

Фармакогенетика и Фармакогеномика

№ 1, 2019



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

О ЧЁМ ЭТА КНИГА?

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

Почему она достойна вашего внимания?

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

Кому следует её приобрести?

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

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

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



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 1, 2019 г.

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Научный редактор

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

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Баранов Владимир Сергеевич
д.м.н., член-корр. РАН, зав. лабораторией пренатальной диагностики ФГБНУ «НИИ-ИАИР 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

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

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

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

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

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

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

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

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

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

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

Подписано в печать 19.11.2019 г.

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

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

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

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

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

Сайты

www.PharmacoKinetics.ru
www.ClinVest.ru
www.Clinical-Pharmacy.ru
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Дайджест «Больничная аптека»
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

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Фармакогенетика фармакодинамических мишеней действия статинов

Леонова М.В. 3

Генетические предпосылки снижения концентрации ретинола в сыворотке крови

Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. 12

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Актуальность разработки персонализированного подхода к стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения

Лапштаева А.В., Еремкина Т.Я., Сычев И.В. 17

Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности терапии тразодоном

Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. 25

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование генетических полиморфизмов системы биотрансформации тамоксифена при раке молочной железы: предварительные результаты

Савельева М.И., Дудина И.А., Захаренкова Ю.С., Игнатова А.К., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Поддубная И.В., Перфильева О.М. 29

Распространённость полиморфизмов гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, с

реди якутских и русских пациентов с туберкулёзом
Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Краснова Н.М., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Алексеева Е.А., Васильева О.Л., Евдокимова Н.Е., Иващенко Д.В., Сычёв Д.А. 35

КОРРИГЕНДУМ

Корригendum к статье 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. 40

МЕРОПРИЯТИЯ

III Российская зимняя Школа молодых учёных и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии. 11–14 февраля 2020 г., Москва 41

№ 1, 2019 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 diagnosis of inherited & inborn disorders, Oit'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

Ramenskaia Galina Vladislavovna
PhD in Pharmaceutical sciences, professor, head of the Department of pharmaceutical and Toxicological chemistry, A. P. Arzamas-seva, Director of the research Institute of Pharmacy FSAE HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia (Sechenovskiy University)

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 ESMP Ministry of Health, Moscow

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

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

Leonova Marina Vasilievna
MD, PhD, professor, Moscow

Mirzaev Karim Badavievich
PhD, Head of the Department of personalized 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 «BMC» 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 Sheykhovich
PhD, Academician RANS, Khabarovsk

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

Shikh Evgeniia Valerevna
PhD, professor, Director Of the Institute of professional education, head of the Department of clinical pharmacology and therapy of the FSAE HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia (Sechenovskiy University)

Shnyder 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 19.11.2019.

Printed by the printing office LLC Buki Vedi, www.bukivedi.com
115093, Moscow, Partiyinyj 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

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Digest "Hospital Pharmacy"
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics
Antibiotics and Chemotherapy

WEB-portals

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

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

CONTENTS

PERSPECTIVE OF PHARMACOGENETICS

- Pharmacogenetics of pharmacodynamic targets of statin action
Leonova MV 3
- Genetic prerequisites for reducing serum retinol concentration
Zelenskaya EM, Lifshits GI 12

ACTUAL REVIEWS

- Relevance of creating a personalized approach to stimulation of superovulation in vitro fertilization programs
Lapshteva AV, Eremkina TJ, Sychev IV 17
- Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of trazodone therapy
Dobrodeeva VS, Shnyder NA, Nasyrova RF 25

PHARMACOGENETIC RESEARCH

- Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: preliminary results
Savelyeva MI, Dudina IA, Zaharenkova JS, Ignatova AK, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Poddubnaya IV, Perfilova OM 29
- Prevalence of NAT2 polymorphisms and phenotypes associated with the rate of isoniazid biotransformation among Yakutian and Russian tuberculosis patients
Suvorova OA, Kravchenko AF, Val NS, Krasnova NM, Chertovskikh YaV, Rudykh ZA, Alekseeva EA, Vasileva OL, Evdokimova NE, Ivashchenko DV, Sychev DA 35

CORRIGENDUM

- Corrigendum to the article Zagorodnikova KA, Rustanovich YuG, Kostyuchek DF, Murzina AA. The frequency of polymorphism rs776746 in the CYP3A5 gene in women with non-developing pregnancy. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. 2018(1):27-30. 40

EVENTS

- III Russian Winter School of young scientists and doctors in pharmacogenetics, pharmacogenomics and personalized therapy. February 11-14, 2020, Moscow 41

Фармакогенетика фармакодинамических мишеней действия статинов

Леонова М. В.

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва

Резюме. Представлен научный обзор современных данных по влиянию генетического полиморфизма наиболее изученных и доказанных геном-кандидатов фармакологических мишеней, задействованных в липидснижающем и клиническом эффекте статинов. Рассмотрены такие гены-кандидаты, как APOE, CETP, HMGCR, ЛПНП-рецептор, LPA, KIF6 и показаны результаты исследований и метаанализов, подтверждающих их влияние на эффективность статинов, преимущественно уровень ЛПНП и ЛПВП. Полиморфизм этих генов способствует вариативности гиполипидемического эффекта в реальной клинической практике и имеет межэтнические особенности. Генотипирование по маркерам-предикторам фармакодинамической эффективности статинов может представлять основу персонализированной медицины.

Ключевые слова: генетический полиморфизм; фармакодинамика; статины; липидснижающий эффект; ЛПНП

Для цитирования:

Леонова М.В. Фармакогенетика фармакодинамических мишеней действия статинов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 3–11. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10035

Pharmacogenetics of pharmacodynamic targets of statin action

Leonova MV

Association of clinical pharmacologists, Russian, Moscow

Abstract. A scientific review of current data on the effect of the genetic polymorphism of the most studied and proven candidate genome pharmacological targets involved in the lipid-lowering and clinical effect of statins is presented. Such candidate genes as APOE, CETP, HMGCR, LDL receptor, LPA, and KIF6 are examined and the results of studies and meta-analyses confirming their effect on statin efficacy, mainly LDL and HDL levels are shown. Polymorphism of these genes promotes variability of hypolipidemic effect in real clinical practice and has interethnic features. Genotyping by predictive markers of pharmacodynamic effectiveness of statins can represent the basis of personalized medicine.

Keywords: genetic polymorphism; pharmacodynamics; statins; lipid-lowering effect; LDL

For citations:

Leonova MV. Pharmacogenetics of pharmacodynamic targets of statin action. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019; 1:3–11. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10035

Статины представляют собой широко используемую группу лекарств для лечения гиперлипидемии и ассоциируемых сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Являясь селективными ингибиторами фермента HMG-CoA-редуктазы, статины оказывают выраженное гиполипидемическое действие: существенно снижают уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в разной степени повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (обладающих антиатерогенными свойствами) и достоверно уменьшают концентрацию триглицеридов. Благодаря гиполипидемическому эффекту, статины эффективны для вторичной профилактики и кардиоваскулярных осложнений и смертности. Так, по результатам крупного метаанализа 26 РКИ с участием 170 тыс. пациентов снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л при использовании статинов сопровождается значимым снижением риска общей смертности на 10 %, сердечно-сосудистой смертности — на 20 %, а также риска инфаркта миокарда — на 23 %

и риска инсульта — на 17 % [1]. Вместе с тем, существует проблема в достижении целевых значений фракций холестерина, прежде всего липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), при рутинном применении статинов. В крупномасштабном ретроспективном когортном исследовании REALITY с участием 58 223 пациентов в 10 европейских странах целевого уровня ЛПНП достигало только 40,5 %, в исследовании REALITY-Asia у 2 622 пациентов из 6 стран Азии — 48 % (табл. 1) [2, 3]. При оценке частоты достижения целевых уровней ЛПНП у больных с ИБС в фармакоэпидемиологическом Московском Исследовании по Статинам в реальной практике целевой уровень наблюдался только в 29,8 %, а у пациентов высокого риска — не более 35 % [4]. Кроме того, имеется высокая межиндивидуальная вариативность гиполипидемического эффекта статинов: снижение ЛПНП в диапазоне 10–55 %, снижение триглицеридов на 5–30 %, увеличение ЛПВП на 0–10 % у лиц, получавших один и тот же препарат в той же дозе [5].

Таблица 1

Частота достижения целевых уровней липидов
в наблюдательных и когортных исследованиях
(REALITY и REALITY-Asia)

Страны Европы	Доля пациен- тов с целевым уровнем, %	Страны Азии	Доля пациентов с целевым уровнем, %
Франция	54,9	Сингапур	62
Великобритания	50	Китай	58
Швейцария	34,2	Малайзия	54
Норвегия	32,9	Таиланд	51
Голландия	30,2	Корея	42
Швеция	29,7	Тайвань	24
Венгрия	26,4		
Испания	26,3		
Германия	24		
Италия	14		

Среди различных причин, приводящих к столь выраженной вариабельности гиполипидемической эффективности статинов, особенно в разных этнических группах, могут быть фармакогенетические факторы.

За период с 1998 года, когда была опубликована первая работа по изучению фармакогенетики статинов, на сегодняшний день проведено более 150 исследований и изучено около 40 определённых генов-кандидатов с целью выявления наиболее важных вариантов, влияющих на эффективность лечения статинами. Гены-кандидаты можно разделить на две группы: в первую группу входят гены с потенциальным воздействием на абсорбцию, транспорт, метаболизм и элиминацию статинов из организма (фармакокинетика), вторая группа включает гены, кодирующие белки синтеза, транспорта и метаболизма холестерина плазмы и клеточных рецепторов (фармакодинамика) [6, 7]. Наиболее изученными в фармакогенетическом аспекте фармакодинамическими мишенями для статинов являются АРОЕ и СЕРТ.

Фармакогенетика аполипопротеина Е

Аполипопротеин Е (АРОЕ) имеет несколько ролей в метаболизме липидов и выполняет более протективную роль в атерогенезе. АРОЕ играет значительную роль в транспорте холестерина по всему организму, кроме того, влияет на абсорбцию кишечника. Он опосредует липидный обмен путём связывания с рецепторами липидов и липопротеидов, является лигандом для рецептора ЛПНП и модулирует перенос липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронов из плазмы крови в печень. Наибольшее значение в обеспечении ответа на применение статинов имеют изоформы АПРОЕ2, АРОЕ3 и АРОЕ4, которые характеризуются генетическим полимор-

физмом и кодируются $\epsilon 3$ аллелями: аллели $\epsilon 2$ и $\epsilon 3$ (дикий тип E2/2, E3/3, rs7412), вариантный аллель $\epsilon 4$ (E4/4, rs429358), кодирующий белки с увеличенным сродством к рецептору ЛПНП [8].

Наличие аллеля $\epsilon 2$ ассоциировалось с более высокими уровнями АРОЕ плазмы и низкими показателями холестерина и ЛПНП, что связано с усилением (up-regulation) синтеза HMG-CoA-редуктазы и повышением активности рецепторов ЛПНП, а также с меньшим риском ИБС и гиперлипидемии III типа (встречаются в 5–10 % гомозигот) [9]. С другой стороны, наличие аллеля $\epsilon 4$ связано с более низким уровнем АРОЕ плазмы и повышенным уровнем содержания в крови холестерина и ЛПНП, что связано с быстрым клиренсом холестерина из циркуляции вследствие снижения (down-regulation) активности HMG-CoA-редуктазы и рецепторов ЛПНП, а также высоким риском развития ИБС.

Таким образом, показана ассоциация генетического полиморфизма АРОЕ $\epsilon 4$ в повышении предрасположенности к развитию ряда заболеваний, прежде всего дислипидемии III типа и ИБС, а также риска развития деменции (болезни Альцгеймера), нейродегенеративных заболеваний, макулярной дистрофии [8, 10]. В двух метаанализах (2004, 2013 гг.) была подтверждена роль $\epsilon 4$ -полиморфизм гена АРОЕ как важного фактора риска ИБС [11, 12].

Носительство $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ встречается примерно в 10, 75 и 15 %, соответственно; частота встречаемости вариантного аллеля $\epsilon 4$ имеет этнические особенности и более высокая в северных регионах Европы, чем в южных (у финнов — около 20 %, у греков — 8,5 %) [8, 9].

На сегодняшний день имеется большая база клинических исследований, посвящённых изучению роли аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ АРОЕ в развитии липидснижающего и клинического эффектов статинов [13].

В ряде локальных и крупных исследований в разных группах пациентов изучалось влияние генетического полиморфизма АРОЕ для оценки гиполипидемической эффективности статинов. Ввиду большей активности фермента HMG-CoA-редуктазы, являющегося ключевой фармакологической мишенью действия статинов, у носителей генотипов АРОЕ $\epsilon 2$ можно ожидать большую эффективность от терапии статинами и более выраженное снижение уровня холестерина по сравнению с носителями аллеля $\epsilon 4$. В ряде исследований у пациентов с дислипидемией и ИБС было показано снижение липидснижающей эффективности статинов у носителей аллеля $\epsilon 4$ [6, 10]. В исследовании у 320 пациентов с ИБС на фоне терапии флувастатином наибольший липидснижающий эффект ЛПНП (28,7 % против 22,7 %, $p = 0,03$) и холестерина (20,4 % против 15,4 %, $p = 0,01$) был отмечен для носителей аллеля $\epsilon 3$ в сравнении с носителями аллеля $\epsilon 4$; кроме того у носителей аллеля $\epsilon 2$ наблюдалось наиболее выраженное повышение ЛПВП (19,1 %) в сравнении с носителями аллеля

ε3 (4,3 %, $p = 0,002$) и носителями аллеля ε4 (7,0 %, $p = 0,02$) [14]. В следующем исследовании у 328 пациентов, получавших аторвастатин 10 мг в течение 1 года, наиболее значимое снижение уровня ЛПНП наблюдалось у мужчин с аллелью ε2 (на 44 %) в сравнении с носителями аллеля ε3 (на 37 %) и носителями аллеля ε4 (34 %, $p = 0,01$) [15].

В исследовании у 463 пациентов испанской популяции с дислипидемией частота достижения целевых уровней ЛПНП у носителей ε4 составила 43,2 % в сравнении с эффектом у 61,4 % неносителей этого аллеля, а в исследовании GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside, $n = 2451$) на фоне терапии статинами 32 % пациентов с аллелем ε4 не достигли целевых уровней ЛПНП по сравнению с пациентами с аллелем ε2, которые достигали целевого ЛПНП-С уровня в 100 % [16]. Ещё в одном крупном исследовании PROVE IT-TIMI study у 1 506 пациентов с перенесённым ОКС, получавших аторвастатин 80 мг и правастатин 40 мг в течение 2 лет, наблюдали снижение гиполипидемического эффекта статинов у носителей аллеля ε4. Так, частота достижения целевого уровня ЛПНП на фоне терапии аторвастатином отмечалась у 53,8 % носителей аллеля ε2, у 48,1 % — носителей аллеля ε3 и у 46 % — носителей аллеля ε4 ($p = 0,00039$), на фоне терапии правастатином — у 22,1; 21,2 и 16,6 %, соответственно ($p = 0,00038$) [17].

В крупном когортном исследовании TNT (Treating to New Targets Cohort), включавшем 5 745 пациентов, проводился анализ ассоциаций целого ряда вариантов генов с липидснижающим эффектом статинов, наибольшую высокодостоверную связь показал генотип APOE [18]. Анализ степени снижения ЛПНП на фоне терапии аторвастатином в зависимости от генотипа APOE показал: снижение на 52,7 % при генотипе ε2/ε2, на 40,3 % — при генотипе ε3/ε3, на 37,7 % — при генотипе ε4/ε4. Изучение ассоциации проводилось в другом крупном когортном исследовании Heart Protection Study, включавшем 18 705 пациентов на терапии симвастатином, которые были генотипированы по ряду генов-кандидатов, включая APOE [19]. Ассоциация с геном rs7412 APOE была наибольшая по снижению ЛПНП: носительство аллеля ε2 дополнительно снижало уровень ЛПНП на 0,5 % на каждый аллель. В обоих этих исследованиях была обнаружена ассоциация генотипа APOE с ответом ЛПНП с уровнем p -значения 5×10^{-8} .

В исследовании REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) у 815 мужчин с ИБС на фоне терапии правастатином было отмечено наибольшее повышение уровней ЛПВП у носителей ε2 (+0,15 ммоль/л) по сравнению с носителями ε3 (+0,06 ммоль/л) и носителями ε4 (+0,07 ммоль/л) [20].

Кроме того, используя данные проспективного когортного Роттердамского исследования у 798 пациентов, получавших статины и наблюдавшихся в течение 3 лет, было выявлено снижение комплаентности

к терапии статинами у носителей аллеля ε4: более чем в два раза чаще происходило прекращение терапии ($OR = 2,28$), что объяснялось низкой эффективностью статинов [21].

В метаанализе, включавшем 24 исследования, было выявлено, что липидснижающий эффект статинов на уровень холестерина различался между генотипами APOE и был выше у носителей ε2 (27,7 %), чем у аллелей ε3 (25,3 %) и ε4 (25,1 %), однако разница не достигла статистической значимости, что не позволила авторам заключить о наличии влияния полиморфизма APOE на гиполипидемическую эффективность терапии статинами [22].

Однако достоверной связи между генотипом APOE и отдалённой клинической эффективностью статинов не было выявлено. Так, в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) у 966 пациентов с инфарктом миокарда носительство аллеля APOε4 сопровождалось 2-кратным увеличением смертности по сравнению с носительством аллеля ε2 (16 против 9 %, соответственно, относительный риск 1,8); но на фоне терапии симвастатином снижение риска смертности у носителей аллеля ε4 составило $OR = 0,33$ в сравнении с носителями других аллелей ($OR = 0,66$), что объяснялось наличием дополнительных плеотропных эффектов статинов [23]. Результаты Роттердамского исследования у 8 000 пациентов и исследования REGRESS у 815 мужчин не подтвердили фармакогенетического влияния APOε2, ε3, ε4 на отдалённую эффективность статинов на сердечно-сосудистые конечные точки [8, 20].

Таким образом, полиморфизм APOE является значимым предиктором липидснижающего ответа на статины: у носителей ε4 наблюдается самый низкий ответ, а у носителей ε2 — самый высокий ответ на применение статинов, что может использоваться в персонализированной медицине [24].

Фармакогенетика CETP

Белок переноса эфиров холестерина (CETP) представляет собой гликопротеин, участвующий в переносе холестерина из периферических тканей обратно в печень, а также в переносе холестерина между липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП. Известно, что эффект влияния статинов на уровень ЛПВП связан с воздействием на CETP, и данное влияние ассоциируется с благоприятным эффектом статинов на сердечно-сосудистые исходы.

Полиморфизм CETP наиболее часто связан с геном *TaqIB* (rs708272), который регулирует концентрацию и активность CETP [25]. Ген *TaqIB* может иметь 2 аллеля — В1 (дикий тип) и вариант В2. Носительство вариантного аллеля В2 ассоциируется со снижением уровня и активности CETP (на 25 и 19,8 %, соответственно) и высоким уровнем ЛПВП [26]. Встречаемость аллеля В2 гена *TaqIB* наибольшая

среди европейцев и китайцев (42 %) и наименьшая у афро-американцев (29 %) [26].

В ряде исследований изучалась ассоциация полиморфизма гена *TaqIB* CETP с уровнем ЛПВП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности ИБС. В метаанализе 13 исследований «случай–контроль» носительство аллеля B2 было ассоциировано с более низким риском развития инфаркта миокарда в сравнении с носителями B1 (OR = 0,78), а в метаанализе 45 исследований показано, что носительство аллеля B1 ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов (OR = 1,15), что подтверждает протективное действие аллеля B2 в процессе атерогенеза благодаря высокому уровню ЛПВП [27, 28].

Изучение взаимосвязи между полиморфизмом гена *TaqIB* CETP и эффективностью статинов проводилось в нескольких исследованиях, но их результаты не однозначны. В небольшом исследовании у 217 пациентов с диабетом применение аторвастатина сопровождалось дозозависимым снижением активности CETP (на 18 % для дозы 10 мг и на 29 % для дозы 80 мг, $p < 0,001$) и более выраженным влиянием на липиды у носителей B1: увеличение уровня ЛПВП на 7,2 против 0,5 % у носителей B2 ($p < 0,05$) и снижение уровня триглицеридов на 39,7 против 18,4 % у носителей B2 ($p = 0,08$) [29]. В другом небольшом исследовании у 99 пациентов с гиперлипидемией терапия симвастатином в течение 6 мес. приводила к увеличению уровня ЛПВП у носителей B2 (на 14,1 против 1,3 % у носителей B1, $p < 0,05$) [30]. Аналогичные результаты более выраженного влияния на ЛПВП у носителей B2 отмечалось ещё в одном крупном исследовании у 2 531 пациентов с ИБС, что сопровождалось более значимым снижением сердечно-сосудистых исходов у носителей B2 (OR = 0,62) в отличие от носителей B1 (OR = 1,09) [31]. Кроме того, анализ смертности у пациентов с разными генотипами показал снижение частоты у носителей генотипа на 30 % (с 13,8 % без лечения статинами до 9,7 % на фоне лечения статинами), у носителей генотипа B1B2 — на 42 % (с 16,9 до 9,8 %, соответственно) и у носителей генотипа B2B2 — на 68 % (с 16,4 до 5,3 %).

Несмотря на такие результаты в отдельных исследованиях, в проведённом метаанализе 9 исследований ($n = 1906$) не было выявлено достоверных различий в выраженности липидснижающего эффекта статинов (на холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПВП) у носителей аллеля B2 в сравнении с носителями B1 [32]. Отсутствие связи между полиморфизмом CETP и влиянием статинов на липиды возможно объясняется различиями между отдельными препаратами. Так, в проведённом систематическом анализе РКИ по сравнению эффекта влияния статинов на уровень ЛПВП, связанный с воздействием на уровень CETP, получены следующие результаты: повышение ЛПВП на 8,5 % для розувастатина, на 6,5 % — для правастатина, на 6,4 % — для симвастатина, на 5,5 % — для аторвастатина, и эффект не зависел от доз препаратов [33].

В нескольких клинических исследованиях изучалась роль полиморфизма гена *TaqIB* CETP с клинической и отдалённой эффективностью статинов. В исследовании REGRESS у 815 мужчин с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом после проведения генотипирования по маркеру CETP было установлено, что применение правастатина в течение 2 лет не различалось по выраженности гиполипидемического эффекта в зависимости от полиморфизма CETP, но у носителей B1 правастатин максимально тормозил прогрессирование коронарного атеросклероза, в отличие от носителей B2, у которых эффекта влияния выражено не было [34]. Кроме того, долгосрочные результаты исследования REGRESS-cohort ($n = 812$), продемонстрировали значительно более высокую 10-летнюю общую и сердечно-сосудистую смертность у мужчин носителей B2 (OR = 1,30 и OR = 1,53, соответственно, $p < 0,04$), по сравнению с носителями генотипа B1B1 [35]. Поэтому, несмотря на то что носители аллеля B2 имеют более низкий риск прогрессирования ИБС, на фоне лечения статинами первоначальное преимущество полиморфизма B2 нивелируется и большую выгоду от лечения получают пациенты с генотипом B1B1. В большом метаанализе, включающий 13 677 пациентов, также не было подтверждено взаимодействие между полиморфизмом CETP и терапией статинами на прогрессирование атеросклероза при ИБС [36].

Таким образом, несмотря на доказанную роль полиморфизма CETP в развитии атеросклероза, его влияние на гиполипидемическую и клиническую эффективность остаётся неочевидной.

Фармакогенетика HMG-CoA редуктазы

HMG-CoA редуктаза (HMGCR) — это фермент, который катализирует биосинтез холестерина и играет значительную роль в гомеостазе холестерина. HMGCR является главной фармакологической мишенью действия статинов, и поэтому его ген представляется важным кандидатом для фармакогенетического анализа. Варианты гена *HMGCR* включают нуклеотид 12 (rs17244841) и нуклеотид 29 (rs17238540), варианты аллели которых приводят к снижению активности фермента и изменяют ответ на терапию статинами [7].

В исследовании PRINCE (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation), включавшем 1 143 пациентов (европейцев 88 %), у 649 проводилась терапия правастатином в дозе 40 мг/сут в течение 6 мес. и проводилась оценка 10 генов-кандидатов по эффективности статина [37]. Носители вариантного T-аллеля нуклеотида 12 (rs17244841) на фоне терапии правастатином имели снижение общего холестерина меньше на 22 % (32,8 против 42,0 мг/дл у носителей дикого генотипа AA, $p = 0,001$) и снижение уровня ЛПНП меньше на 19 % (27,7 против 34,1 мг/дл у носителей дикого генотипа AA, $p = 0,005$). Аналогично у носителей вариантного

G-аллеля нуклеотида 29 (rs17238540) на фоне терапии правастатином наблюдалось снижение общего холестерина меньше на 22,3 % (32,5 против 41,8 мг/дл у носителей дикого генотипа ТТ, $p < 0,001$) и снижение уровня ЛПНП меньше на 19 % (27,6 против 34,0 мг/дл у носителей дикого генотипа ТТ, $p = 0,003$). Все эти изменения эффективности статинов имели отношение к европейской популяции. Было установлено, что полиморфизм обоих нуклеотидов гена HMG-CoA редуктазы имеет достоверную ассоциацию с динамикой уровня ЛПНП на фоне терапии статином ($p = 0,008$ и $p = 0,02$, соответственно). Необходимо отметить, что в рамках данного исследования также проводилась оценка связи полиморфизмов APOE и CETP, не была установлена достоверная ассоциация между полиморфизмом APOE и гиполипидемическим эффектом правастатина, но не получено значимой ассоциации с полиморфизмом CETP.

В исследовании GoDARTS у пациентов с диабетом и дислипидемией также проводилась оценка гиполипидемического эффекта статинов в связи с полиморфизмом нуклеотида 29 (rs17238540) гена HMGCR [38]. Встречаемость вариантного G-аллеля составила 3,3 %. Анализ показал, что 51 % носителей вариантного G-аллеля не смогли достичь целевого уровня ЛПНП в сравнении с 28 % неуспеха среди носителей дикого генотипа (OR = 2,93, $p = 0,0005$); у носителей вариантного аллеля отмечалось также на 13 % меньшее снижение общего холестерина и на 27 % меньшее снижение триглицеридов.

В исследовании CAP (Cholesterol and Pharmacogenetics study), включавшем 922 пациентов (65 % европейцев) с дислипидемией, проводили терапию симвастатином 40 мг/сут в течение 6 мес. [39]. Результаты выявили меньший гиполипидемический эффект симвастатина у носителей вариантного T-аллеля нуклеотида 12 гена HMGCR: снижение ЛПНП 1,25 ммоль/л против 1,45 ммоль/л у носителей дикого генотипа ($p = 0,01$) и снижение уровня холестерина 1,33 ммоль/л (против 1,50 ммоль/л у носителей дикого генотипа AA ($p = 0,03$), причём недостаточный эффект отмечался только у афро-американской популяции пациентов.

В то же время, в другом крупном исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) у 2 700 пациентов, которые получали терапию правастатином, не было обнаружено никакой ассоциации между полиморфизмом гена HMGCR (нуклеотид 29) и эффектом снижения ЛПНП, что вероятно было связано с очень низкой частотой носительства вариантного T-аллеля (1,9 %) [39].

Фармакогенетика липопротеина А

Липопротеин А (LPA), который представляет ЛПНП-подобную молекулу. LPA ингибирует активацию трансформирующего фактора роста (TGF) и способ-

ствует росту атеросклеротических поражений сосудов, ингибирует связывание плазминогена с поверхностями эндотелиальных клеток, уменьшает активность тканевого активатора плазминогена и может выступать в качестве провоспалительного медиатора, усиливающего образование атеросклеротических бляшек. Ген rs10455872 (A>G) LPA является известным маркером ИБС, каротидного атеросклероза и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний [40, 41] и связан со снижением липидснижающего эффекта статинов. Частота носительства вариантного G-аллеля среди европейцев составляет около 7 %.

Ограниченное число исследований посвящено изучению влияния полиморфизма гена rs10455872 LPA на гиполипидемическую эффективность статинов, однако значимость этого влияния считается доказанной.

Изучение ассоциации гена rs10455872 LPA проводилось в крупном когортном исследовании Heart Protection Study, включавшем 18 705 пациентов на терапии симвастатином, которые были генотипированы по ряду генов-кандидатов, включая ген LPA [19]. Ассоциация с геном rs10455872 была выявлена по снижению ЛПНП: носительство G-аллеля дополнительно меньше снижало уровень ЛПНП на 3,15 % на каждый аллель.

В фармакогенетическом исследовании, объединившем данные 3 РКИ (CARDS, $n = 1156$; ASCOT-genotyping, $n = 895$; ASCOT-follow, $n = 651$, PROSPER genotyping, $n = 5763$), изучали ассоциацию ответа ЛПНП на терапию аторвастатином и полиморфизма гена rs10455872 LPA [42]. Был выявлен меньший ответ в снижении ЛПНП на терапию аторвастатином у носителей G-аллеля (снижение на 43 против 45 % у носителей A-аллеля), и данная ассоциация имела высокую достоверность ($p = 6,13 \times 10^{-9}$).

Аналогичные результаты были получены в исследовании JUPITER (Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) у 6 989 пациентов европейской популяции, где у носителей G-аллеля на фоне терапии розувастатином отмечалась меньшая степень снижения ЛПНП на 6,8 % [43].

В крупном метаанализе (2013 г.), включавшем 30 467 пациентов, получавших лечение статинами, был проведён анализ ассоциации между полиморфизмом гена rs10455872 LPA и липидснижающим эффектом статинов [44]. Во-первых, установлена значимая ассоциация между полиморфизмом и уровнем ЛПНП ($p = 1,36 \times 10^{-5}$): для каждой копии G-аллеля уровень ЛПНП увеличивается на 0,11 ммоль/л, и каждая копия G-аллеля была связана с повышенным риском исходов ИБС — OR = 1,39 ($p = 6,76 \times 10^{-4}$). Было установлено, что наличие G-аллеля в геноме rs10455872 связано с меньшим на 0,17 ммоль/л на каждую аллель снижением ЛПНП в ответ на лечение статинами, причём эта ассоциация имела высокую достоверность ($p = 1,35 \times 10^{-7}$). Кроме того, в зависимости от генотипа наблюдалось достоверное различие в частоте развития неблаго-

приятных исходов ИБС: 11 % — для генотипа А/А, 14,3 % — для генотипа А/Г и 18 % — для генотипа Г/Г ($p = 0,0023$).

Таким образом, результаты отдельных исследований и метаанализ подтвердили наличие влияния полиморфизма гена LPA на снижение гиполипидемического эффекта статинов на уровень ЛПНП, причём независимо от вида препаратов.

Фармакогенетика ЛПНП-рецепторов

ЛПНП-рецептор играет решающую роль в катаболизме ЛПНП. Активность или экспрессия ЛПНП-рецепторов увеличивает количество рецепторов, связанных с клеточной мембраной, которые взаимодействуют с ЛПНП и усиливают клиренс этой фракции. Экспрессия ЛПНП-рецепторов опосредованно регулируется на фоне ингибирования фермента HMG-КоА редуктазы во время лечения статинами [45].

В ходе исследований фармакогенетики рецепторов ЛПНП изучалось 19 генов-кандидатов, из которых только для двух была получена достоверная ассоциация с липидснижающим эффектом статинов — rs1433099 и rs5925.

В исследовании PROSPER у 5 783 пожилых пациентов с ИБС, получавших терапию правастатином, изучали влияние 2 генов ЛПНП-рецептора — rs1433099 (C44857T) и rs2738466 (A44964G) на липидснижающий и клинический эффект [39]. Достоверная связь была получена для полиморфизма гена rs1433099: носительство Т-аллеля C44857T показало значительно более низкий уровень ЛПНП (разница 2,7 % или 4,0 мг/дл между носителями ТТ и СС, $p = 0,03$), и разница также отмечалась по уровню общего холестерина ($p = 0,03$). Кроме того, у носителей генотипа ТТ отмечался более низкий риск сердечно-сосудистых исходов ИБС ($OR = 0,66$) по сравнению с носителями Т-аллеля. В отношении другого гена ассоциации получено не было.

В ряде исследований по изучению роли полиморфизма гена rs5925 показано, что носительство AvaII имеет лучший липидснижающий эффект статинов у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [45].

Фармакогенетика KIF6

Кинезин-подобный белок 6 (KIF6) участвует в переносе внутриклеточной молекулы в нескольких тканях, включая сосудистую систему [46]. Описан полиморфизм KIF6 по гену rs20455 (Trp719Arg). Результаты крупного фармакогенетического исследования «случай—контроль» с участием 17 000 случаев и 39 369 контролей европейской популяции, а также небольшого числа азиатов, афро-американцев, латиноамериканцев подтвердили, а также результаты метаанализа 23 исследований показали, что полиморфизм Trp719Arg имеет значимую связь с ИБС и инфарктом миокарда (увеличение на ≥ 2 % риска) [46, 47].

Метаанализ 8 проспективных исследований среди 77 400 европейцев также установил связь 719Arg с риском развития ИБС ($OR = 1,27$, $p < 0,001$); однако в метаанализе из 7 исследований «случай—контроль» среди 65 200 разных этнических групп эта связь не была выявлена ($OR = 1,02$, $p = 0,642$), что выявляет межэтнические различия значимости полиморфизма Trp719Arg в развитии ИБС [48]. В рамках данного метаанализа был проведён дополнительный анализ для изучения влияния полиморфизма гена KIF6 на эффективность статинов. Была выявлена более высокая клиническая эффективность статинов у носителей аллеля 719Arg, что сопровождалось значимым снижением риска сердечно-сосудистых исходов и смертности ($OR = 0,60$, $p < 0,001$) [48]. В ранее проведённом метаанализе, включавшем крупные исследования CARE, WOSCOPS, PROSPER, PROVE IT-TIMI22, также была показана роль аллеля Trp719 в клинической эффективности статинов, и число, необходимое для лечения, чтобы исключить одно событие ИБС (number needed to treat, NNT), варьировало от 10 до 20 для носителей 719Arg по сравнению с более 80 для неносителей [49].

Заключение

Гиполипидемические и клинические эффекты статинов находятся под влиянием ряда генетических факторов, связанных с их фармакодинамическими мишенями (табл. 2).

Было проведено 8 крупных фармакогенетических исследований с общим размером выборки 46 089 пациентов для оценки ассоциаций с фармакогенетическими мишенями действия статинов, из них в 6 исследованиях изучалась связь с изменением ЛПНП и в 2 исследованиях — связь с отдалённой клинической эффективностью [50]. Эти исследования объединили гены-маркеры включая rs7412 APOE и rs10455872 в LPA в развитии липидснижающего эффекта статинов, а также ген SLCO1B1 транспортера ОАТР, участвующего в развитии статин-индуцированной миопатии. В метаанализе крупных фармакогенетических исследований с участием более 40 000 пациентов, получавших статины, в результате оценки ассоциации большого ряда генов-маркеров было подтверждено достоверное влияние полиморфизмов APOE и LPA на степень снижения ЛПНП на фоне терапии статинами [51], а в другом фармакогенетическом метаанализе, с участием 27 720 пациентов, получавших статины, подтверждена значимая роль полиморфизмов CETP на степень повышения ЛПВП при лечении статинами на 1,1 % или 0,046 ммоль/л для носителей одной копии вариантного аллеля [52].

По данным The Lipid Trialists Collaboration, при снижении ЛПНП на каждые 1 ммоль/л происходит значительное снижение риска неблагоприятных исходов ИБС на 21 % [1], а учитывая что полиморфизмы фармакодинамических мишеней могут снижать эф-

Таблица 2

Обзор научных данных по ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с эффективностью статинов (50, с дополнениями)

Полиморфный ген-кандидат (вариантный аллель)	Эффективность	Статины	Результат
APOE (rs429358 аллель 4)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Правастатин	Носители ε4 имеют меньший липидснижающий эффект на уровень ЛПНП; меньший риск исходов
CETP (ген TaqIB rs708272 аллель B2)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Правастатин Флувастатин	Нет ассоциации с липидснижающим эффектом и СС-исходами, но есть влияние на ЛПВП
HMGCR (rs17244841 T-аллель, rs17244841 G-аллель)	Липидснижающий эффект	Правастатин Симвастатин	Носители вариантных аллелей имеют меньший липидснижающий эффект на уровень ЛПНП
LPA (rs10455872 G-аллель)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Розувастатин	Носители вариантных аллелей имеют меньший липидснижающий эффект на уровень ЛПНП, увеличен риск исходов
ЛПНП-рецепторы (rs1433099 T-аллель)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Правастатин	Носители T-аллеля имеют больший липидснижающий эффект на ЛПНП и меньший риск исходов
KIF6 (rs20455 719Arg)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Правастатин	Носители вариантных аллелей имеют меньший риск исходов

эффективность статинов на уровень ЛПНП в среднем до 0,1 ммоль/л, то можно ожидать уменьшение протективного клинического эффекта статинов на 2 %.

Таким образом, генотипирование по маркерам-предикторам фармакодинамической эффективности статинов, прежде всего снижению ЛПНП и

улучшению сердечно-сосудистых исходов при лечении статинами, может представлять основу персонализированной медицины и решать вопросы, следует ли использовать статины или использовать в более низкой или более высокой дозе, принимая во внимание ожидаемые полезные и побочные эффекты.

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

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Van Ganse E, Laforest L, Alemas E, et al. Lipid-modification therapy and attainment in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1389–1399. DOI: 10.1185/030079905X59139
3. Kim HS, Wu Y, Lin SJ, et al. Current status of cholesterol goal attainment after statin therapy among patients with hypercholesterolemia in Asian countries and region: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy in Asia (REALITY-Asia) study. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(7):1951–1963. DOI: 10.1185/03007990802138731
4. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце. – 2006. – № 6. – С. 324–328. [Susekov AV, Zubareva MYu, Deev AD, et al. Main results Moscow research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). *Serdtshe*. 2006;6:324–328. (In Russ).]
5. Zineh I. Pharmacogenetics of Response to Statins. *Curr Atheroscler rep*. 2007;9(3):187–194.
6. Maggo SD, Kennedy MA, Clark DW. Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins. *Drug Saf*. 2011;34:1–19. DOI: 10.1146/11/0001-0001/\$49.95/0
7. Duman I. Role of Pharmacogenetics on Response to Statins: A Genotype-based Approach to Statin Therapy Outcome. *Journal of Cardiology and Therapy*. 2014;1(6):111–120. DOI: 10.6051/j.issn.2309-6861.2014.01.35
8. Nieminen T, Kähönen M, Viiri LE, et al. Pharmacogenetics of apolipoprotein E gene during lipid-lowering therapy: lipid levels and prevention of coronary heart disease. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1475–1486. DOI: 10.2217/14622416.9.10.1475
9. Baptista R, Rebelo M, Decq-Mota J, et al. Apolipoprotein E epsilon-4 polymorphism is associated with younger age at referral to a lipidology clinic and a poorer response to lipid-lowering therapy. *Lipids Health Dis*. 2011;10:48. DOI: 10.1186/1476-511X-10-48
10. Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL, Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:154. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00154
11. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med*. 2004;141:137–147. DOI: 10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00013
12. Yin YW, Sun QQ, Zhang BB, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: evidence from a meta-analysis of 40 studies. *PLoS One*. 2013;8:e66924. DOI: 10.1371/journal.pone.0066924
13. Hubacek JA, Vrablik M. Effect of apolipoprotein E polymorphism on statin-induced decreases in plasma lipids and cardiovascular events. *Drug Metabol Drug Interact*. 2011;26(1):13–20. DOI: 10.1515/DMDI.2011.107
14. Ballantyne CM, Herd JA, Stein EA, et al. Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression/regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1572–1578. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00918-9
15. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*. 2001;158(1): 183–193.
16. Donnelly LA, Palmer CN, Whitley AL, et al. Apolipoprotein E genotypes are associated with lipid-lowering responses to statin treatment in diabetes: a Go-DARTS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:279–287. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f60aad
17. Mega JL, Morrow DA, Brown A, et al. Identification of Genetic Variants Associated With Response to Statin Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1310–1315. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.188474
18. Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, et al. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the treating to new targets (TNT) cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2009;2:173–181. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.818062
19. Hopewell JC, Parish S, Offer A, et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection study. *Eur. Heart J*. 2013;34:982–992. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs344
20. Maitland-van der Zee AH, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. Apolipoprotein-E polymorphism and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS). *Acta Cardiol*. 2006;61:327–331. DOI: 10.2143/AC.61.3.2014836
21. Maitland-van der Zee AH, Stricker BH, Klungel OH, et al. Adherence to and dosing of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the general population differs according to apolipoprotein E-genotypes. *Pharmacogenetics*. 2003;13:219–223. DOI: 10.1097/01.fpc.0000054080.64000.fl
22. Zintzaras E, Kitsios GD, Triposkiadis F, et al. APOE gene polymorphisms and response to statin therapy among APOE genetic variants. *Pharmacogenomics J*. 2009;9:248–257. DOI: 10.1038/tpj.2009.25
23. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein ε4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study. *Circulation*. 2000;101(12):1366–1371. DOI: 10.1161/01.CIR.101.12.1366
24. Dergunov AD. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies. *Biomed. Pharmacother*. 2011;65:597–603. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.04.003
25. Ordoas JM. Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): Should we be measuring them? *Clin. Chem. Lab. Med*. 2000;38:945–949. DOI: 10.1515/CCLM.2000.139
26. Tsai MY, Johnson C, Kaoc WHL, et al. Cholesteryl ester transfer protein genetic polymorphisms, HDL cholesterol, and subclinical cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;200:359–367. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.038
27. Cao M, Zhou ZW, Fang BJ, et al. Meta-analysis of cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism and risk of myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(26):e160. DOI: 10.1097/MD.0000000000000160
28. Guo SX, Yao MH, Ding YS, et al. Associations of Cholesteryl Ester Transfer Protein TaqIB Polymorphism with the Composite Ischemic Cardiovascular Disease Risk and HDL-C Concentrations: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9):882–901. DOI: 10.3390/ijerph13090882
29. van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, et al. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:1216–1223. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1216
30. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, et al. Pharmacogenetic study of apolipoprotein E, cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase genes and simvastatin therapy in Brazilian subjects. *Clin Chim Acta*. 2005;362:182–188. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.06.005
31. Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, et al. The cholesteryl ester transfer protein TaqIB gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003;146(6):1007–1014. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00501-5
32. Li Q, Huang P, He Q-C, et al. Association between the CETP polymorphisms and the risk of Alzheimer's disease, carotid atherosclerosis, longevity, and the efficacy of statin therapy. *Neurobiology of Aging*. 2014;35:1513.e13–1513.e23. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.032
33. McTaggart F, Jones P. Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22(4):321–338. DOI: 10.1007/s10557-008-6113-z
34. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338(2):86–93. DOI: 10.1056/NEJM199801083380203
35. Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur. Heart J*. 2008;29(22):2792–2799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn465
36. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation*. 2005;111(3):278–287. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153341.46271.40
37. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*. 2004;291:2821–2827. DOI: 10.1001/jama.291.23.2821
38. Donnelly LA, Doney AS, Dannfeld J, et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:1021–1026. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328328306071
39. Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD, et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation*. 2008;117:1537–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708388

39. Polisecki E, Muallem H, Maeda N, et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigatorset al. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. *Atherosclerosis*. 2008;200:109–114. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004
40. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412–423. DOI: 10.1001/jama.2009.1063
41. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:650989. DOI: 10.1155/2013/650989
42. Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). *J. Lipid Res.* 2012;53:1000–1011. DOI: 10.1194/jlr.P021113
43. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012;5: 257–264. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
44. Donnelly LA, van Zuydam NR, Zhou K, et al. Robust association of the LPA locus with low-density lipoprotein cholesterol lowering response to statin treatment in a meta-analysis of 30 467 individuals from both randomized control trials and observational studies and association with coronary artery disease outcome during statin treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):518–525. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283642fd6
45. Choumerianou DM, Dedoussis GV. Familial hypercholesterolemia and response to statin therapy according to LDLR genetic background. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:793–801.
46. Assimes TL, Hólm H, Kathiresan S, et al. Lack of association between the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein-6 and coronary artery disease in 19 case-control studies. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1552–1563. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.022
47. Ruiz-Ramos D, Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, González-Castro TB, Torres-Hernández ME, Baños-González MA. The Trp719Arg polymorphism of the KIF6 gene and coronary heart disease risk: systematic review and meta-analysis. *Hereditas*. 2015;152:3. DOI: 10.1186/s41065-015-0004-7
48. Peng P, Lian J, Huang RS, et al. Meta-analyses of KIF6 Trp719Arg in coronary heart disease and statin therapeutic effect. *PLoS One*. 2012;7(12):e50126. DOI: 10.1371/journal.pone.0050126
49. Li Y, Iakoubova OA, Shiffman D, et al. KIF6 polymorphism as a predictor of risk of coronary events and of clinical event reduction by statin therapy. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):994–998. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.033
50. Leusink M, Onland-Moret NC, de Bakker PIW, et al. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016;17(2):163–180. DOI: 10.2217/pgs.15.158
51. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:5068. DOI: 10.1038/ncomms6068
52. Postmus I, Warren HR, Trompet S, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of HDL cholesterol response to statins. *J Med Genet*. 2016;53(12):835–845. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103966

Генетические предпосылки снижения концентрации ретинола в сыворотке крови

Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск

Резюме. В данной статье рассматривается метаболизм витамина А, значимые гены, играющие важную роль в метаболизме витамина А и однонуклеотидные замены в них, ассоциированные с пониженной концентрацией витамина А в крови и различными заболеваниями. Также рассмотрены современные рекомендации по питанию и медикаментозному лечению гиповитаминоза А.

Ключевые слова: витамин А; ретинол; ретиноевая кислота; BCMO1; RBP4; LRAT; RXRA; STRA6

Для цитирования:

Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические предпосылки снижения концентрации ретинола в сыворотке крови // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 1. – С. 12–16. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10036

Genetic prerequisites for reducing serum retinol concentration

Zelenskaya EM, Lifshits GI

Institute of chemical biology and fundamental medicine, Siberian branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS), Novosibirsk

Abstract. This article discusses the metabolism of vitamin A, significant genes that play an important role in the metabolism of vitamin A and single-nucleotide substitutions in them, associated with a low concentration of vitamin A in the blood and various diseases. Also reviewed the current recommendations on nutrition and drug treatment of hypovitaminosis.

Keywords: vitamin A; retinol; retinoic acid; BCMO1; RBP4; LRAT; RXRA; STRA6

For citations:

Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic prerequisites for reducing serum retinol concentration. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:12–16. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10036

Введение

По данным литературы, снижение концентрации витамина А в крови ассоциировано с различными заболеваниями, такими как колоректальный рак [1], ксерофтальмия [2], эктопия шейки матки, нарушения менструального цикла, болезнь Крона [3], но также встречается и у здоровых добровольцев [4]. Согласно исследованиям, низкие концентрации витамина А приводят к увеличению детской смертности в странах с низким экономическим развитием [2, 5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, при недостаточном питании дефицит витамина А является наиболее распространённым нарушением питания в мире. Дефицит витамина А представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую особенно детей и женщин во время беременности, в развивающихся странах за счёт учащения инфекционных заболеваний при дефиците витамина А. Исследования показывают, что витамин А также является важным фактором, играющим непосредственную роль в сложном процессе дифференцировки и созревания лёгочной ткани [6]. Была

выдвинута гипотеза о том, что более высокие уровни витамина А снижают риск заболевания трансплантат против хозяина за счёт снижения проницаемости желудочно-кишечного тракта, уменьшения повреждения слизистой оболочки и уменьшения притока лимфоцитов в кишечник. Это было косвенно подтверждено в исследовании *Louder DT, et al.* [7]. Кроме того, концентрации ретинола в сыворотке снижаются во время инфекции и воспаления [8]. По оценкам ВОЗ, в 2009 г. 5,2 млн детей дошкольного возраста и 9,8 млн беременных женщин страдали от ночной слепоты, что соответствует 0,9 и 7,8 % распространённости дефицита витамина А, соответственно [9]. Также было подсчитано, что на основании принятого в настоящее время ограничения на низкие концентрации ретинола в сыворотке (<0,7 мкмоль/л), дефицитом страдают 190 млн дошкольников и 19,1 млн беременных женщин во всём мире. Эти оценки соответствуют 33,3 % детей дошкольного возраста и 15,3 % беременных женщин в группах риска по дефициту витамина А. Африка и Юго-Восточная Азия в наибольшей степени страдают от дефицита витамина А для этих групп населения [9].

Основная часть

Метаболизм витамина А

Под названием витамин А объединяют несколько жирорастворимых веществ, наиболее важными из которых являются ретинол, ретиналь и ретиноевая кислота. В продуктах питания витамин А присутствует как в виде эфиров ретинола, так и в виде провитаминов — каротиноидов. Наиболее важным провитамином является бета-каротин, так как из него образуется две молекулы ретинола, тогда как из других каротиноидов — только одна. Эфиры ретинола расщепляются в тонкой кишке с высвобождением ретинола. Каротины всасываются из кишечника хуже, чем ретинол: усваивается не более 1/6 общего количества бета-каротина из пищи [12]. Всасывание бета-каротина и каротиноидов происходит, главным образом, в верхней трети кишечника путём пассивной абсорбции с участием переносчиков — при физиологических концентрациях витамина, или пассивной диффузии — при более высоких концентрациях [10]. В результате действия фермента 15,15'-оксигеназы на β -каротин в слизистой оболочке кишечника образуются две молекулы ретиналя. Незначительная часть его окисляется до ретиноевой кислоты, а основная часть восстанавливается до ретинола.

Далее ретинол транспортируется в печень в виде хиломикронов, связываясь с транстиретином и ретинол-связывающим белком (RBP). Большая часть хиломикронов гидролизует липопротеинлипазой во внепечёночных тканях [11].

Общие запасы витамина А в организме регулируют гомеостаз витамина А. Уровень витамина А также косвенно регулирует биоконверсию каротиноидов провитамина А в ретинол [12].

Метаболические функции витамина А осуществляются в сетчатке ретинолом и ретиналем, а в остальных органах — ретиноевой кислотой. Метаболическими функциями ретиналя являются обеспечение темновой адаптации. В этой реакции имеется постоянная потеря ретиналя, которая должна восполняться из запасов ретинола, поэтому при гиповитаминозе А наблюдается деструкция палочек, развивается нарушение сумеречного и ночного зрения [12].

Ретиноевая кислота является гормоноподобным соединением, которое регулирует экспрессию генов путём активации ядерных рецепторов, называемых рецепторами ретиноевой кислоты (RAR), которые являются лиганд-контролируемыми факторами транскрипции. Они функционируют как гетеродимеры с рецептором ретиноида X (RXR). Гетеродимеры RAR-RXR связываются с регуляторными областями генов-мишеней и активируют экспрессию генов при связывании ретиноевой кислоты с рецептором [13]. Ретиноевая кислота регулирует экспрессию генов некоторых рецепторов факторов роста, в том числе рецептора β , стимулированного ретиноевой кислотой

(STRA6). STRA6 является высокоаффинным мембранным рецептором для RBP и обеспечивает перенос витамина А из крови в клетки [15]. Ретиноевая кислота индуцирует экспрессию транскрипционного фактора кишечника ISX [15]. Затем ISX подавляет экспрессию каротиноид-15,15'-оксигеназы, кодируемой геном BCMO1.

Ретиноевая кислота предупреждает метаплазию железистого эпителия в плоский ороговевающий. При дефиците витамина А происходит кератинизация железистого эпителия различных органов, что нарушает их функцию и способствует возникновению кератом, ухудшают течение псориаза, ихтиоза.

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

BCMO1

BCMO1 — ген, кодирующий каротиноид-15,15'-оксигеназу, вероятно, единственный фермент, ответственный за превращение провитамина А в ретинол у млекопитающих. Наличие двух однонуклеотидных полиморфизмов (R267S: rs12934922; A379V: rs7501331) с частотами вариантов аллелей 42 и 24 %, соответственно, показало снижение каталитической активности BCMO1 на 57 % ($p < 0,001$) [16].

Наличие трёх минорных аллелей (rs6420424, rs11645428, и rs6564851) снижали каталитическую активность BCMO1 у женщин-добровольцев на 59, 51 и 48 %, соответственно. Кроме того, были обнаружены большие межэтнические различия в частоте этих аллелей, с частотами, варьирующимися от 43 до 84 % (rs6420424), от 52 до 100 % (rs11645428) и от 19 до 67 % (rs6564851). Таким образом, ряд SNP может повлиять на эффективность использования каротиноидов провитамина А на растительной основе для повышения статуса витамина А в группах риска, и этот эффект может варьироваться в зависимости от этнического происхождения [17].

RBP4, TTR

RBP4 — ген, кодирующий ретинол-связывающий белок. TTR — ген, кодирующий транстиренин — белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола.

На выборке из 5 006 пациентов кавказоидной расы было показано, что два однонуклеотидных полиморфизма rs1667255 рядом с геном TTR и rs10882272 в гене RBP4, связаны с уровнем циркулирующего ретинола в крови. Отмечено, что у мужчин оба минорных аллеля (C/C rs1667255 и C/C rs10882272) повышают уровень ретинола и бета-каротина в крови на 12,7–15,1 % [18].

LRAT

Ген LRAT кодирует лецитинретинолацилтрансферазу, которая является микросомальным ферментом,

Таблица 1

Нормы суточного потребления витамина А для разных групп населения

Источник		Дети старше 4 лет, мкг RAE ¹	Дети до 1 года, мкг RAE ¹	дети от 1 года до 3 лет, мкг RAE ¹	Беременные и кормящие женщины, мкг RAE ¹	Мужчины, мкг RAE ¹	Женщины, мкг RAE ¹	Ссылка
Данные FDA		900	500	300	1 300			[23]
Данные Национального руководства по диетоло- гии (согласно данным ВОЗ)	Минимальный уровень					300	270	[12]
	<i>Безопасный уровень</i>					<i>600</i>	<i>500</i>	
<i>Примечание:</i> ¹ RAE = ретиноловый эквивалент; 1 мкг RAE = 1 мкг ретинола, 12 мкг β-каротина или 24 мкг альфа-каротина или 24 мкг бета-криптоксантина [23]. 1 мкг ретинола эквивалентен 3,3 МЕ; 25 % суточной потребности должно обеспечиваться каротиноидами, а 75 % – витамином А.								

катализирующим реакцию этерификации ретинолов в полностью ретинольный эфир при фототрансдукции.

Минорные аллели rs201825 (A/A) и rs727153 (C/C), находящиеся вблизи гена *LRAT*, показали связь с возникновением болезни Альцгеймера с поздним началом в исследовании *Abraham R, et al.* в 2008 г. (rs201825, $p = 6,1 \times 10^{-7}$, rs727153 $p = 3,4 \times 10^{-6}$) [19].

RXRA

RXRA — ген, кодирующий рецептор ретиноида X (RXR).

Обычный генотип rs3118570 (A/A) в этом гене был ассоциирован в исследовании с повышенным риском рака головы и шеи в 3,33 раза, по сравнению с гетерозиготой (A/C) [CI 1,67–6,67] [20].

STRA6

STRA6 — ген рецептора 6, стимулированный ретиноевой кислотой. Связываясь с рецептором *STRA6*, ретинол попадает внутрь клеток-мишеней.

В исследовании *Nair AK, et al.* (2010) была показана значимая связь трёх SNP, rs974456, rs736118 и rs4886578 в *STRA6* с диабетом типа 2 ($p = 0,001$, OR 0,79 [0,69–0,91], $p = 0,003$, OR 0,81 [0,71–0,93] и $p = 0,001$ или 0,74 [0,62–0,89], соответственно [21].

Современные рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина А

Дефицит витамина А определяется по следующим клиническим признакам:

- сухость кожи, гиперкератоз локтей и коленей, фолликулярный гиперкератоз, угри, гнойничковые поражения кожи;
- сухость и тусклость волос, ломкость и истонченность ногтей;
- нарушения темновой адаптации, блефарит, ксерофтальмия, при авитаминозе — кератомалиция, перфорация роговицы и слепота;
- нарушение иммунологического статуса, склонность к инфекционным заболеваниям;

- повышение риска возникновения злокачественных новообразований [12].

Лабораторной нормой для уровня ретинола в сыворотке крови считается значения выше 20 мкг / 100 мг, или 0,70 ммоль/л. Низкими значениями считается уровень ретинола 10–20 мкг / 100 мл, 0,50–0,70 ммоль/л, и недостаточным — менее 10 мкг / 100 мл, или 0,35 ммоль/л, по данным ВОЗ [22]. Однако в рутинной практике фактические значения ретинола не определяют и опираются на клинические данные.

Существуют суточные нормы потребления витамина А для различных групп населения. Более подробные данные представлены в табл. 1.

Содержание витамина А в продуктах питания

Пищевыми источниками витамина А являются продукты животного и растительного происхождения (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ретинола в пищевых продуктах

Продукты животного происхождения	Содержание ретинола (мг/100 г)	Продукты растительного происхождения	Содержание бета-каротина (мг/100 г)
Печень кур	12,0	Морковь	9,0
Печень говяжья	8,2	Петрушка	5,7
Консервы «Печень трески»	4,4	Сельдерей и шпинат	4,5
Печень свиная	3,45	Черемша	4,2
Икра зернистая белужья	1,05	Шиповник	2,6
Желток яйца	0,89	Красный сладкий перец и лук-перо	2,0
Масло сливочное	0,4–0,6	Салат	1,75
Твёрдые сыры	0,10–0,30	Абрикосы	1,6

Препараты витамина А

Современные препараты и биодобавки представлены как ретинол-содержащими, так и содержащие каротиноиды [24].

Основным препаратом витамина А является ретинола ацетат либо ретинола пальмитат, который используется при лечении следующих заболеваний: гиповитаминоз А, инфекционные заболевания (корь, дизентерия, трахеит, бронхит, пневмония); заболевания кожи (ожоги, обморожения, раны, туберкулёз кожи, гиперкератозы, ихтиоз, псориаз, пиодермия, некоторые формы экзем); заболевания глаз (пигментный ретинит, гемералопия, ксерофтальмия, кератомалиция, конъюнктивиты); хронический энтероколит, гепатит, как дополнение к этиотропной терапии.

Рекомендуемые дозировки ретинола пальмитата для лечения различных заболеваний [25]:

- При авитаминозе лёгкой и средней степени тяжести: взрослым — до 33 000 МЕ/сут; детям — 1 000–5 000 МЕ/сут в зависимости от возраста;
- При заболеваниях глаз (гемералопия, ксерофтальмия, пигментный ретинит): взрослым — 50 000–100 000 МЕ/сут и одновременно 0,02 г рибофлавина;
- При заболеваниях кожи: взрослым — 50 000–100 000 МЕ/сут; при угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермиях — по 100 000–300 000 МЕ/сут. Детям назначают из расчёта 5 000–10 000 МЕ/кг в сутки;
- В гастроэнтерологии — по 50 000 МЕ в сутки;
- Разовые дозы ретинола пальмитата для взрослых не должны превышать 50 000 МЕ и для детей — 5 000 МЕ.

Суточные дозы для взрослых — 100 000 МЕ и для детей — 20 000 МЕ.

Также существуют препараты — производные ретинола (Ацитретин, Изотретиноин, Третиноин) для лечения псориаза, угревой сыпи, ихтиоза, которые действуют через ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте. Особенности эффективности этих препаратов в зависимости от генетических особенностей не изучались.

Стандартные дозировки изотретиноина при лечении угревой сыпи таковы [26]:

- Лечение следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сут. У большинства больных доза колеблется от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в сутки. Больным с очень тяжёлыми формами заболевания или с акне в области туловища могут потребоваться более высокие суточные дозы — до 2 мг/кг.

Выводы

Учитывая фармакогенетические особенности метаболизма β-каротина в ретинол, для некоторой части пациентов препараты, содержащие β-каротин, могут быть менее эффективны, чем ретинол-содержащие препараты. Представляется целесообразным рассмотреть STRA6, RXRA как кандидаты для исследований фармакогенетики этих препаратов. На данный момент не существует персонализированных рекомендаций по лечению дефицита витамина А в зависимости от особенностей генотипа, однако современные знания о роли генетических факторов дают предпосылки для таких исследований.

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

Zelenskaia Elena
Corresponding author
 e-mail: helenzlnsk@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0001-9513-0366
 SPIN-code: 5792-0076
 junior researcher laboratories 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

- Белевцов Ю.П., Перепада С.В., Моисеенко А.С., и др. Клинико-диагностическое значение витаминной недостаточности у больных колоректальным раком // *Новообразование*. — 2011. — Т. 2. — № 8. — С. 98–103. [Belevtsov YuP, Perepadya SV, Moiseenko AS, et al. Clinical and diagnostic vitamin insufficiency importance in patients with colorectal cancer. *Novoobrazovanie*. 2011;2(8):98–103. (In Russ).]
- Humphrey JH, Agoestina T, WuL, et al. Impact of neonatal vitamin A supplementation on infant morbidity and mortality. *J Pediatr*. 1996;128:489–496. PMID:8618182
- Soares-Mota M, Silva TA, Gomes LM, et al. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World J Gastroenterol*. 2015;21(215):1614–1620. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1614
- Строкова О.А., Кремлева Е.А., Константинова О.Д. Влияние интравагинального воздействия α -токоферола, ретинола ацетата и аскорбиновой кислоты на изменение состава микрофлоры нижних отделов репродуктивного тракта у молодых женщин // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2014. — Т. 16. — № 6. — С. 65–69. [Strokovaya OA, Kremleva EA, Konstantinova OD. Impact of intravaginal action of α -tocopherol, retinol acetate, and ascorbic acid on a change in the composition of the lower reproductive tract microflora in young women. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;16(6):65–69. (In Russ).]
- Rahmathullah L, Tielsch JM, Thulasiraj RD, et al. Impact of supplementing newborn infants with vitamin A on early infant mortality: community based randomised trial in southern India. *BMJ*. 2003;327:254–259. DOI: 10.1136/bmj.327.7409.254
- Esteban-Pretel G, Marín MP, Renau-Piqueras J, et al. Vitamin A deficiency alters rat lung alveolar basement membrane: Reversibility by retinoic acid. *J. Nutr. Biochem*. 2010;21:227–236. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.12.007
- Louder DT, Khandelwal P, Dandoy CE, et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood*. 2017 May 18; 129(20):2801–2807. DOI: 10.1182/blood-2017-02-765826
- Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Vitamin A Review. *J Nutr*. 2016 Sep;146(9):1816S–1848S. DOI: 10.3945/jn.115.229708
- WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk: 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva (Switzerland): WHO; 2009. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44110/9789241598019_eng.pdf по состоянию на 10.08.19)
- Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol*. 2006;66:606–630. DOI:10.1002/neu.20242
- Kam RKT, Deng Y, Chen Y, Zhao H. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell Biosci*. 2012;2:11. DOI:10.1186/2045-3701-2-11
- Диетология. 4-е изд.* / Под ред. А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер; 2012. [Dietologiya 4-e izd / Pod red. AIU Baranovskogo. SPb. Peter; 2012. (In Russ).]
- Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J*. 1996;10:940–954. PMID:8801176
- Sun H, Kawaguchi R. The membrane receptor for plasma retinol-binding protein, a new type of cell-surface receptor. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2011;288:1–41. DOI:10.1016/B978-0-12-386041-5.00001-7
- Lobo GP, Hessel S, Eichinger A, et al. ISX is a retinoic acid-sensitive gatekeeper that controls intestinal β , β -carotene absorption and vitamin A production. *FASEB J*. 2010 Jun; 24(6):1656–1666. DOI: 10.1096/fj.09-150995
- Leung WC, Hessel S, Méplan C, et al. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding beta-carotene 15,15'-monooxygenase alter beta-carotene metabolism in female volunteers. *FASEB J*. 2009 Apr;23(4):1041–1053. DOI: 10.1096/fj.08-121962
- Lietz G, Oxley A, Leung W, Hesketh J. Single nucleotide polymorphisms upstream from the β -carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers. *J Nutr*. 2012 Jan;142(1):161S–5S. DOI: 10.3945/jn.111.140756
- Mondul AM, YuK, Wheeler W, et al. Genome-wide association study of circulating retinol levels. *Hum Mol Genet*. 2011. Dec 1;20(23):4724–4731. DOI: 10.1093/hmg/ddr387
- Abraham R, Moskvina V, Sims R, et al. A genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling. *BMC Med Genomics*. 2008 Sep 29;1:44. DOI: 10.1186/1755-8794-1-44
- Lee JJ, Wu X, Hildebrandt MA, et al. Global assessment of genetic variation influencing response to retinoid chemoprevention in head and neck cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Feb; 4(2):185–193. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0125
- Nair AK, Sugunan D, Kumar H, Anilkumar G. Case-control analysis of SNPs in GLUT4, RBP4 and STRA6: association of SNPs in STRA6 with type 2 diabetes in a South Indian population. *PLoS One*. 2010 Jul 6;5(7):e11444. DOI: 10.1371/journal.pone.0011444
- WHO. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.3) (http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol_ru.pdf, по состоянию на 10.08.19).
- Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels Food and Drug Administration, 2016 (<https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/27/2016-11867/food-labeling-revision-of-the-nutrition-and-supplement-facts-labels> по состоянию на 10.08.19).
- Сергеев А.В., Ананьев В.С., Капитанов, С.А., и др. Фармакокинетика каротиноидов и каротинсодержащих препаратов // *Российский Биотерапевтический Журнал*. — 2017. — Т. 16 — № 3. — С. 92–101. [Sergeev AV, Anan'ev VS, Kapitanov AB. Pharmacokinetics of carotenoids and carotene containing compounds. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2017;16(3):92–101. (In Russ).] DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-92-101
- Официальная инструкция к ретинола пальмитату. [Ofitsialnaia instruktsiia k retinola palmitatu. (In Russ).] (https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5073.htm по состоянию на 10.08.19)
- Официальная инструкция к изотретиноину. [Ofitsialnaia instruktsiia k izotretinoinu. (In Russ).] (https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2820.htm по состоянию на 10.08.19)

Актуальность разработки персонализированного подхода к стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения

Лапштаева А. В., Ерёмкина Т. Я., Сычёв И. В.

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

Резюме. В последнее время приобретает всё большую популярность такой метод лечения бесплодия как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако приходится констатировать его низкую терапевтическую эффективность – лишь в 31,5 % случаев цикл ЭКО приводит к наступлению беременности, а в 22,8 % завершается родами, причём за последние годы данные показатели заметно не изменялись. Важнейшим направлением в борьбе с бесплодием является совершенствование программ ЭКО путём индивидуализированного подхода к выбору эффективного протокола контролируемой овариальной стимуляции для получения необходимого количества ооцитов и эмбрионов и снижения риска нежелательных побочных реакций. Предполагается, что вариабельность ответной реакции на введение экзогенных гонадотропинов может определять полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома P450, играющих ключевую роль в метаболизме эстрогенов и лекарственных препаратов. В настоящем обзоре рассмотрены и систематизированы современные представления о системе цитохрома P450, роли его важнейших изоформ в метаболизме стероидных гормонов, обсуждено клиническое значение определения полиморфизма генов цитохрома P450 для прогнозирования реакции яичников на стимуляцию гонадотропинами в циклах ЭКО с целью повышения эффективности программы.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение; стимуляция суперовуляции; цитохром P450; гонадотропины; эстрогены

Для цитирования:

Лапштаева А.В., Ерёмкина Т.Я., Сычёв И.В. Актуальность разработки персонализированного подхода к стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 17–24. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10037

Relevance of creating a personalized approach to stimulation of superovulation in vitro fertilization programs

Lapshtaeva AV, Eremkina TJ, Sychev IV

National Research Mordovia State University, Saransk

Abstract. Recently in vitro fertilization (IVF) as a method of treatment of infertility gets the increasing popularity. However, it is necessary to state its low therapeutic effectiveness – only in 31.5 % of cases cycle IVF result in pregnancy, and in 22.8 % comes to the end with childbirth, and in recent years, these indicators considerably did not change. The major direction in fight against infertility is improvement of the IVF programs by the individualized approach to the choice of the effective protocol of controlled ovarian stimulation for obtaining necessary quantity of oocytes and embryos and reduction of risk of undesirable side reactions. It is supposed that the variability of response to introduction of exogenous gonadotrophins can define polymorphism of the genes coding biotransformation enzymes, in particular isoenzymes of P450 cytochrome, that have a key role in metabolism of estrogen and medicines. In the overview, we considered and systematized modern ideas of the system of P450 cytochrome, a role of its major isoforms in metabolism of steroid hormones, the clinical value of determination of polymorphism of genes of P450 cytochrome for forecasting of reaction of ovaries for stimulation by gonadotrophins in cycles IVF for increase in efficiency of the program discussed.

Keywords: in vitro fertilization; stimulation of superovulation; cytochrome P450; gonadotropins; estrogens

For citations:

Lapshtaeva AV, Eremkina TJ, Sychev IV. Relevance of creating a personalized approach to stimulation of superovulation in vitro fertilization programs. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:17–24. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10037

Введение

Бесплодный брак — одна из наиболее важных медицинских, социальных и экономических проблем XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения, в экономически развитых странах мира за последние десятилетия отмечается увеличение доли бесплодных супружеских пар до 25–30 % [1].

В Российской Федерации 7–8 млн женщин репродуктивного возраста, состоящих в браке, страдают бесплодием, что значительно снижает репродуктивный потенциал нации [2]. Низкая эффективность методов восстановления естественной фертильности женщин способствовала развитию методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время для многих пар, ранее обречён-

ных на бездетность, методы ВРТ — единственное решение проблемы бесплодия, что подтверждается регистрируемым ежегодным ростом их использования во всём мире. Одним из наиболее популярных и достаточно эффективных методов избавления от бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [3]. Однако, оценивая терапевтическую эффективность ЭКО, приходится констатировать, что более половины начатых циклов всё ещё являются нерезультативными: лишь в 31,5 % случаев цикл ЭКО приводит к наступлению беременности, а в 22,8 % завершается родами, без значительной динамики за последние годы [4, 5].

Основной задачей проведённого цикла ЭКО является получение достаточного числа ооцитов и эмбрионов хорошего качества, что является важнейшим фактором, определяющим вероятность рождения здорового ребенка. С этой целью необходимо медикаментозное воздействие на фолликулярный аппарат гонадотропными гормонами для формирования пула фолликулов и стимуляции развития фолликулярной когорты. Однако на практике в ряде случаев, получение большого количества качественного эмбриологического материала может становиться сомнительным в результате слабого ответа яичников на стимуляцию [6, 7]. Фармакологические эффекты различных комбинаций препаратов на процессы фолликулогенеза и оогенеза могут зависеть не только от выбранного протокола контролируемой овариальной стимуляции (КОС), но и от индивидуальных характеристик пациенток: образа жизни, наличия гинекологических заболеваний, клинических и генетических особенностей [8]. В других случаях, использование стандартных протоколов медикаментозной стимуляции может стать опасным для здоровья женщины, приводя к развитию большого числа осложнений [9–11]. Одним из наиболее грозных проявлений является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — ятрогенное состояние, в основе которого лежит гиперергический неконтролируемый ответ яичников на введение гонадотропинов в циклах стимуляции овуляции. Частота осложнения достигает 33 % при различных схемах стимуляции овуляции [12]. СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: увеличением размеров яичников до 15 см с формированием в них фолликулярных и лютеиновых кист на фоне выраженного отёка стромы, увеличением сосудистой проницаемости, приводящей к массивному выходу жидкости в «третье пространство» с развитием гиповолемии, гемоконцентрации, олигурии, гипопроteinемии, электролитного дисбаланса, повышения активности печёночных ферментов, формированием полисерозитов. В тяжёлых случаях развиваются анасарка, острая почечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, респираторный дистресс-синдром взрослых. Результаты ряда исследований позволяет

предположить, что стимуляция суперовуляции сочетается с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Так, было продемонстрировано влияние препаратов, используемых в протоколах ЭКО, на процесс опухолевой трансформации эндометрия: риск возникновения рака эндометрия возрастал вдвое по сравнению с контрольной группой [13, 14].

В связи с этим важнейшим направлением в борьбе с бесплодием является совершенствование программ ВРТ путём индивидуализированного подхода к выбору эффективного протокола КОС для получения необходимого количества ооцитов и эмбрионов и снижения риска нежелательных побочных реакций. Персонализированный подход к фармакотерапии подразумевает «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определённому заболеванию или их ответу на конкретное лечение» [15]. На сегодняшний день, благодаря достижениям молекулярной медицины, прежде всего молекулярной генетики, появились инновационные технологии, благодаря которым персонализированная медицина становится реальностью, а внедрение её методологии в клиническую практику должно стать одним из направлений модернизации системы здравоохранения в целом [16]. Одним из разделов персонализированной предиктивной медицины является фармакогенетика, изучающая влияние носительства определённых генетических маркеров у пациента на эффективность и безопасность применения лекарственных средств, что позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ и определить тактику ведения пациента [17].

Активность системы биотрансформации является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику лекарственных средств [18]. В настоящее время не вызывает сомнений влияние генетических особенностей человека на её активность и, следовательно, на фармакологический ответ пациента, что способствует развитию персонализированного подхода к фармакотерапии.

Предполагается, что вариабельность ответной реакции на введение экзогенных гонадотропинов может определять полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома P450, играющих ключевую роль в метаболизме эстрогенов и лекарственных препаратов. Несмотря на актуальность проблемы и значительное количество исследований в области репродукции, данный вопрос остаётся одним из самых не изученных.

В настоящем обзоре рассмотрены и систематизированы современные представления о системе цитохрома P450, роли его важнейших изоформ в метаболизме стероидных гормонов, обсуждено клиническое значение определения полиморфизма

генов цитохрома P450 для прогнозирования реакции яичников на стимуляцию гонадотропинами в циклах ЭКО с целью повышения эффективности программы.

Фармакокинетические особенности препаратов при стимуляции суперовуляции

Развитие и становление подходов к обеспечению рациональных способов достижения суперовуляции привело к тому, что в настоящее время для стимуляции суперовуляции препаратами выбора являются гонадотропины [19, 20].

В настоящее время созданы и получили широкое распространение рекомбинантные препараты фолликулостимулирующего гормона (рФСГ). В результате влияния ФСГ под действием фермента ароматазы в клетках гранулёзного слоя растущего фолликула запускается синтез эстрогенов [21]. Образование фолликулов величиной 10 мм и более сопровождается появлением на клетках гранулёзы рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). В связи с этим, под воздействием ФСГ и ЛГ увеличивается синтез эстрадиола, значительный уровень которого в естественном цикле вызывает по механизму отрицательной обратной связи снижение секреции ФСГ: фолликулы, не достигшие 10 мм, подвергаются атрезии. Поэтому важное значение при приёме препаратов гонадотропных гормонов имеет «теория окна», согласно которой «для инициации роста антральных фолликулов уровень ФСГ должен превысить пороговое значение», в связи с чем созревание множественного числа фолликулов и суперовуляция становится реальным.

Образование значительно большего количества фолликулов по сравнению с естественным циклом сопровождается повышением уровня продуцируемого эстрадиола, значительно превышающим физиологический уровень, что ведёт к преждевременному «паразитарному» пику ЛГ, грозящему возникновением преждевременной овуляции, снижая качество яйцеклеток, либо их потерей для «забора», либо преждевременной лютеинизацией. В связи с этим необходима десенситизация гонадотрофов аденогипофиза с помощью препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГтРГ) или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ан-ГтРГ) [20]. Результаты метаанализов, проведённых на большом числе клинических исследований, показывают, что в зависимости от функционального состояния пациентов и их репродуктивной системы, а также от риска развития побочных эффектов, могут быть использованы как агонисты, так и антагонисты ГтРГ [22, 23]. Обобщая большое число исследований можно прийти к заключению, что а-ГтРГ обычно применяются у женщин с индексом массы тела менее 25 кг/м² [24], у женщин с ослабленным ответом на гонадотропины [22, 25], а также в качестве конечного триггера для минимизации развития синдрома гиперстимуляции

яичников [26]. В то же время ан-ГтРГ чаще используют при необходимости сократить продолжительность контролируемой индукции овуляции и снизить затраты на проведение этой процедуры. Они более приемлемы для достижения мягкой стимуляции, которая показана для женщин с сильно выраженным ответом на гонадотропины [22] и у пациентов с синдромом поликистозных яичников [27].

Ан-ГтРГ конкурентно блокируют рецепторы ГтРГ в гипофизе, образуя прочную связь с рецептором, при этом отсутствует стимулирующий эффект (англ. flare up). Отмена препарата приводит к быстрому и прогнозируемому восстановлению функции гонадотрофов гипофиза. При сравнении с а-ГтРГ отмечается более высокая эффективность подавления «паразитарного» пика ЛГ, меньшая потребность в экзогенном ФСГ [28].

Для повышения эффективности ФСГ и обеспечения овуляции используются так называемые триггеры овуляции — рекомбинантный ЛГ или хорионический гонадотропин (ХГЧ). Результаты целого ряда исследований демонстрируют более высокую эффективность ХГЧ по сравнению с ЛГ в циклах ЭКО, что обусловлено более высокой активностью в отношении индукции овуляции и особенностями фармакокинетики ХГЧ [29], которые заключаются в более прочной связи с рецептором ЛГ/ХГЧ и более высокой ЛГ-подобной активностью по сравнению с ЛГ [30].

В ряде исследований доказано, что в тех циклах, где применялся только рФСГ, отмечался удовлетворительный рост фолликулов, но при этом отмечалось недостаточное увеличение концентрации эстрогенов и, как следствие, довольно слабое развитие эндометрия, остановившееся на стадии базального роста, что связано с отсутствием стимулирующего влияния ЛГ на клетки теки и недостаточной продукцией андрогенов, являющихся исходным продуктом синтеза эстрогенов на определённом этапе фолликулогенеза [31].

На сегодняшний день известны различные протоколы КОС и их модификации, применение которых ведёт к значительным функциональным изменениям яичников. Как непосредственное воздействие экзогенных гонадотропинов на гранулёзные клетки, так и изменение внутрияичниковой секреции стероидных гормонов путём воздействия на клетки теки, могут оказывать отрицательное воздействие на качество ооцитов, что в будущем будет оказывать неизбежное влияние на эффективность программ ВРТ [32].

Роль цитохрома P450 в метаболизме эстрогенов

Семейство ферментов цитохрома P450 (CYP's) является основной системой ферментов печени, способных катализировать окислительную биотрансформацию большинства ксенобиотиков и эндогенных соединений, в том числе стероидных гормонов [33]. Ферменты цитохрома P450 играют важную роль в

окислении эстрогенов: катализируют их метаболизм с образованием промежуточных продуктов [34]. Под действием CYP1A2 путём окисления эстрадиола или эстрона образуются 2-гидроксиэстрогены, обладающие невыраженным эстрогенным действием (~48 % активности эстрадиола). Данные соединения являются наиболее благоприятными для женщины в период менопаузы, так как не оказывают влияния на пролиферацию клеток [35].

Ключевую роль в биосинтезе эстрогенов играют следующие изоферменты цитохрома P450: CYP11A, CYP17A, CYP19A1. Если метаболизм эстрогенов протекает при участии CYP3A4, образуется 16-гидроксиэстрадиол (эстриол) или 16-гидроксиэстрон, который обладает активностью, в 8 раз превышающей активность эстрадиола, поэтому его накопление вызывает состояние гиперэстрогемии при нормальном уровне эстрадиола в крови. Эти метаболиты вызывают пролиферацию клеток тканей-мишеней, что способствует развитию доброкачественных новообразований, таких как миома, мастопатия и другие [36].

При метаболизме эстрогенов с помощью CYP1B1, образуются 4-гидроэстрогены. Несмотря на их небольшую активность (~79 % активности эстрадиола), они способны вызвать повреждение ДНК клетки и привести к ее злокачественному перерождению. По данным ряда авторов, 4-гидроэстрогены инициируют процессы раковой трансформации ткани молочной железы и могут являться предиктором развития рака молочной железы [37–39]. Во второй стадии биотрансформации происходит превращение метаболитов в семиквиноны, обладающие генотоксическим действием, или безвредные для организма женщины соединения.

Основной фермент — ароматаза — осуществляет конверсию андростендиона [20] и тестостерона в эстрон (E1) и эстрадиол (E2), благодаря процессу, называемому ароматизацией [40–42]. Фермент кодируется геном *CYP19A1*, состоящим из девяти кодирующих экзонов (II–X) и 5'-нетранслируемой области и расположен в коротком плече 15-й хромосомы 15q21.1 [43]. Генетические изменения в этом локусе могут изменить активность ароматазы и таким образом повлиять на продукцию стероидных гормонов яичниками. Данный фермент состоит из двух компонентов: ароматазы цитохрома P450 и флавопротеина никотинамидадениннуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФ-Н) цитохром P450 редуктазы, принадлежащих к суперсемейству генов P450.

На активность цитохромов P450 оказывает влияние множество факторов, отвечающих за формирование индивидуальных особенностей работы ферментов: курение, употребление алкоголя, стресс, характер питания, различные сопутствующие заболевания. Среди генетических факторов, которые приводят к высокой восприимчивости к нарушению метаболизма, необходимо выделить полиморфизм генов изоферментов системы цитохрома P450 [44]. В популяции

доля изменённых генов может достигать 10–30 %.

В результате полиморфизма системы цитохрома P450 пациентка может обладать как повышенной, так и пониженной ферментативной активностью, и как следствие, разным ответом на стимуляцию суперовуляции в протоколах ЭКО.

Влияние генетического полиморфизма цитохрома P450 на эффективность ЭКО

Несмотря на актуальность вопроса, на сегодняшний день изучено ограниченное количество полиморфизмов цитохрома P450. Наибольшее количество исследований посвящено изучению ароматазы: описано более 1 000 полиморфизмов гена *CYP19A*. Наиболее изученным является тетра nukлеотидный повтор (TTTA)_n в интроне 4 гена *CYP19*, принимающего участие в регуляции процесса синтеза стероидных гормонов. По данным ряда исследований, выявлена зависимость активности ароматазы от числа повторов (TTTA): более высокий уровень эстрогенов отмечался в крови женщин — носителей аллеля (TTTA)₁₃. Отмечается взаимосвязь носительства большого количества повторов аллеля (TTTA)_n гена *CYP19* и повышенной активности ароматазы: у носителей генотипов (TTTA)₁₁/(TTTA)₁₁ и (TTTA)₁₁/(TTTA)₁₂ чаще наблюдался рак эндометрия, ассоциированный с гиперэстрогемией [45], так же как наличие *CYP19* (TTTA)₁₁ аллеля у всех членов семьи с синдромом избытка ароматазы [46].

В то же время малое количество повторов (TTTA)_n гена *CYP19* ассоциируется с увеличением уровня андрогенов и уменьшением эстрогенов в крови [47]. Были обследованы женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), гомозиготные по коротким аллелям: они имели повышенный уровень тестостерона, а также более высокое соотношение как тестостерона/Э2, так и ЛГ/ФСГ по сравнению с женщинами, гомозиготными по длинным аллелям [10]. Вероятно, это связано со сниженной ароматазной активностью у носителей коротких аллелей.

При анализе каждого аллеля *CYP19* (TTTA)_n отмечается достоверная связь *CYP19* (TTTA)₇ аллеля с более низкой концентрацией эстрона и эстрадиола [48]. У женщин с короткими *CYP19* (TTTA)_n аллелями и, в основном с *CYP19* (TTTA)₇ аллелем, наблюдается более высокий уровень сывороточного ФСГ на третий день менструального цикла, что указывает на потенциальную причастность его полиморфизма к регуляции уровня ФСГ в сыворотке крови. Таким образом, учитывая отрицательное влияние коротких *CYP19* (TTTA)_n аллелей на активность ароматазы, учёные объясняют высокий сывороточный уровень ФСГ низкой ароматазной активностью яичников [49]. Данный вывод согласуется с результатами предыдущих исследований, изучающих женщин с дефицитом ароматазы, страдающих бесплодием. Так, при

наличии мутации в гене *CYP19*, ассоциированной со снижением ферментативной активности ароматазы, у пациенток отмечалось значительное повышение концентрации ФСГ и андрогенов в сыворотке крови, а также низкий до неопределимого уровень эстронов и эстрадиола [50]. ФСГ был подавлен после заместительной терапии эстрогенами, что подтверждает необходимость ароматизации андрогенов в эстрогены для нормального уровня сывороточного гонадотропина. Значимость ароматазной активности в регуляции уровня ФСГ также была подтверждена в ходе эксперимента с использованием ингибиторов ароматазы, во время которого под действием препаратов отмечалось повышение уровня эндогенного гонадотропина путём блокирования синтеза эстрогенов [51].

Изучена взаимосвязь *CYP19* (TTTA)_n аллелей с эффективностью контролируемой овариальной стимуляции у женщин в протоколах ЭКО. У пациенток, гомозиготных по коротким *CYP19* (TTTA)_n аллелям, включая носителей *CYP19* (TTTA)₇ аллеля, отмечалось меньшее количество фолликулов, по сравнению с женщинами с другими *CYP19*-генотипами, что проявлялось более «слабым» ответом на КОС [49]. По данным ряда авторов, наличие малого числа повторов (TTTA)_n в гене *CYP19*, в частности del-(TTTA)₇, ассоциировано с меньшими размерами яичников, уменьшенным числом антральных фолликулов на 3–5-й день менструального цикла, то есть уменьшением овариальной чувствительности к ФСГ в протоколах стимуляции яичников, что потребовало увеличения дозы гонадотропинов во время КОС для достижения показателей ответа на проводимую терапию, сопоставимых с носителями длинных *CYP19* (TTTA)_n аллелей [50, 52].

Интересно, что у пациенток с СПКЯ в протоколах ЭКО наличие аллеля *CYP19* (TTTA)₇, свидетельствующее о снижении ароматазной активности, связано с более низким уровнем эстрадиола, сниженным количеством больших фолликулов и ооцитов, но с более высокими показателями беременности по сравнению с носителями других аллелей [49].

В научной литературе также отмечена взаимосвязь генотипа TC *rs2470152* *CYP19A1* с гипоактивностью ароматазы, повышенным уровнем тестостерона в сыворотке крови и высокой частотой встречаемости у женщин-носителей данных генотипов СПКЯ [53]. Аллель TT SNP *rs936306* связан с повышенной активностью ароматазы, снижением уровней тестостерона и более распространён среди афроамериканских женщин по сравнению с представительницами европеоидной расы [54]. Таким образом, данный полиморфизм может быть ещё одним фактором, способствующим этническому неравенству в показателях фертильности женщин и результатах ЭКО [55].

На примере женщин с раком яичников был изучен полиморфизм гена *CYP19*, представляющий собой нуклеотидную замену C→T в 264 кодоне, что

оказывает влияние на термостабильность белка и сопровождается увеличением активности фермента [5]. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля T и гетерозиготного генотипа C/T по сравнению с группой контроля. Следовательно, в развитии рака яичников большую роль играет повышенное содержание эстрогенов в тканях-мишенях, причиной которой может быть генетически детерминированное усиление активности ароматазы [57].

Также в литературе имеются данные относительно полиморфизма гена фермента 17- α -гидроксилазы *CYP17A*, локализованного на 10 хромосоме и характеризующегося заменой нуклеотидной последовательности в промоторной области: вместо тимина синтезируется цитозин. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов позволяет выделить при этом два аллеля — A1 и A2. Предполагают, что аллель A2 обладает усиленной скоростью транскрипции, следовательно, у его носителей наблюдается повышение активности фермента и, соответственно, образования стероидов. По данным исследователей, частота встречаемости в популяции условно неблагоприятного генотипа A2/A2 составляет около 15 % и мало варьирует у представительниц различных этнических групп [58–60]. Наиболее распространён гетерозиготный тип (A1/A2): частота его носительства в популяции несколько превосходит 50 %. Следует отметить, что сочетание генотипов A1/A2 и A2/A2 особенно часто встречается у больных с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов, при этом риск развития IV стадии рака молочной железы достоверно повышается в 2,5 раза [58, 61]. В то же время при обследовании здоровых женщин репродуктивного возраста выяснилось, что носители генотипа A2/A2 имеют достоверно более высокую концентрацию эстрадиола [58], что, возможно, является следствием повышения ферментативной активности в результате полиморфизма *CYP17*.

Сложная мутация в гене *CYP17A1* (p.W406R/P428L), связанная с дефицитом 17 α -гидроксилазы, ведёт к развитию врождённой гиперплазии надпочечников, характеризующейся первичной аменореей, неполным половым созреванием, бесплодием, низким уровнем эстрадиола в сыворотке и повышенным уровнем прогестерона. Описан уникальный клинический случай успешной беременности и родов у больной врождённой гиперплазией надпочечников в результате ЭКО. Вследствие недостаточного развития эндометрия, связанного с преждевременным повышением уровня прогестерона в сыворотке во время овариальной стимуляции, потребовалась криоконсервация эмбрионов и использование а-ГнРГ и дексаметазона для снижения синтеза прогестерона в яичниках и надпочечниках. После достижения целевого уровня гормона в сыворотке <1 нг/мл и подготовки эндометрия эстрадиолом валератом произведён перенос эмбрионов в полость матки, ведущий

к развитию одноплодной беременности и родам в 30 недель 4 дня [62].

Масштабное исследование было проведено Институтом репродуктивного здоровья *Ideia Fértil*, в ходе которого проводилась оценка влияния генотипов гена *CYP17A1* и *CYP19A1* на уровень эстрадиола в фолликулярной жидкости и сыворотке крови, а также количество и степень созревания ооцитов. Оказалось, что пациентки с вариантом гомозиготного генотипа *AA CYP19A1 (rs10046)* имели повышенные концентрации эстрадиола в сыворотке крови по сравнению с пациентами с другими генотипами ($p = 0,005$), но в фолликулярной жидкости подобной взаимосвязи не выявлено. Следует также отметить, что данный полиморфизм гена *CYP19A1* не влиял ни на количество извлечённых ооцитов, ни на качество их созревания [63].

Был проведён ряд исследований с целью изучения полиморфизма гена *CYP11A1*, расположенного на длинном плече 15-й хромосомы (участок 15q24), кодирующего фермент, отщепляющий боковую цепь и лимитирующего скорость реакции образования прегненолона из холестерина в яичниках и надпочечниках [64, 65]. Известно, что если в процессе развития мышей происходит самопроизвольное удаление гена цитохрома P450scs, или каким-то образом он повреждается [66], или мутирует [67], то результатом этого является потеря всего синтеза стероидных гормонов [68].

Повышенная активность данного гена была отмечена при наличии определённых нуклеотидных последовательностей в промоторной области. Одним из значимых вариантов полиморфизма гена *CYP11A* является разное число пентануклеотидных повторов (TTTТА)_n, начиная с позиции 528. В общей популяции наиболее часто встречаются варианты 216R, 226R, 236R и 241R. Есть данные, что при наличии всех полиморфных вариантов, кроме 216R, наблюдается гиперандрогения и повышение риска развития синдрома поликистозных яичников у женщин [69, 70].

В литературе также приводятся указания на то, что однонуклеотидная замена цитозина на аденин в позиции 734 гена *CYP11A2* вызывает снижение активности данного фермента, что может привести к замедлению скорости окисления эстрогенов и вызывать состояние гиперэстрогемии, которая, в свою очередь, является фактором риска гормонозависимых заболеваний [54].

Изучена роль *CYP2D6* в метаболизме кломифена цитрата у пациенток с бесплодием. Пациентки с низким ответом и женщины, абсолютно не отвечавшие на лечение, имели достоверно более низкий уровень кломифена в сыворотке крови и тенденцию к снижению концентрации активных метаболитов по сравнению с пациентками, имевшими положительную динамику. Кроме того, уровень антимюллерова гормона (АМГ) был значительно выше в группе, не отвечающей на лечение, из которых 90 % были пациентки с СПКЯ [71]. Это ведёт к значительному снижению чувствительности фолликулов яичника к циркулирующему ФСГ, что ставит под угрозу эффективность овариальной стимуляции. По данным предыдущих исследований, женщины с СПКЯ и высоким уровнем АМГ более устойчивы к кломифену цитрату, вследствие чего может потребоваться использование более высокой начальной дозы [72, 73]. Тем не менее, данные результаты не доказывают влияния полиморфизма *CYP2D6* ни на лекарственную реакцию, ни на концентрацию кломифена цитрата в сыворотке крови. Для уточнения роли генотипов *CYP2D6* в прогнозировании фармакологического ответа на кломифена цитрат у пациенток с бесплодием, необходимо проведение более масштабных исследований.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о необходимости дальнейшего углублённого изучения роли фармакогенетических подходов в прогнозировании индивидуальной фармакокинетики и профиля эффективности и безопасности лекарственных препаратов используемых в протоколах КОС.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапштаева Анна Васильевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4828-2476

к. м. н., старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

Lapshtaeva Anna

Corresponding author

e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4828-2476

MD, PhD, lecturer of department of immunology, microbiology and virology of National Research Mordovia State University, Saransk

Ерёмкина Татьяна Яковлевна

ORCID ID: 0000-0003-2112-7919

студентка медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

Eremkina Tatyana

ORCID ID: 0000-0003-2112-7919

student of medical institute of National Research Mordovia State University, Saransk

Сычёв Иван Витальевич

ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

Sychev Ivan

ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

graduate student of department of faculty therapy with courses of physiotherapy, physiotherapy of National Research Mordovia State University, Saransk

Литература / References

- Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG*. 2004;111(1):6-16. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00012.x
- Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие и лапароскопия. Актуальность проблемы // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2016. — Т. 10. — № 2. — С. 77–79. [Abashidze AA, Arakelyan VF. Tubo-peritoneal infertility and laparoscopy. Relevance of the problem. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016;10(2):77–79. (In Russ).] DOI:10.17749/2313-7347.2016.10.2.077-079
- Русанова Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы // *Журнал исследований социальной политики*. — 2013. — Т. 11. — № 1. — С. 69–87. [Rusanova NE. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii v Rossii: istoriya, problemy, demograficheskie perspektivy. *Zhurnal issledovaniy sotsial'noi politiki*. 2013;11(1):69–87. (In Russ).]
- Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2014 год // *Проблемы репродукции*. — 2016. — Т. 22. — № 5. — С. 10–21. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Registr tsentrov VRT v Rossii. Otchet za 2014 god. *Problemy reproduksii*. 2016;22(5):10–21. (In Russ).]
- Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 год // *Проблемы репродукции*. — 2017. — Т. 23. — № 5. — С. 8–22. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Registr tsentrov VRT v Rossii. Otchet za 2015 god. *Problemy reproduksii*. 2017;23(5):8–22. (In Russ).]
- Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Current opinion in gynecology and obstetrics*. 2008;20(4):374–378. DOI:10.1097/gco.0b013e328305b9b8
- Venetis C, Kolibianakis E, Tarlatzis T, Tarlatzis B. Evidence-based management of poor ovarian response. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205(1):199–206. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05665.x
- Андреева М.Г. Оптимизация исходов программы вспомогательных репродуктивных технологий на основании персонализированного назначения протоколов стимуляции суперовуляции: Дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2006. [Andreeva MG. Optimizatsiya iskhodov programmy vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii na osnovanii personalizirovannogo naznacheniya protokolov stimulyatsii superovulyatsii [dissertation] Moscow: 2006. (In Russ).] Доступно по: file:///C:/Users/acer/Downloads/AndreevaMG_diss.pdf Ссылка активна на 01.12.2019.
- Chan W. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009;21(3):207–218. DOI:10.1097/gco.0b013e328329c2b8
- Lazaros L, Xita N, Hatzi E, et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol*. 2013;29(5):478–482. DOI:10.3109/09513590.2013.774359
- Man BL, Hui AC. Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome. *Hong Kong Med. J*. 2011;17(2):155–156.
- Jing Z, Yanping L. Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2435.e13–2435.e15. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.04.002
- Karimi Zarchi M, Rouhi M, Abdolahi AH, Hekmatimoghaddam S. The effect of assisted reproductive technologies on gynecological cancer: report of our experiences and literature review. *International Journal of Biomedical Science*. 2013;9(3):129–134.
- Von Horn K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, Griesinger G. Krebsrisiko nach ovarieller Stimulation. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2014;12(3):162–166. DOI:10.1007/s10304-013-0626-7
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — № 12. — С. 4–12. [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(12):4–12. (In Russ).]
- Карабекова Б.А. Персонализированная медицина. Путь к эффективной и безопасной фармакотерапии // *Наука, техника и образование*. — 2018. — Т. 3. — № 44. — С. 66–68. [Karabekova BA. Personalized medicine. The path to effective and safe pharmacotherapy. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2018;3(44):66–68. (In Russ).]
- Кукес В.Г., Сычёв Д.А., Аль-Ахмад Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций // *Вестник Росздравнадзора*. — 2011. — № 6. — С. 59–63. [Kukes VG, Sychev DA, Al'-Akhmad Feisal, Dmitriev VA. Computer-based inventory control of medicines at public pharmacies. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2011;6:59–63. (In Russ).]
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнат'ев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // *Биомедицина*. — 2007. — № 1. — С. 29–47. [Kukes VG, Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV. Farmakogenetika sistemy biotransformatsii i transporterov lekarstvennykh sredstv: ot teorii k praktike. *Biomeditsina*. 2007;1:29–47. (In Russ).]
- Шпаков А.О. Гонадотропины — от теории к клинической практике. — Санкт-Петербург: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС; 2018. [Shpakov AO. Gonadotropiny — ot teorii k klinicheskoi praktike. Sankt-Peterburg: POLITEKh-PRESS; 2018. (In Russ).]
- Башимакова Н.В., Мазуров Д.О., Чермянинова О.В., Кожекина Ю.Н. Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения // *Доктор.Ру*. — 2015. — Т. 11. — № 112. — С. 17–21. [Bashmakova NV, Mazurov DO, Chermyaninova OV, Kozhekina YuN. Efficacy and Safety of Follictropin Preparations in In-Vitro-Fertilization Cycles. *Doktor.Ru*. 2015;11(112):17–21. (In Russ).]
- Бекетова А.Н., Краснополяская К.В., Назаренко Т.А., Кабанова Д.И. Мочевые и рекомбинантные гонадотропины в программах ЭКО (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. — 2014. — Т. 20. — № 3. — С. 45–52. [Beketova AN, Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Kabanova DI. Urinary and recombinant gonadotropins in IVF (a review). *Problemy reproduksii*. 2014;20(3):45–52. (In Russ).]
- Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 29(4):CD001750. DOI:10.1002/14651858.cd001750.pub4
- Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):4–8. DOI:10.1016/j.rbmo.2012.11.001
- Rabinson J, Meltzer S, Zohav E, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2008;89(2):472–474. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.007
- Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril*. 2010;94(2):662–665. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.03.027
- Alama P, Bellver J, Vidal C, Giles J. GnRH Analogues in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2013;11(2):107–116. DOI:10.5812/ijem.5034
- Gianaroli L, Racowsky C, Geraedts J, et al. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Human Reproduction*. 2012;27(12):3365–3379. DOI:10.1093/humrep/des338
- Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update*. 2002;8(5):449–462. DOI:10.1093/humupd/8.5.449
- Cole L. The hCG assay or pregnancy test. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(4):617–630. DOI:10.1515/cclm.2011.808
- Casarin L, Pignatti E, Simoni M. Effects of polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes on reproductive function. *Rev Endocrinol Disord*. 2011;12(4):303–321. DOI:10.1007/s11154-011-9192-2
- Краснополяская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. — М: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA. Klinicheskie aspekty lecheniya besplodiya v brake. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).]
- Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9(11):D006919. DOI:10.1002/14651858.cd006919.pub4

33. Guengerich FP. Human cytochrome P450 enzymes. In: Paul R. Ortiz de Montellano editors. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*. Kluwer Academic: Plenum Press; 2005. p. 377–531.
34. Черняк Ю.А., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины. — 2-е издание, исправленное. — Иркутск: Издательство ИГУ; 2014. [Chernyak YuA, Kolesnikov SI, Chernyak EV. *Tsitokhrom R450: osnovnye predstavleniya, metody issledovaniya, znachenie dlya prakticheskoi meditsiny*. — 2-e izdanie, ispravlennoe. — Irkutsk: Izdatel'stvo IGU; 2014. (In Russ).]
35. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2012. — Т. 61. — № 6. — С. 18–24. [Artyumuk NV, Gulyaeva LF, Zotova OA, Khvostova EP. The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2012;61(6): 18–24. (In Russ).]
36. Ступко Е.Е., Шенин В.А., Колесникова Л.И., и др. Роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 104. — № 5. — С. 5–8. [Stupko EE, Shenin VA, Kolesnikova LI, et al. The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis and hysteriomyoma in women. *Siberian Medical Journal*. 2011;104(5):5–8. (In Russ).]
37. Levy G, Lucidi RS. Thrombophilia and ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *Hawaii medical journal*. 2011;70(5):97–98.
38. Liehr JG, Ricci MJ. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(8):3294–3296. DOI:10.1073/pnas.93.8.3294
39. Rogan EG, Badawi AF, Devanesan PD, et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis*. 2003;24(4):697–702. DOI:10.1093/carcin/bgg004
40. Chang TK, Chen J, Yang G, Yeung EY. Inhibition of procarcinogen-bioactivating human CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 enzymes by melatonin. *J Pineal Res*. 2010;48(1):55–64. DOI:10.1111/j.1600-079x.2009.00724.x
41. Fitzpatrick SL, Richards JS. Regulation of cytochrome P450 aromatase messenger ribonucleic acid and activity by steroids and gonadotropins in rat granulosa cells. *Endocrinology*. 1991;129(3):1452–1462. DOI:10.1210/endo-129-3-1452
42. Sergeantis TN, Economopoulos KP. Four polymorphisms in cytochrome P4501A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2010; 122(2):459–469. DOI:10.1007/s10549-009-0694-5
43. Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):122–128. DOI:10.1016/s1043-2760(02)00567-2
44. El-Shennawy GA, Elbialy AA, Isamil AE, El Behery MM. Is genetic polymorphism of Er-, CYP1A1, and CYP1B1 a risk factor for uterine leiomyoma? *Arch. Gynecol. Obstet*. 2011;283(6):1313–1318. DOI:10.1007/s00404-010-1550-x
45. Bernstein LM, Imanyantov EN, Kovalevskij AJ, et al. CYP17 and CYP19 genetic polymorphisms in endometrial cancer: association with intratumoral aromatase activity. *Cancer Lett*. 2004;207(2):191–196. DOI:10.1016/j.canlet.2004.01.001
46. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1348–1357. DOI:10.1210/jc.83.4.1348
47. Xita N, Lazaros L, Georgiou I, Tsatsoulis A. CYP19 gene: a genetic modifier of polycystic ovary syndrome phenotype. *Fertil Steril*. 2010;94(1): 250–254. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.01.147
48. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. A tetranucleotide repeat polymorphism in CYP19 and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2000;87(2):204–210. DOI:10.1002/1097-0215(20000715)87:2<204::aid-ijc8>3.3.co;2-v
49. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(2):203–209. DOI:10.1007/s10815-011-9673-y
50. Altmäe S, Haller K, Peters M, et al. Aromatase gene (CYP19A1) variants, female infertility and ovarian stimulation outcome: a preliminary report. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(5):651–657. DOI:10.1016/s1472-6483(10)60009-0
51. Bedaiwy MA, Mousa NA, Efsandiari N, et al. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):825–833. DOI:10.1210/jc.2006-1673
52. Baghaei F, Rosmond R, Westberg L, et al. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women. *Obes Res Clin Pract*. 2003;11(4):578–585. DOI:10.1038/oby.2003.81
53. Zhang XL, Zhang CW, Xu P, et al. SNP rs2470152 in CYP19 is correlated to aromatase activity in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Mol Med Rep*. 2012;5(1):245–249. DOI:10.3892/mmr.2011.616
54. Tal R, Seifer D. Disparities between black and white women in assisted reproductive technology. In: Sharara FI; editors. *Ethnic Differences in Fertility and Assisted Reproduction*. Springer; 2013. p. 73–83.
55. Shohat-Tal A, Sen A, Barad D et al. Genetics of androgen metabolism in women with infertility and hypoandrogenism. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):429–441. DOI:10.1038/nrendo.2015.64
56. Fischer M, Knoll M, Sirim D, et al. The Cytochrome P450 Engineering Database: a navigation and prediction tool for the cytochrome P450 protein family. *Bioinformatics*. 2007;23(15):2015–2017. DOI:10.1093/bioinformatics/btm268
57. Афанасьева Н.А., Хвостова Е.П., Пустыльник В.О., и др. Анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком яичников в Сибирском регионе // *Молекулярная медицина*. — 2013. — № 1. — С. 16–19. [Afanasyeva NA, Khvostova EP, Pustyl'nyak VO, et al. Analysis of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in ovarian cancer patients in the Siberia region. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013;1:16–19. (In Russ).]
58. Weston A, Pan CF, Bleiweiss JJ, et al. CYP17 genotype and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(10):941–944.
59. Ambrosone CB, Moysich KB, Furberg H, et al. CYP17 genetic polymorphism, breast cancer, and breast cancer risk factors. *Breast Cancer Res*. 2003;5(2):R45–51. DOI:10.1186/bcr570
60. Chakraborty A, Murthy NS, Chintamani C, et al. CYP17 gene polymorphism and its association with high-risk north Indian breast cancer patients. *J Hum Genet*. 2007;52(2):159–165. DOI:10.1007/s10038-006-0095-0
61. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res*. 1999;59(5):1015–1020.
62. Bianchi PH, Gouveia GR, Costa EM, et al. Successful live birth in a woman with 17alpha-hydroxylase deficiency through IVF frozen thawed embryo transfer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):345–348. DOI:10.1210/jc.2015-3201
63. Amaro A, Polera D, Figueiredo F, et al. The Impact of Variants in Genes Associated with Estradiol Synthesis on Hormone Levels and Oocyte Retrieval in Patients Who Underwent Controlled Ovarian Hyperstimulation. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23(2):145–149. DOI:10.1089/gtmb.2018.0205
64. Chung BC, Guo IC, Chou SJ. Transcriptional regulation of the CYP11A1 and ferredoxin genes. *Steroids*. 1997;62(1):37–42. DOI:10.1016/s0039-128x(96)00156-0
65. Chang GW, Kam PC. The physiological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia*. 1999;54(1):42–50. DOI:10.1046/j.1365-2044.1999.00602.x
66. Hu MC, Hsu NC, El Hadj NB, et al. Steroid deficiency syndromes in mice with targeted disruption of Cyp11a1. *Molecular Endocrinology*. 2002;16(8):1943–1950. DOI:10.1210/me.2002-0055
67. Kim CJ, Lin L, Huang N, et al. Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450_{sc}. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):696–702. DOI:10.1210/jc.2007-2330
68. Altme S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. DOI:10.1093/humupd/dmr034
69. Сухих Г.Т., Бирюкова А.М., Назаренко Т.А., и др. Анализ ассоциативных связей полиморфизмов генов с синдромом поликистозных яичников и эндокринно-метаболическими нарушениями // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 5. — С. 15–22. [Sukhikh GT, Biryukova AM, Nazarenko TA, et al. Analysis of the associations of gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome and endocrine and metabolic disturbances. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;5:15–22.
70. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP 11a with polycystic syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*. 1997;6(3):397–402. DOI:10.1093/hmg/6.3.397
71. Ji M, Kim K, Lee W, et al. Genetic Polymorphism of CYP2D6 and Clomiphene Concentrations in Infertile Patients with Ovulatory Dysfunction Treated with Clomiphene Citrate. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2):310. DOI:10.3346/jkms.2016.31.2.310
72. Mahran A, Abdelmeged A, El-Adawy AR, et al. The predictive value of circulating anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4170–4175. DOI:10.1210/jc.2013-2193
73. Kim J, Yi G, Kim Y et al. Association between serum anti-Müllerian hormone level and ovarian response to mild stimulation in normoovulatory women and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2013;40(2):95. DOI:10.5653/cerm.2013.40.2.95

Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности терапии тразодоном

Добродеева В. С., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф.

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

Резюме. *Актуальность:* Повышение эффективности и безопасности терапии антидепрессантами является актуальной проблемой. Менее 25 % пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) получают надлежащее лечение, и до 20–30 % из тех, кто получал адекватное лечение, демонстрируют остаточные симптомы психического расстройства и неполную ремиссию. Тразодон – антидепрессант из группы производных триазолопиридина может использоваться в качестве монотерапии или в качестве усиливающего агента в сочетании с другими антидепрессантами для лечения резистентного к терапии БДР. *Цель.* Изучение и систематизация данных о фармакогенетических факторах, влияющих на эффективность и развитие ОНП при терапии тразодоном. *Методы.* Был проведён анализ русскоязычной и зарубежной литературы, по ключевым словам, с глубиной поиска 43 года (1976–2018 гг.). Поиск осуществлялся по следующим базам данных: Google Scholar, PubMed, Oxford academic, Scopus, PubChem, MedLine, Web of Science, e-LIBRARY, PharmGKB. *Результаты.* Было проанализировано 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 и CYP3A5) и P-гликопротеина (ABCB1). Вывод. Наиболее перспективными маркерами безопасности и эффективности действия тразодона на сегодняшний день являются ОНП генов рецепторов серотонина, генов-метаболизаторов системы цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP1A2) и P-гликопротеина (ABCB1). Однако однозначные результаты были получены только для полиморфизмов rs1045642 гена ABCB1 и CYP3A5*3 гена CYP3A5, остальные ОНП дают либо противоречивый, либо недостаточно значимый вклад в развитие терапевтического ответа. Необходимо проведение многоцентровых исследований для нахождения новых ассоциаций ОНП генов-кандидатов среди представителей различных этнических групп.

Ключевые слова: тразодон; фармакогенетика; депрессивное расстройство; ОНП; персонализированная медицина

Для цитирования:

Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности терапии тразодоном // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 25–28. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10038

Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of trazodone therapy

Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Nasyrova RF

V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St-Petersburg, Russia

Abstract. *Objective:* The effectiveness and safety of antidepressant therapy is a major problem. Only 25 % of patients with major depressive disorder (MDD) received adequate treatment, whereas only 20–30 % of patients whose symptoms were fully controlled by treatment relapsed. Trazodone is a triazolopyridine derivative can be used as monotherapy and as part of a combination strategy for addressing patients with treatment-resistant depression. *Purpose:* Systematization of data about the role of pharmacogenomics factors on trazodone effectiveness and adverse trazodone reactions. *Method:* A literature search was conducted from Google Scholar, PubMed, Oxford academic, Scopus, PubChem, MedLine, Web of Science, e-LIBRARY and Pharm GKB databases from 1976 to 2018 using the combination of terms Trazodone AND Personalized Medicine OR SNP OR Pharmacogenetics. *Results:* 8 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) cytochrome P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 and CYP3A5) and P-glycoprotein (ABCB1) genes were analyzed. *Conclusions:* The most promising markers of safety and efficacy of trazodone are SNP serotonin receptors genes, cytochrome P450 genes (CYP3A4 and CYP1A2) and ABCB1 gene. However, unambiguous results were obtained only for rs1045642 polymorphisms ABCB1 gene and CYP3A5*3 CYP3A5 gene. Other genotype dSNPs not having any strong association with the therapeutic response. Future studies, including larger sample sizes, are needed.

Keywords: trazodone; pharmacogenetics; major depressive disorder; SNP; personalized medicine

For citations:

Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Nasyrova RF. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of trazodone therapy. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:25–28. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10038

Введение

Большое депрессивное расстройство (БДР) является распространённым и инвалидизирующим состоянием, которое является причиной высоких социальных издержек, значительного ухудшения качества жизни и функционирования пациентов. По оценкам, менее 25 % пациентов с БДР получают надлежащее лечение и до 20–30 % из тех, кто получал адекватное лечение, демонстрируют остаточные симптомы и неполную ремиссию психического расстройства [1]. Антидепрессант тразодон (ТРЗ) показывает эффективность, аналогичную таковой для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИЗОС) и трициклических антидепрессантов (ТЦА), однако, благодаря мультифункциональному воздействию на серотониновые рецепторы, в последние годы препарат чаще назначают для лечения бессонницы, несмотря на малое количество нежелательных побочных реакций и высокую клиническую эффективность даже у пожилых пациентов для терапии депрессивных расстройств [2]. Тразодон обладает широким рецепторным профилем, ингибирует обратный захват серотонина и блокирует рецепторы гистамина и альфа-1-адренергические рецепторы. Уникальное свойство тразодона заключается в одновременном ингибировании рецепторов серотонина, 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}-рецепторов, что позволяет избежать выраженных проблем сексуальной дисфункции, бессонницы и тревоги, которая обычно наблюдается при лечении СИОЗС [3]. Активный метаболит тразодона, м-хлорфенилпиперазин (mCPP), действует как агонист большинства рецепторов серотонина [4]. Однако исследований, изучающих ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) генов рецепторов серотонина с терапевтическим ответом на тразодон не проводилось.

Тразодон подвергается интенсивному метаболизму в печени. Выбор исследователей системой цитохрома

P450, прежде всего CYP3A4 и CYP1A2 [5], фармакогенетических аспектов безопасности и эффективности терапии тразодоном остановился именно на генах, продукты которых участвуют в метаболизме и транспорте препарата.

Целью данного исследования является изучение и систематизация данных о фармакогенетический факторах, влияющих на эффективность и безопасность терапии тразодоном.

Материалы и методы

В ходе работы был проведён анализ русско- и англоязычной литературы, по ключевым словам, в следующий базах данных: Google Scholar, PubMed, Oxford academic, Scopus, PubChem, MedLine, Web of Science, e-LIBRARY, PharmGKB с глубиной поиска 21 год (1997–2018 гг.). Для поиска использовались следующие ключевые слова на русском языке: тразодон, ОНП, полиморфизм, фармакогенетика, персонализированная медицина; и на английском языке: trazodone, SNP, polymorphism, pharmacogenetic, personalized medicine.

Результаты

В литературе, первые попытки исследования ассоциации ОНП с эффективностью и безопасностью терапии тразодоном были предприняты в 1997 г. группой японских учёных. Однако тогда не было описано никакой связи между фенотипами CYP2D6 и уровнями тразодона или mCPP в плазме крови пациентов [6].

В единичных исследованиях, наиболее перспективными ОНП, по данным проанализированных нами публикаций, являются ОНП генов ABCB1, CYP2D6 и CYP3 (табл. 1).

Таблица 1

Результаты ассоциативных генетических исследований эффективности и безопасности терапии ТРЗ

Ген	Полиморфизм	Продукт	Результат	Ссылка
CYP3A4	CYP3A4*22	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	8
CYP3A5	CYP3A5*3	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	
ABCB1	rs1045642 (C3435T)	P-гликопротеин	T/T – более низкие концентрации и более высокий клиренс	
CYP1A2	CYP1A2 *1C –2964G> A	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	10
ABCB1	rs1045642 (C3435T)	P-гликопротеин	T/T – более высокая частота пролонгированного QTc и головокружений	8
CYP2D6	CYP2D6*6	Цитохром P450	Повышенная вероятность развития головокружения	
	CYP2D6*7		Повышенная вероятность развития головокружения	
	CYP2D6*9		Повышенная вероятность развития головокружения	
CYP3A5	CYP3A5 *3	Цитохром P450	*3/*3 – повышенный риск развития парестезии	
CYP3A4	CYP3A4*22	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	

Обсуждение результатов

P-гликопротеин (ABCB1)

P-гликопротеин или белок множественной лекарственной устойчивости 1 — продукт гена ABCB1 представляет собой АТФ-зависимый белок-транспортер из семейства ABC-переносчиков, принимающий участие в транспорте эндогенных и экзогенных субстратов из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости [7]. Среди ОНП этого гена значимым в отношении действия тразодона является полиморфизм rs1045642 (C3435T) (см. табл. 1). Было показано, что носители генотипа Т/Т полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 проявляют значительно более высокую частоту возникновения пролонгированного интервала QT на ЭКГ и возникновения головокружения при приеме тразодона, что может быть объяснено более высокой концентрацией активного метаболита в плазме крови. Ранее было описано, что у гомозигот по мажорному типу (С/С) было зарегистрировано меньше побочных эффектов при лечении другими антидепрессантами, такими как эсциталопрам или сертралин. ОНП гена ABCB1 также влияют и на фармакокинетические параметры многих лекарственных средств. Было показано, что носители генотипа Т/Т полиморфизма rs1045642 имеют более низкие концентрации и более высокий клиренс лекарственных препаратов, что было показано и для тразодона [8].

Цитохром P450 (CYP3A, CYP2D)

В нескольких исследованиях изучение полиморфизмов генов-метаболизаторов тразодона не привело к ожидаемым результатам. Ген изофермента цитохрома CYP2D6 является высокополиморфным. Было идентифицировано более 100 известных аллельных вариантов, и существуют существенные этнические различия в наблюдаемых частотах аллелей. Наиболее часто встречающиеся аллели делятся на функциональные группы следующим образом: нормальная функция (например, CYP2D6*1 и *2), снижение функции (например, CYP2D6*9, *10 и *41) и отсутствие функции (например, CYP2D6*3 — *6) [9]. Однако не было описано никакой связи между фенотипами изофермента CYP2D6 и уровнями в крови тразодона или mCPP [6]. В исследовании 2017 г. было показано, что полиморфизмы генов CYP3A4 и CYP3A5 — CYP3A4*22 и CYP3A5*3 не влияют на фармакокинетику тразодона. Однако была установлена связь между аллелями «быстрого метаболизма» гена CYP2D6 и частотой головокружения у пациентов, принимающих тразодон. У носителей полиморфизмов CYP2D6*6, *7 и *9 частота головокружений при приеме препарата была выше, чем у носителей альтернативных аллелей. Также было

установлено, что у носителей ОНП CYP3A5*3/*3 чаще регистрировалась парестезия при приеме тразодона, чем у носителей альтернативных аллелей [8].

Заключение

На сегодняшний день в научной литературе представлено крайне мало информации о фармакогенетических аспектах безопасности и эффективности тразодона. Это может быть связано с хорошей переносимостью и высокой эффективностью препарата благодаря сочетанному антагонизму серотонинергических рецепторов и ингибированию обратного захвата серотонина [11]. В открытых источниках нет информации о проведении фармакогенетических исследований действия тразодона, основанных на нахождении ОНП генов рецепторов серотонина, гистамина или альфа-адренорецепторов. Относительно изученными генами являются гены CYP2D6 и ABCB1. Основываясь на материалах исследований, можно предположить, что некоторые НПР могут быть связаны с полиморфизмами и различиями в фармакокинетических параметрах, однако авторы рекомендуют интерпретировать результаты с осторожностью, учитывая небольшой размер выборки и единичный характер исследования [8].

В частности, в одном исследовании наблюдалась связь между наличием фенотипа «быстрого» метаболизма CYP2D6 и частотой возникновения головокружения. Носительство полиморфизмов CYP2D6*6, *7 и *9 было связано с повышенной частотой головокружения при приеме тразодона [8]. Кроме того, носители генотипа Т/Т полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 показали значительно более высокую частоту пролонгированного QTc и головокружения, что может быть объяснено более высокой концентрацией активного метаболита, поскольку они показали низкие концентрации тразодона. Ранее было описано, что обычные гомозиготы (С/С) данного полиморфизма имели меньше побочных эффектов при лечении другими антидепрессантами, такими как эсциталопрам или сертралин [12].

Фармакогенетика может помочь персонализировать лечение антидепрессантами. В случае тразодона изоферменты цитохрома CYP2D6, CYP3A и *P*-гликопротеин могут участвовать в фармакокинетике как тразодона, так и его активного метаболита mCPP. Таким образом, полиморфизмы в этих генах могут объяснить изменчивость в эффективности и безопасности. Тем не менее, необходимо проведение многоцентровых исследований для подтверждения данных результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добродеева Вера Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dobro.vera@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1367-1669

SPIN-код: 3924-3369

м. н. с. отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Насырова Регина Фаритовна

ORCID ID: 0000-0003-1874-9434

SPIN-код: 3799-0099

д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Шнайдер Наталья Алексеевна

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-код: 6517-0279

д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Dobrodeeva Vera

Corresponding author

e-mail: dobro.vera@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1367-1669

SPIN-code: 3924-3369

Junior researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St-Petersburg, Russia

Nasyrova Regina

ORCID ID: 0000-0003-1874-9434

SPIN-code: 3799-0099

DM, Senior Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation

Shnayder Natalia

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-code: 6517-0279

DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation

Литература / References

1. Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM, et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. *CNS Spectrums*. 1–7.
2. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):63.
3. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, et al. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):758–764.
4. Hamik A, Peroutka SJ. 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain. *Biol Psychiatry*. 1989;25(5):569–575.
5. Jauch R, Kopitar Z, Prox A, et al. Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in man (author's transl). *Arzneimittelforschung (In German)*. 1976;26:2084–2089.
6. Mihara K, Otani K, Suzuki A, et al. Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;133(1):95–98.

7. Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(8):4028–4033.
8. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Derqui-Fernández N, et al. Pharmacogenetics of trazodone in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Pharmacogenomics*. 2017;18(16):1491–1502.
9. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;83:234–242.
10. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41(2):289–295.
11. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009; 14(10):536–46.
12. Komar AA. Silent SNPs: impact on gene function and phenotype. *Pharmacogenomics*. 2007;8(8):1075–1080.

Исследование генетических полиморфизмов системы биотрансформации тамоксифена при раке молочной железы: предварительные результаты

Савельева М. И.¹, Дудина И. А.², Захаренкова Ю. С.², Игнатова А. К.², Рыжикова К. А.³, Созаева Ж. А.³, Поддубная И. В.¹, Перфильева О. М.⁴

¹ – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² – ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

³ – НИЦ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴ – Клиника ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Резюме. Тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, препарат выбора при эндокринотерапии ER-позитивного рака молочной железы (РМЖ) у женщин в пременопаузе, а также в постклимактерическом периоде при наличии противопоказаний к приёму ингибиторов ароматазы. Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы при участии ферментов цитохрома P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19. Гены CYP являются полиморфными, поэтому среди пациентов наблюдаются различия в метаболизме тамоксифена, способствующие изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияющие на клинический ответ и эффективность терапии РМЖ. В данной статье представлены предварительные результаты генетического тестирования женщин с раком молочной железы и анализ мировой литературы о клинической значимости различных генетических вариантов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9. Кроме того, в данной статье представлены демографические особенности в распространённости наиболее значимых полиморфизмов изучаемых генов. Важно, что с привлечением генетического исследования в рутинную клиническую практику появится возможность более эффективного назначения лекарственных препаратов с учётом фармакогенетического профиля пациентов, в том числе и тамоксифена.

Ключевые слова: рак молочной железы; тамоксифен; фармакогенетика; цитохромы; полиморфизм

Для цитирования:

Савельева М.И., Дудина И.А., Захаренкова Ю.С., Игнатова А.К., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Поддубная И.В., Перфильева О.М. Исследование генетических полиморфизмов системы биотрансформации тамоксифена при раке молочной железы: предварительные результаты // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 29–34.

DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10039

Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: preliminary results

Savelyeva MI¹, Dudina IA², Zaharenkova JS², Ignatova AK², Ryzhikova KA³, Sozaeva ZA³, Poddubnaya IV¹, Perfileva OM⁴

¹ – FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² – Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ – Research Centre of FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴ – Clinic of FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Tamoxifen is the selective modulator of estrogen receptors. Nowadays, it is widely used for treatment of premenopausal women with ER(+) breast cancer likewise for postmenopausal women with treatment contraindications to aromatase inhibitors. Tamoxifen is a prodrug which is metabolized by cytochrome P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 to active metabolites. There is high variability in the CYP genes therefore differences in Tamoxifen metabolism. This article presents preliminary results of genetic testing of 120 patients with breast cancer. Patients responded to the survey questionnaire, then samples of buccal epithelium were taken for genetic analysis of CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP2C9*2,3, CYP2C19*2,3, gene mutations by use of real time PCR. In addition, this article presents demographic features in the prevalence of the most significant polymorphisms of the studied genes. We suppose that routine genetic study before tamoxifen administration would help to predict individual intolerance and increase the efficacy of treatment.

Keywords: breast cancer; tamoxifen; pharmacogenetics; cytochrome; polymorphism

For citations:

Savelyeva MI, Dudina IA, Zaharenkova JS, Ignatova AK, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Poddubnaya IV, Perfileva OM. Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: preliminary results. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:29–34. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10039

Введение

Тамоксифен — селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER) — за 30 лет использования в повседневной клинической практике зарекомендовал себя в качестве «золотого стандарта» лечения ER-позитивных опухолей молочной железы [1, 2]. Две трети пациентов с раком молочной железы (РМЖ) имеют люминальный молекулярно-генетический подтип опухоли, и, следовательно, являются кандидатами на длительную эндокринную терапию. Текущие рекомендации по лечению РМЖ и профилактике его рецидивов рекомендуют использовать тамоксифен как единственный вариант эндокринотерапии для женщин в пременопаузе, а в постменопаузе предлагают в качестве альтернативы данному препарату или как следующий этап лечения лекарственный препарат из группы ингибиторов ароматазы [3, 4]. Тамоксифен снижает риск рецидива ER-позитивного РМЖ почти на 50 %, а риск смерти — примерно на 25 % [5, 6]. Несмотря на более чем 30-летний опыт клинического использования данного препарата и большое количество научной литературы, посвящённой изучению резистентности к тамоксифену, не существует общепринятых предикторов эффективности к терапии, объясняющих различный клинический ответ и исход заболевания у женщин с аналогичными клиническими характеристиками и прогностическими факторами.

Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы различными ферментами системы цитохрома P450 в печени (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19) [7–11]. Каждый метаболит обладает специфической аффинностью к ER, что определяет его активность [12]. Считается, что 4-гидрокситамоксифен и 4-гидрокси-N-десметилтамоксифен (эндоксифен) в основном ответственны за клинические эффекты тамоксифена. Оба этих метаболита имеют приблизительно 100-кратное и более высокое сродство к ER по сравнению с тамоксифеном, но уровни эндоксифена в плазме в целом несколько выше, чем 4-гидрокситамоксифена [12]. Образование эндоксифена происходит при участии фермента CYP2D6 путём превращения неактивного первичного метаболита N-десметилтамоксифена, поэтому в последние два десятилетия активно разрабатывается идея о том, что генетический полиморфизм CYP2D6 — один из основных путей развития резистентности к терапии тамоксифеном. Но большинство крупных научных ассоциаций считают, что рутинное определение активности данного фермента не рентабельно, т. к. тамоксифен метаболизируется при участии нескольких полиморфных ферментов (CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19). Таким образом, индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена способствуют изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияют на клинический ответ и эффективность терапии РМЖ.

В данной статье представлены предварительные результаты генетического исследования пациенток РМЖ (одобренного Этическим комитетом РМАНПО), цель которого — определить степень влияния полиморфизмов генов, кодирующих ферменты CYP2D6, CYP3A, CYP2C, на клинический прогноз при гормонотерапии РМЖ тамоксифеном в адъювантном режиме. Кроме того, в данной статье представлены демографические особенности в распространённости наиболее значимых полиморфизмов изучаемых генов.

Материалы и методы

120 женщин (медиана возраста — 44 года), проживающих в Центральной части России, с люминальным А или В РМЖ I–III стадий были исследованы на наличие полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C, CYP3A: CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; материал исследования — буккальный эпителий (двукратный забор), взятый после подписания информированного согласия. Специально разработанные нами анкеты были использованы для определения факторов риска РМЖ и особенностей течения заболевания, учёта проведённого лечения и сопутствующей патологии, анализа нежелательных лекарственных реакций и оценки их связи с гормонотерапией тамоксифеном. Для построения таблиц была использована программа Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты генетического анализа подтвердили высокий полиморфизм генов системы цитохрома P450. Рисунок 1 демонстрирует частоту встречаемости дикого типа генов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, а также их полиморфных вариантов: CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3.

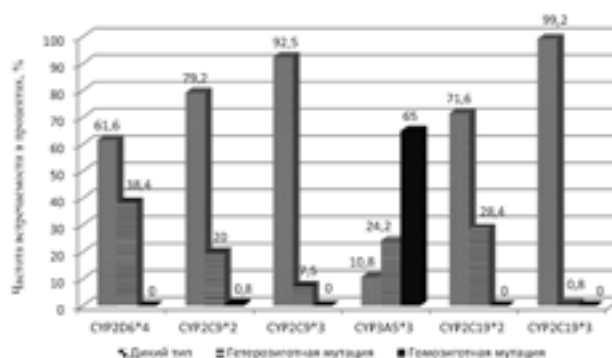


Рис. 1. Распространённость генотипов и фенотипов исследуемой выборке (n = 120)

Далее, опираясь на данные мировой литературы, мы приводим описание роли различных полиморфизмов в контексте метаболизма тамоксифена, а также представляем распространённость каждого полиморфного варианта в различных этнических группах.

CYP2D6

Продукт данного гена участвует в метаболизме четверти всех лекарственных препаратов и является основным ферментом, отвечающим за превращение тамоксифена в его наиболее активный метаболит — эноксифен [13]. CYP2D6*1 является аллелем дикого типа и не влияет на количество активных метаболитов, поэтому носителей данного варианта называют экстенсивными метаболизаторами. Напротив, аллельный вариант CYP2D6*4 rs 3892097 G1846A связан с образованием нефункционирующего фермента, поэтому эноксифен и другие активные метаболиты тамоксифена синтезируются в недостаточном количестве или полностью отсутствуют. При наличии 2 описываемых аллелей (гомозиготная мутация) носитель является медленным метаболизатором, а при наличии 1 мутантной аллели CYP2D6*4 (гетерозиготная мутация) — промежуточным метаболизатором [14–16].

В таблице 1 представлено распределение аллельных вариантов генов в исследуемой популяции. Примечательно, что не было выявлено ни одного медленного метаболизатора, хотя, по данным мировой литературы, на их долю в европеоидной расе приходится 6–10 %. По тем же данным, 40 % населения являются экстенсивными метаболизаторами, а более 50 % — промежуточными, что не коррелирует с полученными нами данными (исследуемые женщины — жительницы Центральной части России) [13–16].

Не существует единого мнения о степени влияния генотипа CYP2D6 на концентрацию метаболитов тамоксифена и клинический исход пациентов, но большинство современных исследователей считают, что концентрации эноксифена в плазме связана с генотипом CYP2D6. Если для медленных метаболизаторов статистически значимая связь доказана в большинстве клинических исследований, то роль промежуточных метаболизаторов окончательно не определена [17–19].

Таблица 1

Результаты генетического тестирования
CYP2D6*4 (G1846A), $n = 120$

Аллельные варианты	Фенотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2D6*1/1 (GG)	Быстрые метаболизаторы	74	61,6
CYP2D6*1/4 (GA)	Промежуточные метаболизаторы	46	38,4
CYP2D6*4/4 (AA)	Медленные метаболизаторы	0	0

CYP2C9

Фермент CYP2C9 способствует образованию первичных метаболитов тамоксифена — N-диметилтамоксифена и 4-гидрокситамоксифена. Метаболическая активность CYP2C9 может быть нормальной (*1) или сниженной (*2, *3) [20].

По данным мировой литературы, частота встречаемости аллели CYP2C9*2 составляет от 0–0,1 (Япония, Китай, Корея) до 15–18,7 % (Франция, Хорватия, Россия), а CYP2C9*3 — от 0–1,8 % (коренные народы Северной Америки, Япония, Корея) до 14,1–16,2 % (Россия, Испания). В данном исследовании частота встречаемости аллельного варианта CYP2C9*2 в популяции Центрального региона России оказалась выше (табл. 2), чем в предыдущем исследовании (русские — 18,7 %) и, напротив, распространённость аллельного варианта CYP2C9*3 (табл. 3) оказалась ниже (русские — 14,1 %). Примечательно, что у 1 женщины был обнаружен как аллельный вариант CYP2C9*2, так и CYP2C9*3 [21].

Таблица 2

Результаты генетического тестирования
CYP2C9*2 (C430T), $n = 120$

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C9*1/1 (GG)	Дикий тип	95	79,2
CYP2C9*1/2 (GA)	Гетерозиготная мутация	24	20
CYP2C9*2/2 (AA)	Гомозиготная мутация	1	0,8

Таблица 3

Результаты генетического тестирования
CYP2C9*3 (A1075C), $n = 120$

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C9*1/1 (AA)	Дикий тип	111	92,5
CYP2C9*1/3 (A/C)	Гетерозиготная мутация	9	7,5
CYP2C9*3/3 (CC)	Гомозиготная мутация	0	0

Изучив мировую литературу о роли аллельных вариантов гена CYP2C9, не было обнаружено существенной разницы в средних концентрациях тамоксифена в плазме или его метаболитов между пациентами, имеющих два аллеля дикого типа или носителями гетерозиготных и/или гомозиготных вариантов аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Напротив, в некоторых исследованиях было обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов тамоксифена — 4-ОН-тамоксифена ($p = 0,0006$) и эноксифена ($p = 0,0024$) — у носителей

аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3 по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена [22–26]. Также предполагается, что люди с одновременным присутствием аллельных вариантов гена CYP2C9*2 и CYP2C9*3 имеют самую низкую ферментативную активность фермента CYP2C9 [21].

CYP3A5

Фермент CYP3A5 также участвует в печёночном и внепечёночном метаболизме тамоксифена. Экспрессия CYP3A5 является высокополиморфной и имеет 25 аллельных вариантов, наиболее распространённый из которых вариант CYP3A5*3 [27].

По данным мировой литературы, частота аллельного варианта CYP3A5*3 широко варьирует среди населения: афроамериканцы — 33 %, японцы — 85 %, китайцы — 65 %, мексиканцы — 75 %, азиаты (кроме японцев и китайцев) — 67 %. В данном исследовании частота встречаемости аллельного варианта CYP3A5*3 по сумме гетеро- и гомозиготных мутаций практически достигла 90 % (табл. 4), причём гомозиготная мутация встречалась значительно чаще, чем гетерозиготная [27].

Таблица 4

Результаты генетического тестирования
CYP3A5*3 (A6986G), $n = 120$

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP3A5 1/1 (AA)	Дикий тип	12	10,8
CYP3A5 1/3 (AG)	Гетерозиготная мутация	29	24,2
CYP3A5 3/3 (GG)	Гомозиготная мутация	78	65

Вопрос о роли аллеля CYP3A5*3 в развитии лекарственной резистентности к терапии тамоксифеном окончательно не решён. По некоторым данным, при наличии аллеля CYP3A5*3 активность ферментов снижена [28]. В другом исследовании обнаружено, что при наличии CYP3A5*3 не наблюдается снижения концентрации активных метаболитов тамоксифена в крови по сравнению с носителями только дикого типа CYP3A5 [29–33].

CYP2C19

Фермент CYP2C19 также активно участвует в метаболизме тамоксифена. На сегодняшний день известно о 35 полиморфизмах данного гена, из которых CYP2C19*2 и CYP2C19*3 — наиболее фармакокинетически значимые варианты.

Данных о распространённости CYP2C19*2 и CYP2C19*3 в различных этнических группах недостаточно. Известно, что CYP2C19*2 встречается с большей частотой среди населения Индии (33,1 %), чем среди африканцев (16 %), европейцев (13,3 %) и азиатов (28,4 %). Аллель CYP2C19*3 у народов Индии

встречается в 1,9 % [34]. Результаты данного исследования демонстрируют, что аллель CYP2C19*2 у населения Центрального региона России (табл. 5) встречается чаще (на уровне азиатов), чем у европейцев. При этом частота встречаемости аллеля CYP2C19*3 составляет лишь 0,8 % (табл. 6).

Таблица 5

Результаты генетического тестирования
CYP2C19*2 (681G > A), $n = 120$

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C19*1/1 (GG)	Дикий тип	86	71,6
CYP2C19*1/2 (GA)	Гетерозиготная мутация	34	28,4
CYP2C19*2/2 (AA)	Гомозиготная мутация	0	0

Таблица 6

Результаты генетического тестирования
по CYP2C19*3 (636G > A), $n = 120$

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C19*1/1 (GG)	Дикий тип	119	99,2
CYP2C19*1/3 (GA)	Гетерозиготная мутация	1	0,8
CYP2C19*3/3 (AA)	Гомозиготная мутация	0	0

Последние исследования сообщают об отсутствии связи между CYP2C19*2/CYP2C19*3 и фармакокинетикой тамоксифена [35].

Заключение

Существует большое количество полиморфных вариантов генов системы цитохрома P450, распространённость которых в многочисленных этнических группах имеет определенные различия. В данной статье проведено сравнение частоты встречаемости аллельных вариантов CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3 у населения Центрального региона России и жителей других стран. Исследуемая группа включала пациенток с люминальным РМЖ, проходящих гормональную терапию тамоксифеном, поэтому важно было оценить частоту фармакокинетически значимых мутаций системы цитохрома P450, влияющих на метаболизм данного лекарственного препарата. Генетический полиморфизм CYP2D6*4 — единственный полиморфизм, значимость которого определена в клинических рекомендациях некоторых организаций. Вероятно, изолированное определение клинической роли полиморфизмов других ферментов CYP450 не оправдано, но необходимо изучить значимость комплексной оценки ферментов CYP, участвующих в метаболизме тамоксифена.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савельева Марина Ивановна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-2373-2250
SPIN-код: 2434-6458

д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, профессор кафедры патологии человека ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Savelyeva Marina

Corresponding author

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-2373-2250
SPIN-code: 2434-6458;

MD, PhD, Professor of the Clinical Pharmacology and Therapy Department, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Дудина Ирина Александровна

ORCID ID: 0000-0001-6410-7120
SPIN-код: 6732-4992

студентка 6 курса факультета «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Dudina Irina

ORCID ID: 0000-0001-6410-7120
SPIN-code: 6732-4992

MD student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Захаренкова Юлия Сергеевна

ORCID ID: 0000-0001-6680-9847
SPIN-код: 7754-0526

студентка 6 курса факультета «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Zakharenkova Julia

ORCID ID: 0000-0001-6680-9847
SPIN-code: 7754-0526

MD student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Игнатова Анна Константиновна

ORCID ID: 0000-0002-2968-4499
SPIN-код: 5837-6124

студентка 6 курса факультета «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Ignatova Julia

ORCID ID: 0000-0002-2968-4499
SPIN-code: 5837-6124

MD student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Рыжикова Кристина Анатольевна

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

н. с. 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

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

Поддубная Ирина Владимировна

ORCID ID: 0000-0002-0995-1801
SPIN-код: 1146-9889

д. м. н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Poddubnaya Irina

ORCID ID: 0000-0002-0995-1801
SPIN-code: 1146-9889

MD, PhD, Academician of Russian Academy of Science, Professor, Head of Oncology Department of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Перфильева Оксана Михайловна

к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Oksana M. Perfilova

MD, PhD, Deputy of Chief Medical Officer for the Medical Unit of the Clinic of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

1. Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur. J. Cancer.* 2008;44(1):30–38. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.11.002
2. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(22):1609–1618. DOI: 10.1056/NEJM199811263392207
3. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ. American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(23):3784–3796. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3756.

4. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009;20(8):1319–1329. DOI: 10.1093/annonc/mdp322
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Davies C, Godwin J, Gray J, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771–784. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8. Epub 2011 Jul 28.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence

and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0

7. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. —Москва; 2014. [Obshcherossiiskii soiu obshchestvennykh obiedinenii Assotsiatsiia onkologov Rossii Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Moscow; 2014. (In Russ).]

8. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001 Apr;27(4):383–391. DOI: 10.1038/86882

9. Lee SJ, Usmani KA, Chanas B, Ghanayem B, Xi T, Hodgson E, Mohrenweiser HW, Goldstein JA. Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics*. 2003;13:461–472. DOI: 10.1097/01.fpc.0000054117.14659.ac

10. Thompson EE, Kuttub-Boulos H, Witonsky D, Yang L, Roe BA, Di Rienzo A. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet*. 2004;75:1059–1069. DOI: 10.1086/426406

11. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(1):9–54. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22123129

12. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(1):30–39. DOI: 10.1093/jnci/dji005.nco J.G.

13. Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res*. 2010;16(17):4468–77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0478. Epub 2010 Jun 1.

14. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;116(3):496–526. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004

15. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The pharmacogenomics journal*. 2005;5(1):6–13. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500285

16. Irvin WJR, Walko CM, Weck KE, Ibrahim JG, Chiu WK, Dees EC, Moore SG, Olajide OA, Graham ML, Canale ST, Raab RE, Corso SW, Peppercom JM, Anderson SM, Friedman KJ, Ogburn ET, Desta Z, Flockhart DA, McLeod HL, Evans JP, Carey LA. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3232–3239. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4427

17. Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Varhaug JE, Kisanga ER, Mellgren G, Steen VM, Lien EA. Effects of CYP2D6 and SLT1A1 genotypes including SLT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol*. 2008;19(1):56–61. DOI: 10.1093/annonc/mdm434

18. Goetz M., Suman VJ, Hoskin TL, Hoskin TL, Gnani M, Filipits M, Safgren SL, Kuffel M, Jakesz R, Rudas M, Greil R, Dietze O, Lang A, Offner F, Reynolds CA, Weinshilboum RM, Ames MM, Ingle JN. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res*. 2013;19(2):500–507. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153

19. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, Fritz P, Simon W, Suman VJ, Ames MM, Safgren SL, Kuffel MJ, Ulmer HU, Bolander J, Strick R, Beckmann MW, Koelbl H, Weinshilboum RM, Ingle JN, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429–1436. DOI: 10.1001/jama.2009.1420

20. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype,

antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:30–39. DOI: 10.1093/jnci/dji005.

21. Buzoianu AD, Trifa AP, Muresanu DF, Crisan S. Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 1639 G>A polymorphisms in a population from South Eastern Europe. *J Cell Mol Med*. 2012; 16 (12): 2919–2924.

22. Teft WA, Gong IY, Dingle B, Potvin K, Younus J, Vandenberg TA, Brackstone M, Perera FE, Choi YH, Zou G, Legan RM, Tirona RG, Kim RB. CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:95–105. DOI: 10.1007/s10549-013-2511-4.

23. Saladores P, Mürdter T, Eccles D, Chowbay B, Zgheib NK, Winter S, Ganchev B, Eccles B, Gerty S, Tfayli A, Lim JS, Yap YS, Ng RC, Wong NS, Dent R, Habbal MZ, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Schroth W, Schwab M, Brauch H. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J*. 2014;1:84–94.

24. Mwinyi J, Vokinger K, Jetter A, Breitenstein U, Hiller C, Kullak-Ublick GA, Trojan A. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:1181–1188. DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5.

25. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, Simon W, Eichelbaum M, Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007;25:5187–5193. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705.

26. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, Sparano JA, Hunsberger S, Enos RA, Gelber RD, Zujewski JA. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25:2127–2132. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3523.

27. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Jul; 22(7): 555–558. DOI: [10.1097/FPC.0b013e328351d47f]

28. de Vries Schultink AH, Zwart W, Linn SC, Beijnen JH, Huitema AD. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(8):797–810. DOI: 10.1007/s40262-015-0273-3

29. Tucker AN, Tkaczuk KA, Lewis LM, Tomic D, Lim CK, Flaws JA. Polymorphisms in cytochrome P4503A5 (CYP3A5) may be associated with race and tumor characteristics, but not metabolism and side effects of tamoxifen in breast cancer patients. *Cancer Lett*. 2005;217(1):61–72. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.08.027

30. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(1):30–39. DOI: 10.1093/jnci/dji005

31. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA, Ingle JN. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9312–9318. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266

32. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, Simon W, Eichelbaum M, Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5187–5193. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705

33. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27:383–391. DOI: 10.1038/86882

34. Dehbozorgi M, Kamalidehghan B, Hosseini I, Dehghanfarid Z, Sangtarash MH, Firooz M et al. Prevalence of the CYP2C19*2 (681 G>A), *3 (636 G>A) and *17 (–806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities *Mol Med Rep*. 2018 Mar; 17(3): 4195–4202. DOI: 10.3892/mmr.2018.8377

35. Damkier P, Kjærsgaard A, Barker KA, Cronin-Fenton D, Crawford A, Hellberg Y et al. CYP2C19*2 and CYP2C19*17 variants and effect of tamoxifen on breast cancer recurrence: Analysis of the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium dataset. *Sci Rep*. 2017 Aug 10;7(1):7727. DOI: 10.1038/s41598-017-08091-x.

Распространённость полиморфизмов гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, среди якутских и русских пациентов с туберкулёзом

Суворова О. А.^{1,2}, Кравченко А. Ф.³, Валь Н. С.³, Краснова Н. М.⁴, Чертовских Я. В.⁵,

Рудых З. А.⁵, Алексеева Е. А.⁵, Васильева О. Л.⁵, Евдокимова Н. Е.³, Иващенко Д. В.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

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

³ – ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

⁴ – ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск

⁵ – Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск

Резюме. Для выявления пациентов с риском неэффективности или нежелательных реакций на стандартные дозы противотуберкулёзных препаратов было предложено использование фармакогенетические исследования генов ферментов, метаболизирующих данные лекарственные средства. Так как частота генотипов варьируется в зависимости от этнической принадлежности пациентов, необходимо проведение исследований среди различных этнических групп. Целью данного исследования было выявить типы и распространённость полиморфизмов и фенотипов изониазид-метаболизирующего фермента NAT2 среди якутов, болеющих туберкулёзом, а также провести сравнительный анализ с русскими пациентами. Всего было прогенотипировано 158 пациентов: 50 были якутами, 41 – русскими, проживающими на территории Якутии, 67 – русскими, проживающими на территории Московской области. Было идентифицировано 6 полиморфизмов NAT2 (*5, *6, *7, *11, *12, *13). Обнаружены значимые отличия в распространённости NAT2*5, *11, *12 между якутами и русскими, встречаемость данных полиморфных вариантов выше среди русских пациентов. Частота встречаемости быстрого фенотипа среди якутов значимо выше таковой среди русских. Полученные данные могут внести вклад в улучшение эффективности противотуберкулёзной терапии у пациентов из Якутии, основанной на фармакогенетических исследованиях.

Ключевые слова: туберкулёз; изониазид; фармакогенетика; NAT2; якуты; русские

Для цитирования:

Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Краснова Н.М., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Алексеева Е.А., Васильева О.Л., Евдокимова Н.Е., Иващенко Д.В., Сычёв Д.А. Распространённость полиморфизмов гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, среди якутских и русских пациентов с туберкулёзом // *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 35–40. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10040

Prevalence of NAT2 polymorphisms and phenotypes associated with the rate of isoniazid biotransformation among Yakutian and Russian tuberculosis patients

Suvorova OA^{1,2}, Kravchenko AF³, Val NS³, Krasnova NM⁴, Chertovskikh IaV⁵, Rudykh ZA⁵, Alekseeva EA⁵, Vasileva OL⁵, Evdokimova NE³, Ivashchenko DV¹, Sychev DA¹

¹ – FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

² – FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

³ – SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of Phthisiology», Yakutsk

⁴ – North-Eastern Federal University

⁵ – Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Abstract. To assess the risk of insufficient response or adverse reactions to standard doses of anti-TB drugs, it was proposed to use pharmacogenetic testing of genes of enzymes that metabolize these drugs. Since the frequency of genotypes varies depending on patients' ethnicity, it is necessary to conduct studies among ethnic groups. The aim of this study was to identify the types of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms and phenotypes and their prevalence among Yakutian tuberculosis patients, as well as to conduct a comparative analysis with Russian patients. In total 158 patients were examined using real-time PCR: 50 – Yakutians, 41 – Russians (Yakutia), 67 – Russians (Moscow region). Six NAT2 polymorphisms were identified (*5, *6, *7, *11, *12, *13). Significant differences in the distribution of NAT2*5, *11, *12 between Yakutians and Russians were found: these polymorphisms prevail among Russian patients. The frequency of rapid phenotype among Yakutians is higher compared to Russians. The data obtained can contribute to the improvement of the anti-tuberculosis therapy effectiveness in Yakutian patients.

Keywords: tuberculosis; isoniazid; pharmacogenetics; NAT2; yakutians; russians

For citations:

Suvorova OA, Kravchenko AF, Val NS, Krasnova NM, Chertovskikh YaV, Rudykh ZA, Alekseeva EA, Vasileva OL, Evdokimova NE, Ivashchenko DV, Sychev DA. Prevalence of NAT2 polymorphisms and phenotypes associated with the rate of isoniazid biotransformation among Yakutian and Russian tuberculosis patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:35–40. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10040

Введение

Туберкулёз (ТБ) занимает 2-ое место по причинам смертности среди инфекционных заболеваний [1]. Стандартная терапия ТБ включает следующие препараты: изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид. При лечении новых случаев заболевания ТБ лёгких ВОЗ рекомендует назначать 6-месячный режим лечения, который состоит из 2-месячного курса всех 4 препаратов первого ряда и 4-месячного курса изониазида и рифампицина [2]. Таким образом, изониазид является одним из наиболее распространённых и эффективных противотуберкулёзных препаратов. Однако он обладает выраженными побочными эффектами, одним из которых является изониазид-индуцированное поражение печени (ИИПП) [3].

В метаболизме данного препарата в организме человека принимает участие N-ацетилтрансфераза 2 типа (NAT2). ИИПП считается идиосинক্রазированной, в основе которой лежит воздействие высокоактивных метаболитов изониазида на печень пациента. К таким метаболитам относят гидразин и ацетилгидразин [4]. В зависимости от генетически детерминированной скорости ацетилирования NAT2 выделяют пациентов (ацетиляторов) с быстрым, промежуточным и медленным типом метаболизма. В нескольких мета-анализах и систематическом обзоре была подтверждена взаимосвязь между медленным фенотипом гена NAT2 и развитием ИИПП [5–9]. Быстрый фенотип ассоциирован со сниженной эффективностью стандартной схемы противотуберкулёзного лечения изониазидом [10, 11]. С помощью определения скорости ацетилирования фермента NAT2 можно оценить риск развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) у пациентов. На основании фармакогенетических исследований *Kinzig-Schippers M, et al.* (2005), *Hasunuma T, et al.* (2007), *Azuma J, et al.* (2013) были установлены наиболее подходящие дозировки изониазида в зависимости от фенотипа NAT2: для медленных, быстрых и промежуточных ацетиляторов составили 2,5; 7,5; и 5 мг/кг соответственно [12–14].

Наибольшее клиническое значение для выбора дозы изониазида при лечении туберкулёза имеют следующие полиморфизмы NAT2: *4, *5, *6, *7, *12, *13, *14 (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA18/clinicalAnnotation/982030222>). Пациенты с аллелями *4, *12 и *13 ассоциированы с повышенной скоростью метаболизма изониазида [15]. Пациенты с аллелями *5, *6, *7, *14 имеют риск пониженного метаболизма [15, 16].

Фармакогенетические исследования ассоциации полиморфизмов NAT2 с параметрами безопасности терапии, а также их распространённость среди различных этнических групп необходимы для подбора наиболее эффективного и безопасного курса лечения туберкулёза.

Актуальность изучения вопроса лечения ТБ основана на его высокой распространённости среди

населения Российской Федерации (РФ): показатель распространённости ТБ в РФ за 2018 г. — 101,6 на 100 000 населения [1]. ТБ остаётся одним из наиболее распространённых инфекционных заболеваний в Дальневосточном районе, в том числе в Республике Саха (Якутия) в России. В настоящее время выявляется положительная тенденция в распространённости ТБ в данном регионе. Так, в 2017 году заболеваемость ТБ в Якутии составила 58,1 на 100 000 населения, что на 1,7 % ниже, чем в 2016 г. Смертность от туберкулёза в республике составляет 5,6 на 100 000 населения, что в 1,1 раза ниже, чем по России и в 2,2 раза ниже, чем по Дальневосточному федеральному округу [17].

Исследования распространённости генотипов и фенотипов NAT2 в этнически разнообразных популяциях имеют важное значение для разработки более эффективных подходов к лечению. Так, частота встречаемости быстрых и медленных ацетиляторов различается в африканских популяциях даже среди представителей одних географических регионов [18, 19]. Согласно последним данным, быстрый фенотип NAT2 более распространён среди азиатов и американцев, а медленный — среди русских и французов [20]. Однако население Российской Федерации состоит из множества этносов, что делает необходимым проведение фармакогенетических исследований по выявлению пациентов из групп риска для дальнейшего улучшения качества их лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 158 пациентов с установленным диагнозом «туберкулёз органов дыхания». Среди включённых пациентов 50 относились к этническим якутам (Я), 41 — к русским, проживающим на территории Республики Саха (Якутия) (РЯ) и 67 — к русским, проживающим на территории московского региона (группа сравнения) (РМ). Этническая принадлежность определялась способом самоидентификации, который сопоставим с микросателлитным анализом [21]. Из всех пациентов 91 являлись мужчинами, 67 — женщинами. Средний возраст пациентов: $42,64 \pm 14,63$ лет. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Было проведено секвенирование участка гена NAT2 методом Сэнгера с дидезоксинуклеозидтрифосфатами (ddNTP) в несколько этапов: 1) изучаемый фрагмент молекулы ДНК гибридизовался с праймером; 2) затем происходил ферментативный синтез молекулы; 3) на следующей стадии материал подвергался электрофорезу; 4) полученные результаты анализировались на радиоавтографе.

Хроматограммы секвенирования были оценены визуально, проанализированы с применением программного обеспечения FinchTV 1.4 и сравнены с референсной последовательностью NAT2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000015.2) для опре-

деления индивидуальных SNP. Для секвенирования выбрано 6 наиболее значимых полиморфных вариантов: rs1041983 (282C>T), rs1801280 (341T>C), rs1799929 (481C>T), rs1799930 (590G>A), rs1208 (803A>G) и rs1799931 (857G>A) (табл. 1).

Таблица 1

Соответствие мутаций и фенотипов полиморфизмов NAT2

Аллель	Мутация	Фенотип
NAT2*5	T341C	Медленный
NAT2*6	G590A	Медленный
NAT2*7	G857A	Медленный
NAT2*11	C481T	Быстрый
NAT2*12	A803G	Быстрый
NAT2*13	C282T	Быстрый

С помощью онлайн калькулятора NATpred, который рассчитывает скорость работы ацетилятора с учётом шести полиморфизмов гена, была рассчитана генетически детерминированная скорость метаболизма для каждого пациента (<http://nat2pred.rit.albany.edu/help.html#batch>).

Результаты

Частоты аллелей среди русских, проживающих в Якутии, полиморфизмов NAT2*5 (T341C), NAT2*12 (A803G), NAT2*11 (C481T), а также среди русских, проживающих в московской области, полиморфизмов NAT2*5(T341C) и NAT2*7(G857A) не соответствовали равновесию Харди-Вайнберга.

При анализе последовательностей NAT2 у пациентов, больных туберкулёзом, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), было выявлено 6 полиморфных вариантов NAT2: 3 медленных (NAT2*5(T341C), NAT2*6(G590A), NAT2*7(G857A)) и 3 быстрых (NAT2*11(C481T), NAT2*12(A803G), NAT2*13(C282T)). Статистически значимые различия были выявлены в распространённости следующих полиморфизмов NAT2: NAT2*5, NAT2*11, NAT2*12, которые чаще встречаются у русских (табл. 2).

Из всех пациентов, проанализированных по фенотипу NAT2, 19 (12) являлись быстрыми ацетиляторами, 66 (41,8) были промежуточными и 73 (46,2) медленными.

Проведённое попарное сравнение типов ацетилирования NAT2 между тремя исследуемыми группами установило, что «быстрые» ацетиляторы значимо чаще встречаются среди якутов по сравнению с русскими, в то время как «медленный» тип метаболизма продемонстрировал обратную тенденцию.

Наглядно частоты разных типов ацетилирования представлены на рис. 1.

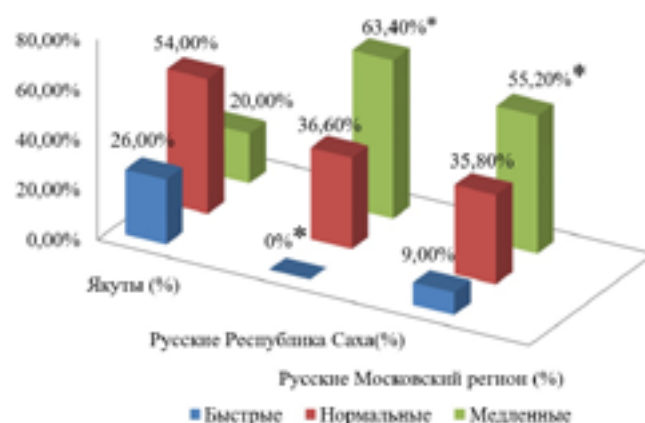


Рис. 1. Распространённость фенотипов NAT2 среди якутов и русских, проживающих в Республике Саха (Якутия) и в московской области

Примечание: * – значимые отличия по сравнению с Якутами, $p < 0,01$

Обсуждение

Согласно этническим исследованиям, полиморфизм NAT2*5 наиболее распространён среди европейцев (от 35 до 55 [22–24]) и среди представителей Западной Азии (до 40 [24]), а NAT2*7 – среди представителей Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии (до 20 среди азиатов и до 5 среди европейцев) [22–24]. По данным Gra O, et al. (2010), частота

Таблица 2

Распространённость полиморфизмов NAT2 среди якутов и русских, проживающих в Республике Саха (Якутия) и в Московской области

Полиморфизмы	Якуты		Русские из Республики Саха (Якутия)		Русские из Московского региона		p
	n	%	n	%	n	%	
NAT2*5	16	32,00	33	80,50*	41	61,20*	0,0001
NAT2*6	20	40,00	20	48,80	35	52,20	0,415
NAT2*7	8	16,00	4	9,80	4	6,00	0,205
NAT2*11	17	34,00	32	78,00*	38	56,70	0,0001
NAT2*12	17	34,00	34	82,90*	39	58,20*,#	0,0001
NAT2*13	26	52,00	24	58,50	39	58,20	0,756

Примечания: * – значимые отличия по сравнению с Якутами, $p < 0,01$; # – значимые отличия по сравнению с Русскими из Республики Саха, $p < 0,01$.

встречаемости NAT2*5 среди русских варьируется от 38 до 45 [25]. NAT2*6 имеет примерно одинаковую распространённость во всем мире (10–35) [22, 23]. Полиморфизмы NAT2*12 и NAT2*13 наиболее часто встречаются среди африканцев и редко — среди европейцев и азиатов (до 20 и 12 для первых; до 4 и 2 для вторых) [22, 23]. В исследовании *Gra O, et al.* (2010) частота NAT2*12 среди русских достигала 0,1 [25].

По результатам нашего исследования наиболее распространёнными полиморфизмами среди РЯ являлись NAT2*5, NAT2*11, NAT2*12 (80,5; 78; 82,9). Среди РМ преобладали полиморфизмы NAT2*5, NAT2*12, NAT2*13 (61,2; 58,2; 58,2). Наименее встречаемым полиморфизмом среди РЯ и РМ являлся NAT2*7 (9,8 и 6 соответственно). Полученные данные по распространённости NAT2*5 и NAT2*7 у русских в целом сопоставимы с вышеописанными исследованиями среди европейцев. Возможными объяснениями несоответствия распространённости NAT2*11, NAT2*12 и NAT2*13 с проведёнными ранее исследованиями, в которых данные полиморфизмы чаще встречаются среди африканцев по сравнению с европеоидами, могут быть региональные особенности.

Наиболее часто встречаемыми полиморфизмами среди якутов являлись NAT2*6, NAT2*13 (40 и 52 соответственно). Приведённая распространённость NAT2*13 не соответствует данным исследований по распределению полиморфизмов NAT2 ни среди азиатов, в том числе в северной и восточной Азии, ни среди европейцев. Необходимо отметить, что разнообразие в распределении различных полиморфизмов NAT2 среди азиатов значительно выше такового среди европейцев [22]. В связи с полученными данными и высокой вариабельностью распространения полиморфизмов NAT2 среди азиатов необходимо проведение дальнейших исследований в различных этнических группах в многонациональных популяциях для создания наиболее полной картины случаев ТБ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивашенко Дмитрий Владимирович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: dvi1991@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

к. м. н. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;
н. с. отдела персонализированной медицины НИИ МПМ;
Доцент кафедры детской психиатрии и психотерапии

Суворова Ольга Александровна
ORCID ID: 0000-0001-9661-7213
студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Кравченко Александр Федорович
ORCID ID: 0000-0002-9210-3407
д. м. н., директор, ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

В среднем, до 59 европейцев относятся к медленным ацетиляторам NAT2 [22]. Распространённость медленного фенотипа NAT2 среди азиатов варьируется: наиболее часто встречается в Северной, Западной и Южной Азии; значительно реже в Северно-Восточной (в среднем 18); в Центральной Азии распространённость медленных ацетиляторов сильно варьирует среди населения от 34 до 59 [22].

По результатам нашего исследования выявлено преобладание медленного фенотипа у русских из Якутии и Московской области (63,4 и 55,2 соответственно), что согласуется с вышеописанными данными среди европейцев. Среди якутов преобладали пациенты с промежуточным фенотипом NAT2 (54) и значимо чаще встречались быстрые ацетиляторы (26) по сравнению с русскими пациентами, что согласуется с проведёнными ранее сравнительными исследованиями азиатов и европеоидов.

Заключение

Была выявлена большая распространённость «быстрых» ацетиляторов NAT2 среди якутов по сравнению с русскими, что может являться фактором риска недостаточного ответа на терапию стандартной дозой изониазида. Необходимо иметь в виду данные генетические особенности пациентов при подборе терапии и оценки её эффективности в динамике.

Было обнаружено, что распределение полиморфизмов NAT2 среди якутов не соответствует таковому ни среди азиатов, ни среди европейцев: широкая представленность полиморфизма NAT2*13 (традиционно более распространённого среди африканского населения), а также низкая распространённость NAT2*7 (часто встречаемого среди азиатов) означает, что нельзя экстраполировать данные распределения NAT2 среди азиатов на якутов. Необходимо расширить выборку для более точного анализа результатов.

Ivashchenko Dmitriy
Corresponding author
e-mail: dvi1991@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2295-7167
PhD; Research Officer Department of Personalized medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia; Associate Professor, department of child psychiatry and psychotherapy

Suvorova Olga
ORCID ID: 0000-0001-9661-7213
Student of General Medicine of FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Kravchenko Alexander
ORCID ID: 0000-0002-2659-7998
PhD, director, SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of Phthisiology», Yakutsk

Валь Наталия Семеновна

ORCID ID: 0000-0003-2910-1895

к. м. н., ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

Val Natalia

ORCID ID: 0000-0003-2910-1895

PhD, SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of Phthisiology», Yakutsk

Краснова Наталия Михайловна

ORCID ID: 0000-0002-4811-7801

к. м. н., ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

Krasnova Natalia

ORCID ID: 0000-0002-4811-7801

PhD, North-Eastern Federal University

Чертовских Яна Валерьевна

ORCID ID: 0000-0003-0941-8633

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

Chertovskikh Yana

ORCID ID: 0000-0003-0941-8633

doctor, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Рудых Зоя Александровна

ORCID ID: 0000-0001-8212-0150

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

Rudykh Zoya

ORCID ID: 0000-0001-8212-0150

doctor, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Алексеева Елизавета Александровна

ORCID ID: 0000-0001-6116-5720

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

Alekseeva Elizaveta

ORCID ID: 0000-0001-6116-5720

biologist, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Васильева Ольга Лукична

ORCID ID: 0000-0001-9726-5715

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

Vasilieva Olga

ORCID ID: 0000-0001-9726-5715

doctor, Centre of personalized medicine, SBI RS (Ya) «Republican hospital № 3», Yakutsk

Евдокимова Надежда Евстафьевна

ORCID ID: 0000-0002-0187-280X

врач, ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск

Evdokimova Nadezhda

ORCID ID: 0000-0002-0187-280X

doctor, SBI RS (Ya) «Scientific and Practical Centre of Phthisiology», Yakutsk

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

Литература / References

- Global tuberculosis report 2018. Geneva: *World Health Organization*; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Treatment of tuberculosis. World Heal. Organ. 2010.
- Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics*. 2014;15:601–607. DOI: 10.2217/pgs.14.38
- Wang P, Pradhan K, Zhong X, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm. Sin. B*. 2016;6(5):384–392.
- Cai Y, Yi JY, Zhou CH, Shen XZ. Pharmacogenetic Study of Drug-Metabolising Enzyme Polymorphisms on the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):1–8.
- Zhang M, et al. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2018;84(12):2747–2760.
- Mahto H, et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci. Rep*. 2018;39(1): BSR20180845.
- Wang PY, Xie SY, Hao Q, et al. Jiang. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2012;16(5):589–595.
- Shi J, Xie M, Wang J, et al. Susceptibility of N-acetyltransferase 2 slow acetylators to antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16:2083–2097.
- Donald PR, et al. The Influence of Human N-Acetyltransferase Genotype on the Early Bactericidal Activity of Isoniazid. *Clin. Infect. Dis. Published by Oxford Univ. Press*. 2004;39(10): 1425–1430.
- Weiner M, et al. Low Isoniazid Concentrations and Outcome of Tuberculosis Treatment with Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003;167:1341–1347.
- Kinzig-schippers M, et al. Should We Use N-Acetyltransferase Type 2 Genotyping To Personalize Isoniazid Doses? *Society*. 2005;49(5):1733–1738.
- Hasunuma T, Azuma J, Ohno M, et al. Dose-escalation study of isoniazid in healthy volunteers with the rapid acetylase genotype of arylamine N-acetyltransferase 2. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2007;63(10):927–933.
- Azuma J, Ohno M, Kubota R. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month

four-drug standard treatment of tuberculosis : A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Pharmacogenetics*. 2013; 1091–1101.

15. Zhu R, et al. The Pharmacogenetics of NAT2 Enzyme Maturation in Perinatally HIV Exposed Infants Receiving Isoniazid. *J Clin Pharmacol*. 2009;6(11):1249–1254.

16. Jagodziński J, et al. Correlation of N-Acetyltransferase 2 Genotype with Isoniazid Acetylation in Polish Tuberculosis Patients. *Biomed Res. Int*. 2013;2013(Figure 1):1–5.

17. Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия) ГБУ «Республиканский детский туберкулезный санаторий имени Т.П. Дмитриевой». Статистический отчет за 2018 год. [Ministry of health of the Republic of Sakha (Yakutia) GBU «Republican children's tuberculosis sanatorium named after T. P. Dmitrieva». Statistical report for 2018. (In Russ).]

18. Diallo I, Vangenot C, Sanchez-mazas A, et al. Variation in NAT2 acetylation phenotypes is associated with differences in food-producing subsistence modes and ecoregions in Africa. *BMC Evol. Biol*. 2015;1–20.

19. Toure A, et al. Prevention of isoniazid toxicity by NAT2 genotyping in Senegalese tuberculosis patients. *Toxicol. Reports*. 2016;3:826–831.

20. Mortensen HM, et al. Characterization of genetic variation and natural selection at the arylamine N-acetyltransferase genes in global human populations. *Pharmacogenomics*. 2015;12(11):1545–1558.

21. Tang H, et al. Genetic Structure, Self-Identified Race, Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. 2005;268–275.

22. Sabbagh A, Darlu P, Crouau-roy B, Poloni ES. Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey. *PLoS One*. 2011; 6(4):e18507. DOI: 10.1371/journal.pone.0018507

23. Hein DW. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism : effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. *Oncogene*. 2006;2:1649–1658.

24. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population Differences in Major Functional Polymorphisms of Pharmacokinetics / pharmacodynamics-related Genes in Eastern Asians and Europeans : Implications in the Clinical Trials for Novel Drug Development. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2012;27(1):1–18.

25. Gra O, et al. Microarray-Based Detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and AB0 Allele Frequencies in Native Russians. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2010;14(3):329–342.

КОРРИГЕНДУМ

Корригендум к статье 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.

«В резюме к статье были замечены опечатки, требующие коррекции. Строчку «rs776746 C>T» следует читать «rs776746 T>C». В английском варианте — «rs776746 C>T» should be read as «rs776746 T>C». Обращаем также внимание, что в настоящей статье полиморфизм rs776746 обозначен по комплементарной цепочке ДНК».

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

11–14 февраля 2020 г.

г. Москва



Фармакогеномика: от биобанкинга до принятия клинических решений

Организаторы:

- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии (ОФФПТ);
- ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ.

Партнеры:

- Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»;
- Московская государственная юридическая академия им. О.Е. Кутафина (МГЮА).

Председатель организационного комитета:

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

Приглашенный иностранный эксперт:

- Prof. Noam Shomron** – MD, PhD. (https://nshomron.github.io/#noam_shomron)
- Head of the Functional Genomics Laboratory at Tel Aviv University's Medical School;
 - Editor-in-Chief of «Genetics Research» (Cambridge University Press Journal);
 - H-index = 37

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

1 -й день

(11 февраля 2019 г. Место проведения: ул. Баррикадная, 2/1 - 1, здание Ректората РМАНПО, аудитория 109 (конференц-зал))

- 14.00 - 14.30.** Торжественное открытие Зимней Школы, приветствие руководства Академии
- 14.30 - 14.50.** Сычев Д.А. Рассказ от Третьей Зимней Школе. Agenda
- 14.50 - 15.30.** Сычев Д.А. Вводная лекция
- 15.30 - 15.40.** Перерыв
- 15.40 - 16.30.** Дебаты, посвящённые сравнению биобанков и биоресурсных коллекций в фармакогенетических исследованиях
- 16.30 - 16.40.** Перерыв
- 16.40 - 17.30.** Командное задание для участников Зимней Школы
- 18.00.** Культурная программа. Пешеходная экскурсия по Москве

2 -й день

(13 февраля 2019 г. Место проведения: ул. Баррикадная, 2/1 - 1, здание Ректората РМАНПО, аудитория 109 (конференц-зал))

- 09.30 - 10.30.** Prof. Noam Shomron, лекция (тема уточняется)
- 10.30 - 10.40.** Перерыв
- 10.40 - 12.30.** Англоязычная секция докладов молодых учёных. Модератор: Prof. Noam Shomron
- 12.30 - 14.00.** Перерыв на обед
- 14.00 - 15.00.** Мастер-класс «Проведение метаанализа: сделай сам»
- 15.00 - 15.10.** Перерыв
- 15.10 - 17.00.** Интерактивные клинические разборы случаев, представленных участниками Зимней Школы
- 17.00 - 17.10.** Перерыв
- 17.10 - 18.00.** Мастер-класс «Анализ качества научной публикации: интерпретируем правильно»

3 -й день

(13 февраля 2019 г. Место проведения: ул. Поликарпова, 10, учебно-лабораторный корпус РМАНПО, Голубой зал)

09.30 - 10.30. Круглый стол по вопросам применения биоинформатики в фармакогенетических исследованиях. При участии Попцовой Марии Сергеевны, руководителя Лаборатории биоинформатики Факультета компьютерных наук «НИУ Высшая школа экономики»

10.30 - 10.40. Перерыв

10.40 - 12.30. Секция докладов молодых учёных на русском языке, часть 1

12.30 - 14.00. Перерыв на обед

14.00 - 15.00. Мастер-класс – «Правовые аспекты защиты генетической информации». Модератор: профессор А.А. Мохов, заведующий кафедрой медицинского права МГЮА им. О.Е. Кутафина

15.00 - 15.10. Перерыв

15.10 - 16.30. Секция докладов молодых учёных на русском языке, часть 2

16.30 - 16.40. Перерыв

16.40 - 18.30. Форсайт-сессия «Образовательная программа для подготовки специалиста по персонализированной медицине: создаем с нуля». Модератор: д.м.н., проф. Стремоухов А.А., директор Института инновационных образовательных технологий РМАНПО

19.30 - 21.30. Торжественный ужин для участников Зимней Школы (место проведения уточняется)

4 -й день

(14 февраля 2019 г. Место проведения: ул. Поликарпова, 10, учебно-лабораторный корпус РМАНПО, Голубой зал)

10.00 - 12.30. Мастер-класс «Введение в биостатистику. Основной набор инструментов для начинающего исследователя в области персонализированной медицины. Основы применения языка R». Модератор: к.м.н. Застрожин М.С., заведующий лабораторией молекулярной генетики МНПЦ Наркологии, доцент кафедры наркологии РМАНПО

12.30 - 14.00. Перерыв на обед

14.00 - 15.00. Дебаты «Кто должен интерпретировать результаты фармакогенетического тестирования для принятия клинического решения?»

15.00 - 15.15. Перерыв

15.15 - 17.30. Подведение итогов командного задания для участников Зимней Школы. Выступление с презентациями

17.30 - 18.00. Заккрытие Зимней Школы. Свободный микрофон

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, мотивационное письмо (Приложение 1), резюме (CV, Приложение 2), при желании – тезис (Приложение 3), описание клинического случая (Приложение 4).
- Подача тезиса или описания клинического случая не является обязательным для участия в Зимней Школе.
- Письма без мотивационного письма и резюме не принимаются к рассмотрению.
- Файлы должны быть в формате MSWord (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» через Google-форму. 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 своем желании выступить на английском языке. Англоязычная секция будет формироваться на конкурсной основе, в нее будет включено до 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-uchenykh-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



Центр
Фармакоэкономических
Исследований

18 лет исследовательской работы

230 исследований

220 публикаций

48 партнёров

Комплексная клинико-экономическая оценка лекарственных средств для включения в ограничительные перечни

- Оценка эффективности и безопасности
 - систематический обзор
 - мета-анализ
 - не прямые и смешанные сравнения, сетевой мета-анализ
- Разработка моделей принятия решений в MS Excel
- Локальная адаптация CORE-моделей
- Клинико-экономический анализ
- Анализ влияния на бюджет
- Подготовка Предложения на включение в ограничительные перечни



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



Издательство ОКИ

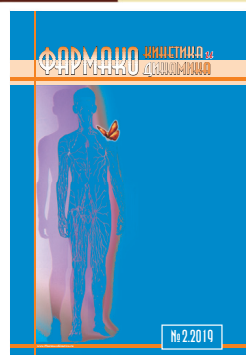
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей,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

Сайт издательства: www.izdat-ok.ru



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

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



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

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

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

