМАКОГЕНЕТИКЕ,
ФАРМАКОГЕНОМИКЕ
И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ**

Прием заявок до 20 ноября 2018 года!

Организаторы:

- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии (ОФФПТ);
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России);

Председатель организационного комитета:

- **Сычёв Дмитрий Алексеевич** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, проректор по развитию и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Президент Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии.

Приглашенный иностранный эксперт:

- **Ingolf Cascorbi** – MD, PhD is director of the Institute for Experimental and Clinical Pharmacology, University Hospital Schleswig-Holstein and Professor of Pharmacology at the University of Kiel, Germany, the President of International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR). H-index = 58.

1-й день (12 февраля 2019 г.)

12.00. Открытие регистрации участников

14.00. Торжественное открытие Школы

14.30 - 18.00. Секция лекций- мастер-классов

Предварительная тематика

- Персонализированная медицина: миф или реальность
- Омиксные технологии персонализированной медицины
- Высокопроизводительное секвенирование для фармакогеномики
- Клинико-экономические и организационные аспекты внедрения технологий персонализированной медицины»
- Качественная фармакогенетическая практика: основные положения концепции

18.30. Культурная программа. Пешеходная экскурсия по Москве

2-й день (13 февраля 2019 г.)

09.00 - 11.00. Секция и конкурс клинических разборов случаев применения технологий персонализированной медицины, представленных участниками Школы

11.00 - 11.15. Перерыв

11.15 - 12.00. Семинар. Информационные технологии как инструмент внедрения технологий персонализированной медицины в клиническую практику

12.00 - 13.00. Круглый стол. Образовательные программы по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной медицине: делимся опытом работы

13.00 - 14.00. Перерыв на обед

14.00 - 16.00. Панельное обсуждение (в режиме телеконференции с подключением регионов). Центры / лаборатории / институты персонализированной медицины в России: делимся опытом

16.00 - 16.15. Перерыв

16.15 - 17.30. Круглый стол. Коммерциализация технологий персонализированной медицины: как избежать спекуляций?

17.30 - 18.30. Открытая дискуссия. Поговорим о грантах в области фармакогенетики и персонализированной терапии

3-й день (14 февраля 2019 г.)

09.00 - 10.00. Лекция prof. Ingolf Cascorbi, тема лекции в процессе согласования

10.00 - 10.15. Перерыв

10.15 - 12.00. Доклады молодых учёных на английском языке. Модератор секции: prof. Ingolf Cascorbi

12.00 - 13.00. Перерыв на обед

13.00 - 17.00. Доклады молодых учёных на русском языке:

- Секция. Фармакогенетика и персонализированная терапия в кардиологии и клинике внутренних болезней
- Секция. Фармакогенетика и персонализированная терапия в онкологии
- Секция. Фармакогенетика и персонализированная терапия в психиатрии и неврологии

18.30. Торжественный ужин в Доме Учёных РАН

4 -й день (15 февраля 2019 г.)

09.00 - 13.00. Интерактивные мастер-классы:

- Как опубликовать результаты научного исследования молодого учёного в международном высокорейтинговом журнале?
- Как молодому учёному самостоятельно сделать мета-анализ исследований в области персонализированной терапии?

13.00 - 14.00. Перерыв на обед

14.00 - 17.00. Форсайт-сессия (сценарий в процессе разработки). Фармакогенетика, фармакогеномика и персонализированная терапия: смотрим в будущее

17.00 - 18.00. Закрытие Зимней Школы

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Дата	Событие
1 августа 2018 г.	Начало приёма заявок на участие в Зимней Школе.
20 ноября 2018 г.	Окончание приёма заявок на участие и тезисов
20 декабря 2018 г.	Подведение итогов отбора, вывешивание списка участников Зимней Школы
До 25 января 2019 г.	Рассылка официальных приглашений участникам Зимней Школы
До 1 февраля 2019 г.	Формирование списка нуждающихся в предоставлении общежития на период 12-17 февраля 2019 г.
10 февраля 2019 г.	Первый день заселения в общежитие для участников Зимней Школы
12 – 15 февраля 2019 г.	Даты проведения Зимней Школы
17 февраля 2019 г.	До этой даты может быть предоставлено общежитие участникам Зимней Школы

Как подать заявку на участие?

- Необходимо отправить на электронный адрес: pgxschool2019@yandex.ru мотивационное письмо, резюме. Письма без мотивационного письма и резюме не принимаются к рассмотрению.
- Файлы должны быть в формате MS Word (doc, docx). Для резюме допустимо использовать формат PDF.
- Названия файлов обязательно должны содержать ФИО автора.
- В ответном письме Вам будет отправлена ссылка на заполнение «Анкеты участника». После её заполнения Ваша заявка считается зарегистрированной и будет рассмотрена.
- Подача тезиса предполагает, что Вы будете рассмотрены для участия с устным докладом в рамках секции молодых учёных. Данная секция состоит из двух частей – англоязычной и русскоязычной. В «Анкете участника» Вам будет предложено заранее сообщить о своём желании выступить на английском языке. Англоязычная секция будет формироваться на конкурсной основе, в неё будут включены 10 лучших работ молодых учёных.

Подробности:

- <http://фармакогенетика.рф/index.php/novosti/101-vtoraya-zimnyaya-shkola-po-fg-fk-i-pt>
- <http://pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/events/item/ii-rossijskaya-zimnyaya-shkola-molodykh-uchenikh-i-vrachej-po-farmakogenetike-farmakogenomike-i-personalizirovannoj-terapii>
- https://vk.com/pharmgenschool?w=wall-83471363_411%2Fall

Ждём Вас и Ваших учеников!

С уважением, **Сычёв Д.А.**

член-корр. РАН, д.м.н., проф., заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО, Президент Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии (ОФФПТ, фармакогенетика.рф)



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

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

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

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

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



Инновационные идеи для развития бизнеса,
основанные на клинико-экономической
ценности для системы здравоохранения

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



Миссия:

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

Фокус:

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

Наши услуги:

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



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru



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.clininvest.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, клинко-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: clininvest@mail.ru**

