

# Фармакогенетика и Фармакогеномика



# УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



**«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 государств – членов Евразийского экономического союза.



**«ФАРМАКОНАДЗОР»** описывает методологию фармаконадзора, организацию пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организацию системы фармаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.



**«ВКЛЮЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ: ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ»** – 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. 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. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации.



**«ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ»** освещает правовые вопросы, методологию планирования и проведения исследований реальной клинической практики для формирования основанных на них доказательств, методы сбора данных, этическую экспертизу и статистический анализ таких исследований. Впервые в России обобщены термины и определения касаются исследований реальной клинической практики.

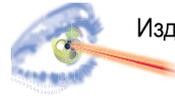
Приобрести книги можно по тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: [eva88@list.ru](mailto:eva88@list.ru)  
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-oki.ru>



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



Фармакогенетика  
Фармакогеномика



Издательство  
**ОКИ**

## №2, 2020г.

## СОДЕРЖАНИЕ

### Главный редактор

**Сычѳв Дмитрий Алексеевич** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор 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 РЕДАКЦИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

**Мирзаев Карин Бадаевич**  
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

**Белоголов 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

Дизайн, верстка: www.Design2pro.ru

Пописано в печать: 31.12.2020

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com

115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Тираж: 400 экз. Свободная цена.

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

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

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

### Сайты

www.PharmacoKinetics.ru  
www.ClinVest.ru  
www.Hospital-Apteka.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

### ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование роли мутации в гене SLC6A1 в развитии шизофрении *in vitro*  
Букина Е.С., Артюхов А.С., Кондратьев Н.В., Карпов Д.С., Абашкин Д.А., Дашинимавев Э.Б., Козин С.В. ....4
- Подходы к персонализации фармакотерапии антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности  
Ералиева Б.А., Жайпанов М.Т., Накипбекова К.Н., Туимебай А.С., Косуакова Б. ....6
- Генетические факторы и ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа  
Углова П.Е., Королева Е.В., Хохлов А.Л., Ильин М.В. ....8
- Оценка влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией  
Мавлянов И.Р., Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У. ....10
- Полиморфизм гена NAT2 в риске развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью при ВИЧ-инфекции  
Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Ханин А.Л. ....12
- Эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кеторолаком и трамаолом в зависимости от наличия полиморфизмов CYP2D6 и CYP2C9  
Мурадян А.А., Сычѳв Д.А., Благовестнов Д.А. ....14
- Оценка экспрессии микро-РНК miR-29 для прогнозирования эффективности терапии клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом  
Сарибекян А.Г., Рыткин Э.И., Мирзаев К.Б., Буре И.В., Акмапова К.А., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Смирнов В.В., Гришина Е.А., Ляхова Н.Л., Алешкович Е.В., Шабунин А.В., Сычѳв Д.А. ....16
- Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на гипотензивный и гипотрикемический эффекты лозартана  
Темирбулатов И.И., Боярко А.В., Синицина И.И., Сычѳв Д.А. ....18
- Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTB3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий  
Федина Л.В., Мирзаев К.Б., Сычѳв Д.А., Батурина О.А., Рыткин Э., Иващенко Д.В., Андреев Д.А., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В. ....19
- Исследование частоты распределения аллелей и генотипов гена CYP2C9 у больных ишемической болезнью сердца, которым показано кардиохирургическое лечение  
Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Сычѳв Д.А. ....21
- Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств  
Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Сычѳв Д.А. ....22
- Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа» в этнической группе абхазов  
Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Матуа А.З., Викторова Т.В. ....24
- Исследование влияния полиморфизма генов CYP3A5, CYP2B6 и NAT2 на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью  
Юнусбаева М.М., Бородин Л.Я., Билалов Ф.С., Шарипов Р.А., Юнусбаев Б.Б. ....26



Общество фармакогенетики,  
фармакокинетики и  
персонализированной терапии



**№2, 2020г.**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**Editor-in-chief**

**Sychev Dmitry Alekseevich** — MD, PhD, corresponding member, professor of Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, rector 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 Sergeevich**  
PhD, corresponding member of RAS, Head of laboratory prenatal diagnostics of inherited & inborn disorders, Oit's Institute of obstetrics, gynecology & reproductology, 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. Arzamastseva, Director of the research Institute of Pharmacy FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU 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 ESMF Ministry of Health, Moscow

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

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

**Leonova Marina Vasilievna**  
MD, PhD, professor, Moscow

**Mirzaev Karin Badavievich**  
PhD, Head of the Department of 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 «IBMC» RAS, Moscow

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

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

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

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

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

**Suleymanov Salavat 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 FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University)

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

**PUBLISHING GROUP**

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

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

**Design, layout:** www.Design2pro.ru

**Signed in print:** 31.12.2020

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 fee 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.

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

Клинический случай генетического обследования пациентки в поздней постменопаузе: оценка полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): FokI и A283G (BsmI)  
*Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Попов А.А., Изможерова Н.В.* .....28

Клинический случай персонализации терапии варфарином: фармакогенетическое тестирование и межлекарственное взаимодействие  
*Георгиева К.С., Павлова С.И., Богданова С.М., Бурашникова И.С., Максимов М.Л.* .....30

Опыт применения молекулярного профилирования тканей Foundation One у пациента с аденокарциномой пищевода  
*Гурьянова А.А., Поддубская Е.В., Секачева М.И., Бондаренко А.П.* .....32

Случай персонализированного подхода к терапии железодефицитной анемии  
*Жарылкасынова Г.Ж.* .....34

Влияние результатов генотипирования в подборе терапии первичного психоза с суицидальной попыткой  
*Кулакова Н.Л., Абдусаламова О.А.* .....35

Фармакогенетический подход в осуществлении выбора нестероидного противовоспалительного препарата у пациентки с синдромом хронической тазовой боли  
*Мамина Р.М.* .....36

Фармакогенетическое тестирование пациента для подбора терапии НПВП  
*Пономарева Н.Ю., Митьковский С.В., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Лазарев В.В., Кадникова Н.Г., Кочетков А.В.* .....38

Полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза у ребёнка раннего детского возраста при синдроме моя-моя (клиническое наблюдение)  
*Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустьян А.Н.* .....40

**Sites**

www.PharmacoKinetica.ru  
www.ClinVest.ru  
www.Hospital-Apteka.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

Уважаемые коллеги!



С 16 по 18 февраля 2021 г. в РМАНПО состоится IV Российская зимняя Школа молодых учёных по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии. В силу сложившихся эпидемиологических обстоятельств мероприятие пройдёт в виртуальном пространстве РМАНПО.

Организаторами выступят ведущие научные центры Российской Федерации в этой отрасли:

- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии (ОФФПТ);
- ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
- НЦМУ «Центр персонализированной медицины» (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России).

Традиционными партнёрами Школы будут Ассоциация клинических фармакологов, Российское научное общество фармакологов, Высшая школа экономики, МГЮА им. Кутафина, компания Инвитро.

IV Школа привлекла внимание не только специалистов из разных регионов России и СНГ, но и экспертов крупных федеральных НИИЦ, профессоров институтов Израиля и Норвегии. Для участия в мероприятиях зарегистрировалось более 400 человек из разных городов России: от Якутска до Краснодара, от Архангельска до Астрахани. Будет много слушателей из стран СНГ: Киргизии, Украины, Беларуси, Кыргызстана. Школа объединила учащихся медицинских вузов: студентов, ординаторов, аспирантов, а также практикующих врачей разных специальностей, генетиков и биологов.

Ведущим иностранным экспертом в этом году станет профессор David Gurwitz, MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Molecular Genetics & Biochemistry, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University; Director, National Laboratory for the Genetics of Israeli Populations; Editorial Board Member: Trends in Molecular Medicine, Genome Medicine, CNS Drugs, Scientific Reports, Pharmacogenomics, Drug Development Research. Опытом в области фармакогенетики поделятся ведущие эксперты из Норвегии (Oslo Metropolitan University) Marianne Kristiansen Kringen, PhD, associate professor at OsloMet, Tore Haslemo, PhD, associate professor at OsloMet, Cecilie Johannessen Landmark, PhD, professor at OsloMet.

Будут дискуссии с обратной связью, круглые столы, лекции, мастер-классы, интерактивные клинические разборы, доклады молодых учёных на русском и английском языках.

IV Школа станет мультидисциплинарной. В ней примут участие специалисты:

- НИУ ВШЭ по машинному обучению (Мария Сергеевна Попцова, PhD, Лаборатория биоинформатики факультета компьютерных наук НИУ ВШЭ);
- Московского государственного юридического университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА) («Генетическое тестирование: проблемы правового и этического регулирования». Модератор: *Мохов Александр Анатольевич*, заведующий кафедрой медицинского права Московского государственного юридического университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА), доктор юридических наук, профессор. Мастер-класс подготовлен при поддержке Минобрнауки России);
- Oslo Metropolitan University («Pharmacogenetics in epilepsy — the role for individualised treatment». Докладчик: *Cecilie Johannessen Landmark*, PhD, professor at OsloMet — Oslo Metropolitan University; senior researcher and Head of Pharmacology Team at the National Centre for Epilepsy, Sandvika, Norway);
- Oslo Metropolitan University («Pharmacogenetic analysis in a routine lab — clinical examples and research findings with focus on SSRIs». Докладчик: *Marianne Kristiansen Kringen*, PhD, associate professor at OsloMet — Oslo Metropolitan University; section head at the Centre for Psychopharmacology at Diakonhjemmet Hospital, Oslo).

В рамках Школы будет проведён уникальный круглый стол по вопросам фармакогенетики и генетики COVID-19 на котором будут представлены первые отечественные результаты исследований по данному направлению.

И это лишь малая часть того длинного списка докладов и сообщений, которые будут сделаны во время проведения Школы экспертами, модераторами, лекторами.

Будут затронуты огромные объёмы информации, обсудят значительное число вопросов:

- «Социальные сети в жизни врача: нужно или нет?». Лектор: *Евгения Владимировна Харченко*, НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;
- «RNA biomarkers for autism spectrum disorder». Prof. *David Gurwitz* (Tel-Aviv, Israel);
- «Генетика и фармакогенетика COVID-19: перспективы для персонализации профилактики и лечения». Модераторы: *О.П. Балановский*, д. б. н., профессор МГНЦ РАН и многие другие актуальные темы в области фармакогенетики, фармакогеномики и персонализированной терапии.

В данном номере журнала «Фармакогенетика и Фармакогеномика» №2, 2020 г. мы публикуем материалы для Школы, представленные молодыми учёными и врачами.

Ждём коллег на V Зимней школе в феврале 2022 года.

**Сычёв Дмитрий Алексеевич**

д. м. н., профессор РАН, член-корр. РАН,

Президент Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии, главный редактор журнала «Фармакогенетика и Фармакогеномика»

# Исследование роли мутации в гене *SLC6A1* в развитии шизофрении *in vitro*

Букина Е. С.<sup>1</sup>, Артюхов А. С.<sup>2</sup>, Кондратьев Н. В.<sup>3</sup>, Карпов Д. С.<sup>2,3,4</sup>, Абашкин Д. А.<sup>2,3</sup>,  
 Дашинимав Э. Б.<sup>2,5</sup>, Козин С. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Россия, Москва

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия, Москва

<sup>3</sup> — ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Россия, Москва

<sup>4</sup> — ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), Россия, Москва

<sup>5</sup> — ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Россия, Москва

**Ключевые слова:** шизофрения; мутации; ген *SLC6A1*

**Для цитирования:**

Букина Е.С., Артюхов А.С., Кондратьев Н.В., Карпов Д.С., Абашкин Д.А., Дашинимав Э.Б., Козин С.В. Исследование роли мутации в гене *SLC6A1* в развитии шизофрении *in vitro* // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):4-5. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-4-5

**Введение.** Шизофрения — это полиморфное полигенное психическое заболевание с не до конца изученным патогенезом [1], понимание механизмов развития которого позволит разработать новые подходы к лечению. Клиническая картина шизофрении неоднозначна: под диагнозом «шизофрения» объединён ряд отдельных синдромов, отличающихся в том числе и генетическим бэкграундом [1]. При этом заболевании выделяют позитивные, негативные и когнитивные симптомы, выраженность которых может существенно варьировать. На данный момент наиболее успешным подходом к лечению шизофрении является медикаментозная терапия антипсихотиками, которая не всегда даёт желаемый эффект в связи с клинической гетерогенностью заболевания.

Одним из подходов при разработке новых лекарств является использование для доклинических исследований клеточных моделей *in vitro*. Однако в случае психических заболеваний это затруднено из-за ограниченного доступа к клеткам головного мозга. Животные модели недостаточно адекватны из-за межвидовых различий в строении нервной системы. В связи с этим широкое распространение получили модели на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) [2]. ИПСК, полученные из фибробластов кожи пациентов, могут быть дифференцированы в нейральном направлении *in*

*vitro* и затем использованы для исследования патогенеза шизофрении.

Существуют разные подходы к оценке генетической предрасположенности к развитию шизофрении. Оценка полигенного риска — наличие полиморфизмов, ассоциированных с развитием того или иного полигенного заболевания (шизофрении в том числе), — базируется на результатах полногеномного поиска ассоциаций [3]. Однако помимо полиморфизмов в генетическую архитектуру шизофрении вносят вклад вариации числа копий генов, редкие мутации и эпимутации, которые могут возникать *de novo* [4]. Для их выявления часто используют подход, основанный на сравнении геномных последовательностей у пробандов и их здоровых родителей (в так называемых тройках). В нашем распоряжении есть фибробласты кожи, полученные от больного шизофренией с мутацией в гене *SLC6A1*, ассоциированной с развитием заболевания, и его здоровых родителей. Ген *SLC6A1* кодирует транспортер гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), отвечающий за обратный захват ГАМК из синаптической щели. Использование моделей *in vitro* на основе ИПСК даёт возможность изучать влияние отдельных мутаций, в частности *de novo* мутации в гене *SLC6A1* на характеристики нервной ткани и в дальнейшем разрабатывать подходы к персонализированному лечению.

**Цель.** Изучить влияние мутации *de novo* в гене *SLC6A1*, кодирующем обратный транспортер ГАМК, на патогенез шизофрении.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- Подтвердить у пробанда наличие мутации в гене *SLC6A1*.
- Получить и охарактеризовать ИПСК из фибробластов пробанда и родителей.
- Перепрограммировать полученные ИПСК в нейроны и провести их сравнительный анализ.
- С помощью высокоточной системы геномного редактирования Prime Editor исправить мутацию в гене *SLC6A1* на стадии ИПСК, перепрограммировать ИПСК пробанда с отредактированным геномом в нейроны и вновь провести их сравнительный анализ с нейронами, полученными из фибробластов родителей.

**Материалы и методы.** Выделение геномной ДНК из культур клеток человека: фенол-хлороформная экстракция; амплификация гена *SLC6A1* с помощью количественного метода ПЦР; секвенирование по Сенгеру (аутсорс); получение плазмид, содержащих гены Яманаки (аутсорс); наработка плазмиды: трансформация плазмиды в компетентные клетки (*Escherichia coli*), посев на чашки Петри на агар с ампициллином, постановка ночной культуры, выделение плазмиды набором MiniPrep (Евроген); упаковка плазмид в лентивирусы и их дальнейшее концентрирование в концентрате центрифужном Amicon; лентивирусная трансдукция культур

фибробластов родителей и пробанда; морфологический анализ ИПСК: микроскопия; анализ специфических маркеров ИПСК: покраска селективными антителами; проверка уровня экспрессии специфических маркеров ИПСК: выделение РНК и обратная транскрипция (набор ExtractRNA (Евроген), согласно инструкции производителя), синтез кДНК (набор MMLV RT (Евроген), согласно инструкции производителя), ПЦР в реальном времени (ПЦР-анализу подвергалась кДНК, полученная в ходе обратной транскрипции, для определения уровней экспрессии маркеров ИПСК в исследуемых клетках); тест на функциональную активность: способность дифференцироваться в три зародышевых листка.

**Результаты.** С помощью секвенирования по Сенгеру было подтверждено наличие исследуемой мутации в гене *SLC6A1* в геноме пробанда, и отсутствие этой мутации в геномах родителей.

На данный момент мы находимся на этапе получения ИПСК из фибробластов кожи пробанда и родителей: получены лентивирусные трансдукты, которыми были заражены культуры фибробластов пробанда и родителей.

**Заключение.** Поскольку на данный момент патогенез шизофрении до конца не ясен, таргетных препаратов для её лечения нет. Однако возможность получения ИПСК из фибробластов пациентов и дифференцировка их в нейроны позволят изучать механизмы развития заболевания с учётом индивидуальных различий и эффективнее проводить скрининг препаратов для таргетной терапии и генной терапии в том числе.

#### Литература / References

1. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*. 2014;506(7487):179-184. DOI: 10.1038/nature12929
2. Busskamp V, Lewis NE, Guye P et al. Rapid neurogenesis through transcriptional activation in human stem cells. *Mol Syst Biol*. 2014;10:760. DOI: 10.15252/msb.20145508
3. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002822
4. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13(8):537-551. DOI: 10.1038/nrg3240

# Подходы к персонализации фармакотерапии антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности

Ералиева Б. А.<sup>1</sup>, Жайпанов М. Т.<sup>2</sup>, Накипбекова К. Н.<sup>2</sup>, Туймебай А. С.<sup>1</sup>, Косуакова Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — КазМУНО, Казахстан

<sup>2</sup> — Областная многопрофильная больница, отделение кардиохирургии

**Ключевые слова:** персонализация фармакотерапии; антиагрегантная терапия; фармакогенетическое тестирование; казахи; острый коронарный синдром; CYP2C19; генотипирование; фенотипирование

**Для цитирования:**

Ералиева Б.А., Жайпанов М.Т., Накипбекова К.Н., Туймебай А.С., Косуакова Б. Подходы к персонализации фармакотерапии антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):6-7. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-6-7

**Введение.** С целью рациональной фармакотерапии и профилактики антитромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в современное время во всём мире применяется двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ). ДАТ включает в себя ацетилсалициловую кислоту и один АДФ-блокаторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел). В настоящее время на фармацевтическом рынке есть блокаторы P2Y12-рецепторов — представители нового поколения — прасугрел и тикагрелор, которые позволяют улучшить прогноз после ОКС [1]. Однако в связи с высокой стоимостью новых препаратов их применение в практике ограничивается, что способствует наиболее частому применению в мире клопидогрела.

**Цель.** Обосновать выбор антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности после реваскуляризации коронарных артерий и чрескожного вмешательства.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 101 пациента казахской национальности с ОКС, получающих клопидогрел, по системе VerifyNow (Accumetrics, США) для определения агрегации тромбоцитов и генотипирования, из них 71 мужчина (70,3 %) и 30 женщин (29,7 %), средний возраст которых составил 64 года (от 34 до 83 лет), проживающих в южном регионе Казахстана, а также 48 пациентов, принимающих тикагрелор, после проведения реваскуляризации коронарных артерий

и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), из них 34 мужчин (70,8 %) и 14 женщин (29,1 %), средний возраст составил 60 лет (от 43 до 78 лет). Все пациенты были проинформированы о целях и методах исследования, дали свое добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор биоматериала.

Для определения остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ОКС, получающих ДАТ, отбирали 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки, которые заправлены в стандартные картриджи, согласно инструкции системы VerifyNow. Метод VerifyNow, основан на определении оптической агрегометрии, который выполняется в течение 2—5 мин после забора крови [2].

Согласно инструкции системы VerifyNow, можно определить эффект от приёма клопидогрела: отсутствует или снижен, если полученный результат превышает 208 PRU (единицы реактивности тромбоцитов); риск кровотечения может быть высоким при PRU меньше 95 [3].

**Генотипирование.** Для генотипирования у пациентов с ОКС, получающих ДАТ, отбирали 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА, забор крови осуществляли на базе кардиологического центра и областной многопрофильной больницы. Образцы в замороженном состоянии доставлены в НИИ ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, где проводили выделение ДНК из лейкоцитов крови с использованием набора Научно-производственной фирмы «Синтол».

Носительство следующих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP): CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2C19\*17 (C806T) изучали методом Real-Time PCR на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) с применением соответствующих коммерческих наборов («Синтол», Москва). Программа включала предварительную денатурацию при 95 °С в течение 3 минут, затем 40 циклов: денатурация при 95 °С в течение 15 секунд, отжиг при 63 °С в течение 40 минут [4].

**Критерии включения:** пациенты с ИБС, получающие ДАТ и в возрасте старше 18 лет, а также принадлежность казахской этнической группе.

**Критерии исключения:** пациенты с ИБС, не получающие ДАТ, в возрасте младше 18 лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казахского Медицинского Университета непрерывного образования.

**Результаты.** По результатам данного исследования из 101 исследуемого 34 (33,6 %) пациента имели высокую остаточную реактивность тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приёма клопидогрела, что указывает на отсутствие или снижение эффекта. У 15 (14,8 %) исследуемых выявилась низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ), они имели повышенный риск кровотечения. У 52 (51,4 %) пациентов отмечался положительный антиагрегантный эффект. Также проведено изучение распространённости генотипов по полиморфизмам гена CYP2C19 в популяции казахской национальности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих клопидогрел. По CYP2C19 показано, что из 101 исследуемого пациента 49 (48,5 %) человек являются носителями CYP2C19\*1/\*1 генотипа (экстенсивные метаболизаторы), в 25 (24,7 %) случаях — носите-

лями CYP2C19\*1/\*17, CYP2C19\*17/\*17 (быстрые метаболизаторы). 21 (20,7 %) пациент оказались носителями гетерозиготных генотипов CYP2C19\*1/\*2 или CYP2C19\*1/\*3 или при совместном носительстве одной аллели CYP2C19\*17 и одной аллели CYP2C19\*2 (промежуточные метаболизаторы). В подгруппу слабых метаболизаторов вошли 6 (5,9 %) человек с генотипами CYP2C19\*2/\*2, CYP2C19\*3/\*3 и CYP2C19\*2/\*3. Пациенты принимающие тикагрелор не имели ВОРТ. Однако 40 (84 %) пациентов имели НОРТ и 8 (16 %) пациентов достигли положительного антиагрегантного эффекта.

**Заключение.** Перспективным направлением решения данной проблемы является разработка комплексных алгоритмов с объединением результатов генотипирования, фенотипирования, индивидуальных особенностей пациента, что позволяет сделать шаг к более полной адаптации и персонализации антиагрегантной терапии по сравнению с традиционной практикой изолированной оценки факторов нарушения фармакологического ответа на клопидогрел. В настоящее время резистентность к терапии клопидогрелом представляет собой серьёзную проблему. В развитии резистентности большую роль играют генетические факторы, связанные с метаболизмом клопидогрела, среди которых аллельные варианты гена цитохрома CYP2C19 занимают по значимости первое место.

Таким образом, по данным оптической трансмиссионной агрегометрии и на основании результатов генотипирования, 49 (48,5 %) пациентам, пролеченным клопидогрелом, необходима будет коррекция или замена антиагрегантной терапии, а пациентам, получающим тикагрелор, достаточно будет скорректировать дозировку и кратность применения.

## Литература / References

1. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics — based therapeutic recommendations — ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(8):639- 47.
2. Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Булаева Н.И., и др. Реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий: генетический полиморфизм и клинические варианты // *Креативная кардиология.* 2013;(2): 15-27. [Golukhova EZ, Ryabinina MN, Bulaeva NI. The platelet reactivity after percutaneous coronary intervention in patients with double antiplatelet therapy: impact of genetic polymorphisms. *Creative Cardiology.* 2013;(2):15-27. (In Russ).]
3. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, Mavronasiou E et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with

high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60(3):193-199.

4. Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б. Полиморфизм генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические аспекты // *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(3):79-84. [Sychev DA, Shprakh VV, Kitaeva EYu, Mirzaev KB. Polymorphism of CYP2C19 and ABCB1 genes associated with changes in the activity of clopidogrel in patients with ischemic stroke: clinical and ethnic aspects. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019;28(3):79-84. (In Russ).]

# Генетические факторы и ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

Углова П. Е., Королева Е. В., Хохлов А. Л., Ильин М. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, Ярославль

**Ключевые слова:** генетические факторы; ремоделирование миокарда; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм генов; полиморфизм гена NOS3

## Для цитирования:

Углова П.Е., Королева Е.В., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Генетические факторы и ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):8-9. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-8-9

**Введение.** Известно, что на развитие сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) оказывают влияние индивидуальные генетические особенности, характеризующие чувствительность индивидуума к повреждающему действию патологических факторов [1]. Получены данные о полиморфизме ряда генов, играющих роль в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования и хронической сердечной недостаточности [2]. Высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наряду со снижением активности эндотелиальной NO-синтазы, способствует формированию дисфункции эндотелия, развитию ремоделирования сердечно-сосудистой системы, поражению органов-мишеней и возникновению сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Одним из перспективных подходов может стать использование методов генетического тестирования, направленных на выявление генетического риска и прогнозирование осложнений заболевания до появления их клинических проявлений.

**Цель.** Изучить взаимосвязь частоты встречаемости полиморфизмов генов, ответственных за развитие сердечно-сосудистой патологии, и показателей структурного ремоделирования миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 больных сахарным диабетом 2 типа, в том числе 23 (46,0 %) мужчин и 27 (54,0 %) женщин. Средний возраст пациентов составил  $56,6 \pm 3,2$  года. Всем больным выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ), проводилось генетическое тестирование, изучение истории болезни, анализ терапии, получаемой пациентами. Показатели эхокардиографии оценивались с помощью ультразвукового сканера Philips «EnVisorC». Для диагностики ремоделирования левого желудочка определялись масса миокарда левого

желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Оценка геометрической модели левого желудочка проводилась с учётом ИММЛЖ и индекса относительной толщины левого желудочка (ИОТЛЖ). Исследование полиморфизмов генов проводили методом полимеразной цепной реакции в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови. Комплект предназначен для использования с амплификаторами детектирующими (ООО «НПО ДНК-Технология») ДТ-322, ДТлайт, ДТпрайм и ДТ-96. Для получения ДНК из анализируемого материала использовался комплект реагентов для выделения Проба-Рапидгенетика (ООО «НПО ДНК-Технология»). Были определены гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена, рецептора к ангиотензину II; альдостеронсинтазы); гены, регулирующие внутриклеточный ионный гомеостаз (Gпротеин бета (3) — субъединица, альфа-аддуктин), а также гены, определяющие структуру эндотелиальной NO-синтазы (NOS3). Анализ данных выполнялся с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., USA). Различия данных считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По результатам нашего исследования установлено, что наличие ремоделирования у пациентов с СД ассоциировано с повышением частоты встречаемости полиморфизма гена NOS3: G894T (Glu298Asp) в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы на 27,9 % ( $p=0,04$ ). Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению частоты мутации-гомозиготы полиморфизмов генов GNB3: 825 на 17,6 % и NOS3: T(-786)C на 26,4 % и гетерозиготы полиморфизмов генов AGT: T704C (Met235Thr) на 22,6 % и AGTR1: A1166C на 16,7 % при наличии ремоделирования. При сравнительном анализе

степени ремоделирования в зависимости от полиморфизмов генов выявлено, что эксцентрическая гипертрофия статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще регистрируется при полиморфизме генов AGTR1: A1166C ( $p = 0,0003$ ) и AGT: T704C (Met235Thr) ( $p = 0,01$ ) со стороны гетерозиготы и мутации гомозиготы гена NOS3: G894T (Glu298Asp) ( $p = 0,0001$ ), гетерозигота полиморфизма данного гена ассоциирована с выявлением неблагоприятного варианта ремоделирования миокарда левого желудочка — концентрической гипертрофии миокарда ( $p = 0,04$ ). Были изучены полиморфизмы генов в зависимости от внутрисердечной гемодинамики, достоверные результаты получены при анализе полиморфизмов генов ADD1: G1378T (Gly460Trp) и NOS3: G894T (Glu298Asp). Для оценки влияния полиморфизмов генов на данные эхокардиографии был использован метод ROC-анализа. Ассоциация полиморфизма гена ADD1: G1378T (Gly460Trp) в виде гетерозиготы (GT) и повышенной ММЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 83,3 % и специфичностью 64,3 %. Ассоциация полиморфизма гена ADD1: G1378T (Gly460Trp) в виде гете-

розиготы (GT) и повышенного ИММ ЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 86,1 % и специфичностью 64,3 %. Ассоциация полиморфизма гена NOS3: G894T (Glu298Asp) в виде мутации гомозиготы (TT) и повышенной ИОТЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 88,2 % и специфичностью 48,5 %. Ассоциация полиморфизма гена NOS3: G894T (Glu298Asp) в виде гетерозиготы (TT) и повышенной ИОТЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 50,0 % и специфичностью 88,9 %.

**Заключение.** Таким образом, развитие структурного ремоделирования сердца может быть связано с полиморфизмом генов, ответственных за фактор эндотелия (NOS3), а также ассоциировано с полиморфизмами генов аддуктина ADD1: G1378T (Gly460Trp) и PAAC (AGTR1: A1166C, AGT: T704C (Met235Thr)), наряду с отсутствием достижения средней суточной дозы препаратов для лечения основной и сопутствующей патологий.

#### Литература / References

1. Алексеев И.А., Давыдов Е.Л. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии в пожилом и старческом возрасте // *Клиническая геронтология*. 2018;9-10:5-7. [Alekseev IA, Davydov EL. Pharmacoepidemiological analysis of antihypertensive therapy in elderly and senile age. *Clinical gerontology*. 2018;9-10:5-7. (In Russ).].
2. Кривошеков С.Г., Суворова И.Ю., Баранов В.И., Шевченко И.В. Генетические предикторы ремоделирования миокарда и работоспособность сердца при гипертонии // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;8(3):135-148. [Krivoshhekov SG, Suvorova IJu, Baranov VI, Shevchenko IV. Genetic predictors of myocardial remodeling and cardiac performance in hypertension. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2017;8(3):135-148. (In Russ).].
3. Саидов М.З., Маммаев С.Н., Абдуллаев А.А. и др. Анализ по-

- лиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в дагестанской популяции // *Российский кардиологический журнал*. 2017;10(150):76-84. [Saidov MZ, Mammaev SN, Abdullaev AA et al. Analysis of polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system and relation to vasopressors in essential systemic hypertension with the left ventricle hypertrophy in dagestan republic. *Russ J Cardiol*. 2017;10(150):76-84. (In Russ).]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-76-84.

4. Boqian Z, Xinmin S, Yaoyao G. An association between the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and premature coronary artery disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(44):77990-77998.

# Оценка влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией

Мавлянов И. Р.<sup>1</sup>, Жарылкасынова Г. Ж.<sup>2</sup>, Юлдашова Р. У.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> — Бухарский Государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**Ключевые слова:** ферротерапия; железодефицитная анемия; полиморфизмов генов; полиморфизм гена MDR1

## Для цитирования:

Мавлянов И.Р., Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У. Оценка влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):10-11. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-10-11

**Введение.** В настоящее время актуальной задачей является дифференцированный подбор препарата железа (ПЖ) с учётом не только его эффективности, но и переносимости, а также приверженности пациента к проводимой терапии [1]. Конечной целью такой дифференциации является выбор препарата, который будет обладать наибольшей эффективностью [2, 3]. Решением поставленных задач занимается особое направление в медицине — фармакогенетика [4, 5].

**Цель.** Изучение влияния полиморфизма гена C3435T MDR1 на эффективность ПЖ при лечении железодефицитной анемии (ЖДА).

**Материалы и методы.** Исследование включало изучение полиморфизма гена MDR1, который кодирует гликопротеин-P, у пациентов с ЖДА, получавших ПЖ Fe III (Мальтофер) в одинаковой дозе в течение одинакового промежутка времени. По результатам генотипирования и динамики лабораторных показателей у 24 пациентов (18 женщин и 6 мужчин, возраст от 24 до 38 лет) были выделены генотипы гена C3435T MDR1, при которых обеспечивается наиболее выраженный эффект от приёма ПЖ.

**Результаты.** При проведении генотипирования по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 у 18 больных ЖДА при применении ПЖ Fe III было выявлено носительство следующих генотипов: CC — 8 (33,3 %) человек; CT — 6 (25 %) человек; TT — 10 (41,7 %) человек (рис. 1-Процентное соотношение С и Т аллеля были приблизительно одинаковыми. С аллель T3435C изоформы встречалась у 58,3 %, тогда как Т аллель встречался у 41,7 % больных ЖДА).

По результатам динамики лабораторных показателей у 24 пациентов были определены генотипы гена C3435T MDR1, при которых обеспечивается

наиболее выраженный эффект от приёма ПЖ. Исследование включало пациентов с ЖДА средней степени и отсутствием сопутствующих заболеваний, которые потенциально могут быть причиной низкого усвоения пероральных ПЖ или повышенных потерь железа организмом.

Клиническая эффективность изучаемых ПЖ оценивалась на основании анализа динамики показателей, характеризующих состояние «красной крови», обмена и запасов железа в организме, которые исследовались до и после применения препаратов железа в течение 1 месяца. Результаты динамического наблюдения показали, что у 100 % пациентов была зафиксирована положительная динамика при приёме ПЖ. При этом наиболее выраженный прирост уровня гемоглобина наблюдался в группе пациентов с генотипом TT C3435T MDR1. Наименее выраженный прирост был зафиксирован в группе с генотипом CC C3435T MDR1. Различия между группами с генотипами CC и TT оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Следовательно, у пациентов с генотипом TT по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 происходит детерминирование наиболее низкого «эфлюкса» ПЖ и обеспечивается максимальный захват клетками ПЖ.

Наиболее выраженный прирост цветового показателя крови был отмечен также в группе пациентов с генотипом TT C3435T MDR1.

Прирост уровня сывороточного ферритина был зафиксирован у всех пациентов после 1 месяца лечения. Выраженный прирост также наблюдался в группе пациентов с генотипом TT гена C3435T MDR1. Различия показателей данной группы и группы пациентов с генотипом CC гена C3435T MDR1 были статистически значимыми.

**Заключение.** Таким образом, можно убедиться в том, что вышеописанный механизм регуляции обмена железа в организме является чрезвычайно сложным многогранным физиологическим процессом. Данный процесс включает целый ряд белковых транспортёров, полный спектр которых до конца

ещё не изучен. В связи с тем, что всасывание трёхвалентного железа в комплексе с полимальтозатом является активным процессом и не может протекать без участия определённых транспортёров, становится ясно, что в данном процессе вполне может принимать участие и гликопротеин Р.

#### Литература / References

1. Kassebaum NJ, Fleming TD, Flaxman A et al. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):247-308. doi: 10.1016/j.hoc.2015.11.002.
2. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):177-184. DOI: 10.1177/1756283X11398736.
3. Ибрагимова Н.З., Сейпенова А.Н., Танбетова З.Ж. Фармако-экономический анализ терапии железодефицитной анемии у детей в поликлинических условиях // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* 2014;43(3):47-50. [Zhumbabayeva TN, Bazarbayeva SK, Zhilkibayeva BZh. General practice doctor's role in diagnosis and curing of congestive heart failure. *West Kazakhstan Medical journal.* 2014;43(3):47-50. (In Russ).].
4. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2):22-33. DOI: 10.1159/000371618.
5. Armstrong GR, Summerlee AJ. The Etiology, Treatment and Effective Prevention of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Women and Young Children Worldwide: A Review. *J of Women's Health Care.* 2015;4:1. DOI: 10.4172/2167-0420.1000213.

# Полиморфизм гена *NAT2* в риске развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью при ВИЧ-инфекции

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

НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Новокузнецк

**Ключевые слова:** полиморфизм гена *NAT2*; туберкулёз; ВИЧ; противотуберкулёзные препараты; множественная лекарственная устойчивость

## Для цитирования:

Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Ханин А.Л. Полиморфизм гена *NAT2* в риске развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью при ВИЧ-инфекции // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):12-13. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-12-13

**Введение.** Высокая частота регистрации множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) при туберкулёзе (ТБ) у больных ВИЧ-инфекцией даёт основания полагать, что ТБ с МЛУ МБТ (МЛУ-ТБ) ассоциирован с положительным ВИЧ-статусом, а ВИЧ-инфекция может рассматриваться в качестве независимого фактора риска формирования МЛУ-ТБ. Среди вероятных причин такой ассоциации рассматриваются высокий риск инфицирования резистентными формами МБТ в условиях социальной дезадаптации больных ВИЧ-инфекцией [1], мальабсорбция рифампицина [2] и особенности фармакокинетики других противотуберкулёзных препаратов [3]. В метаболизме некоторых из них принимают участие ферменты — продукты экспрессии гена N-ацетилтрансферазы2 *NAT2* [4].

**Цель.** Целью настоящей работы явилось исследование распределения частот встречаемости генотипов *NAT2* при МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 70 больных коинфекцией ВИЧ и туберкулёз (ВИЧ/ТБ) в возрасте от 24 до 54 ( $36,17 \pm 0,784$ ) лет: — 43 (61 %) мужчины в возрасте от 27 до 49 ( $35,79 \pm 0,833$ ) лет и 27 (39 %) женщин в возрасте от 24 до 54 ( $36,78 \pm 1,557$ ) лет, находившихся на стационарном лечении в ГКУЗ Кемеровской области «Новокузнецком клиническом противотуберкулёзном диспансере» г. Новокузнецка в период 2017—2019 гг. Из них МЛУ МБТ обнаружена у 47 пациентов в возрасте от 24 до 54 ( $35,85 \pm 0,982$ ) лет, мужчин — 28 (60 %) человек в возрасте от 27 до 48 ( $35,5 \pm 0,985$ ) лет и женщин — 19 (40 %) в возрасте от 24 до 54 ( $36,37 \pm 1,981$ ) лет. Фенотипическое определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к препаратам основного (изониазид, рифампицин,

этамбутол, стрептомицин) и резервного (канамицин, офлоксацин, этионамид, капреомицин, циклосерин и ПАСК) рядов проводилось методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах Левенштейна — Йенсена. Генотипическая экспресс-диагностика МЛУ МБТ проводилась с использованием GeneXpert MTB/RIF выявлением в биологическом материале (мокроте) ДНК МБТ и мутации в гене *rpoB*, ответственной за резистентность к рифампицину (маркер МЛУ). Лекарственная чувствительность к противотуберкулёзным препаратам была установлена у 23 больных ВИЧ/ТБ (ЛЧ-ТБ). МЛУ МБТ (резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину) была обнаружена у 47 (67,1 %) пациентов, а в 12 случаях имелась дополнительная резистентность к фторхинолонам. Дополнительными критериями включения в исследование были проведение противотуберкулёзной терапии [5] и согласие пациентов на участие в исследовании. Медиана количества CD4-лимфоцитов составила во всей выборке 177,0 клеток/мкл (диапазон 9,0—1624,0 клеток/мкл), у пациентов с МЛУ-ТБ — 189,0 клеток/мкл (диапазон 50,0—1624,0 клеток/мкл), при ЛЧ-ТБ — 157,0 клеток/мкл (диапазон 9,0—930,0 клеток/мкл).

Для выделения образцов геномной ДНК у каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содержащие ЭДТА-К3 (IMPROVE, China). ДНК выделяли с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование проводили по полиморфным локусам гена N-ацетилтрансферазы2 — *NAT2*<sup>Lys268Arg A803G rs1208</sup>, *NAT2*<sup>Arg197Gln G590A rs1799930</sup> и *NAT2*<sup>Leu161Leu C481T rs1799929</sup> — с помощью коммерческих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft® Excel® версия 14.4.6 (141106), Statistica 6.0, InStatII, SPSS.

**Результаты.** Распределение частот генотипов всех тестируемых полиморфных локусов гена *NAT2* соответствовало равновесию Харди—Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Отличие от указанного равновесия по локусу *NAT2*<sup>G590A</sup> выявлено при МЛУ-ТБ ( $p < 0,05$ ).

Более половины пациентов с МЛУ-ТБ (66 %) являлись носителями *NAT2*<sup>G590G</sup>. Соответственно, риск развития МЛУ-ТБ в сравнении с ЛЧ-ТБ у обследованных пациентов с генотипом *NAT2*<sup>G590G</sup> оказался высоким ( $OR = 3,63$ ,  $p = 0,02$ ), а риск развития ЛЧ-ТБ — низким ( $OR = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ). У гетерозигот *NAT2*<sup>G590A</sup> выявлен сниженный риск развития МЛУ-ТБ ( $OR = 0,28$ ,  $p = 0,03$ ) и существенная предрасположенность к развитию ЛЧ-ТБ ( $OR = 3,57$ ,  $p = 0,03$ ). По двум другим полиморфизмам *NAT2*<sup>A803G</sup> и *NAT2*<sup>C481T</sup> отличий в частотах аллелей и генотипов между когортами с МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ не обнаружено. Однако сочетание диких генотипов *NAT2*<sup>A803A</sup> × *NAT2*<sup>G590G</sup> встречалось у трети пациентов с МЛУ-ТБ (33 %) и всего лишь

у 1 (4 %) из 23 обследованных больных с лекарственно-чувствительным ТБ. Выявлен 10,65-кратный риск развития МЛУ-ТБ у носителей данного сочетания ( $p = 0,0134$ ) и, соответственно, очень низкая вероятность развития ЛЧ-ТБ ( $OR = 0,09$ ,  $p = 0,0071$ ). Одновременное носительство дикого генотипа по третьему исследованному локусу *NAT2*<sup>C481T</sup> (сочетание генотипов *NAT2*<sup>A803A</sup> × *NAT2*<sup>G590G</sup> × *NAT2*<sup>C481C</sup>) не было обнаружено ни у одного пациента в случаях ЛЧ-ТБ. Поэтому вероятность развития МЛУ-ТБ у носителей повысилась до  $OR = 10,78$  ( $p = 0,04$ ).

**Заключение.** Выявлена ассоциация полиморфных локусов *NAT2*<sup>Lys268Arg A803G</sup> rs1208, *NAT2*<sup>Arg197Gln G590A</sup> rs1799930 и *NAT2*<sup>Leu161Leu C481T</sup> rs1799929 с риском развития МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией. Селекция в организме резистентных мутантных штаммов *M. tuberculosis* может быть более успешной при генотипе быстрых метаболизаторов. Поэтому данный генотип может быть предрасполагающим к развитию множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, что, несомненно, требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

#### Литература / References

1. Conaty SJ, Hayward AC, Story A et al. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.* 2004;132(6):1099-1108. DOI: 10.1017/S0950268804002869.
2. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 1995;332(5):336-7. DOI: 10.1056/NEJM199502023320518.
3. Van Oosterhout JJ, Dzinjalama FK, Dimba A et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6175-80. DOI: 10.1128/AAC.01193-15.

4. Mthiyane T, Millard J, Adamson J et al. N-Acetyltransferase 2 Genotypes among Zulu-Speaking South Africans and Isoniazid and N-Acetyl-Isoniazid Pharmacokinetics during Antituberculosis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4):e02376-19. DOI: 10.1128/AAC.02376-19.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2015 г. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection, 2015. (In Russ).]. [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2016/rec2016.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf)

# Эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кеторолаком и трамаadolом в зависимости от наличия полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C9*

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

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

**Ключевые слова:** послеоперационная анальгезия; трамаadol; кеторолак; полиморфизмов генов; полиморфизм *CYP2D6*; полиморфизм *CYP2C9*

**Для цитирования:**

Мурадян А.А., Сычёв Д.А., Благовестнов Д.А. Эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии кеторолаком и трамаadolом в зависимости от наличия полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C9* // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):14-15. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-14-15

**Введение.** Эффективность обезболивающей терапии и профиль нежелательных лекарственных реакций в значительной степени зависят от генетических особенностей [1]. Аллельные варианты генов, представляющие собой полиморфные участки генов, влияют как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику лекарственных средств [2]. Гены, включая семейство *CYP* или *COMT* / *ABCB1* / *OPRM1*, могут влиять на метаболизм наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. Генетические варианты зародышевой линии кодируют ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, переносчики лекарств, мишени для лекарств и главный комплекс гистосовместимости (HLA), которые влияют на индивидуальный ответ на лекарственный препарат [3]. Из-за трудоёмкости и ресурсоёмкости секвенирования всего генома в современном фармакогенетическом тестировании часто используется подход «гена-кандидата», который определяет влияние генотипа на биотрансформацию конкретного лекарственного средства у пациента [4]. Для НПВП геном-кандидат, который может влиять на их биотрансформацию, в частности на фармакокинетику, является *CYP2C9* [5]. Для трамааdола таким геном-кандидатом является *CYP2D6* [5].

**Цель.** Оценить возможную связь полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C9* с эффективностью и безопасностью применения комбинации трамааdола и кеторолака при послеоперационном обезболивании.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 107 пациентов с неосложнённым острым калькулёзным холециститом, которые лечились в соответствии с оптимизированным протоколом ускоренного выздоровления. Пациенты были генотипированы по полиморфным маркерам *CYP2D6*

и *CYP2C9*. Объём операции для каждого пациента — видеолапароскопическая холецистэктомия. Послеоперационная анестезия была строго регламентированной, мультимодальной, с использованием препаратов 2 групп и проводилась по схеме: с применением трамааdола 5 % 2,0 в/м через 6 ч после операции (однократно) и кеторолака 2,0 в/м 4 раза в сутки в первые 2—3 дня после операции, затем при необходимости продолжался пероральный приём. Для оценки послеоперационного болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу и болевой опросник МакГилла. Профиль побочных эффектов оценивался по динамике показателей красной крови, как возможного триггера развития побочных реакций, в частности желудочно-кишечного кровотечения, с использованием метода глобальной оценки триггеров.

**Результаты.** У носителей полиморфного маркера *CYP2D6*\*4 болевой синдром был выше по сравнению с диким типом, во все временные интервалы, но статистически значимые результаты были получены только через 2 часа — на 1,01 ( $p = 0,054$ ) и через 24 часа — на 0,8 ( $p = 0,035$ ). У носителей *CYP2C9*\*2 интенсивность болевого синдрома была статистически значимо ниже по данным ВАШ: через 12 часов — на 1,5 ( $p = 0,002$ ); через 24 часа — на 1,1 ( $p = 0,012$ ); через 36 часов — на 1,05 ( $p = 0,004$ ); через 48 часов — на 0,7 ( $p = 0,026$ ).

Носители полиморфного маркера *CYP2C9*\*2 показали более выраженное снижение абсолютной и относительной разницы гемоглобина до и после применения кеторолака на 2,5% ( $p = 0,002$ ) и 1,7% ( $p = 0,003$ ), соответственно, по сравнению с диким типом. Абсолютная и относительная разница эритроцитов также была более выражена у носителей

мутантного аллеля *CYP2C9\*2* по сравнению с диким типом — на 0,043% ( $p = 0,014$ ) и 0,825% ( $p = 0,019$ ), соответственно.

Носители полиморфного маркера *CYP2C9\*3* также показали более выраженное уменьшение абсолютной и относительной разницы гемоглобина до и после применения кеторолака на 3,2 % ( $p = 0,000087$ ) и 2,2 % ( $p = 0,000143$ ), соответственно, по сравнению с носители дикого типа. Абсолютная и относительная разница эритроцитов также была более выражена у носителей мутантного аллеля *CYP2C9\*3* по сравнению с диким типом — на 0,031 % ( $p =$

0,105714) и 0,64 % ( $p = 0,103879$ ), соответственно.

**Заключение.** Полиморфные маркеры *CYP2D6* и *CYP2C9* могут прогнозировать аналгетическую эффективность трамадола и кеторолака. Полиморфный маркер *CYP2C9* может прогнозировать риск развития побочных реакций, в частности желудочно-кишечных кровотечений, в том числе скрытых при применении кеторолака.

*Исследование поддержано государственным грантом Президента Российской Федерации: НШ-2698.2020.7 от 2019 г.*

#### Литература / References

1. Ladak SSJ, Chan VWS, Easty T, Chagpar A. Right medication, right dose, right patient, right time, and right route: how do we select the right patient-controlled analgesia (PCA) device? *Pain Manag Nurs*. 2007;8(4):140-5. DOI: 10.1016/j.pmn.2007.08.001.
2. 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;6:29-47. [Kukes VG, Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV. Pharmacogenetics of system of biotransformation and drugs transporters: from the theory to practice. *Biomeditsina*. 2007;6:29-47. (In Russ).].
3. Ko TM, Wong CS, Wu JY, Chen YT. Pharmacogenomics for personalized pain medicine. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2016;54(1):24-30. DOI: 10.1016/j.aat.2016.02.001.
4. Crews KR, Hicks JK, Pui CH et al. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):467-75. DOI: 10.1038/clpt.2012.120.
5. Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics J*. 2008;8(1):4-15. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500462.

# Оценка экспрессии микро-РНК miR-29 для прогнозирования эффективности терапии клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом

Сарибемян А. Г.<sup>2</sup>, Рыткин Э. И.<sup>1</sup>, Мирзаев К. Б.<sup>1</sup>, Буре И. В.<sup>1</sup>, Акмалова К. А.<sup>1</sup>,  
Абдуллаев Ш. П.<sup>1</sup>, Качанова А. А.<sup>1</sup>, Смирнов В. В.<sup>2</sup>, Гришина Е. А.<sup>1</sup>, Ляхова Н. Л.<sup>3</sup>,  
Алешкович Е. В.<sup>3</sup>, Шабунин А. В.<sup>3</sup>, Сычѳв Д. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
МЗ РФ, Россия, Москва

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»,  
Россия, Москва

<sup>3</sup> — ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина ДЗМ, Россия, Москва

**Ключевые слова:** экспрессия микро-РНК miR-29; клопидогрел; острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство

## Для цитирования:

Сарибемян А.Г., Рыткин Э.И., Мирзаев К.Б., Буре И.В., Акмалова К.А., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Смирнов В.В., Гришина Е.А., Ляхова Н.Л., Алешкович Е.В., Шабунин А.В., Сычѳв Д.А. Оценка экспрессии микро-РНК miR-29 для прогнозирования эффективности терапии клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):16-17. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-16-17

**Введение.** Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) получают двойную анти-тромбоцитарную терапию (ДАТТ). ДАТТ обычно включает аспирин и ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Одним из используемых ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов является клопидогрел. В ряде исследований было показано, что индивидуальный подход к анти-тромбоцитарной терапии снижает риск и частоту осложнений. Однако до сих пор не усовершенствована стратегия подбора корректной терапии, на данный момент существует потребность в новых биомаркерах прогнозирования фармакодинамических эффектов клопидогрела. Микро-РНК описаны в литературе как новые потенциальные биомаркеры, они представляют собой последовательность нуклеотидов, не кодирующих информацию. Детальное изучение микро-РНК позволило предположить, что они способны участвовать в регуляции экспрессии P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. В данном исследовании предложен перспективный микро-РНК miR-29 в качестве потенциального биомаркера для определения эффективности анти-тромбоцитарной терапии пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ.

**Цель:** оценка микро-РНК miR-29 в качестве биомаркера прогнозирования фармакодинамических эффектов клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материалы и методы.** Венозная кровь 35 пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, собиралась в вакуумные пробирки Greiner Bio-One Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) на 2 мл с 3,2 % цитратом натрия, определялись значения остаточной реактивности тромбоцитов на агрегометре VerifyNow (Instrumentation Laboratory, США). Определяли уровни экспрессии miR-29 при помощи наборов miRNeasy MiniKit (Qiagen, Германия). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля и рассчитывалась с использованием метода 2- $\Delta\Delta C_t$ .

**Результаты.** Уровень экспрессии микро-РНК miR-29 показал связь с уровнем остаточной реактивности тромбоцитов, измеренной на агрегометре VerifyNow ( $\beta$  коэффициент = -0,542; SE = 0,007;  $p = 0,004$ ).

**Заключение.** Микро-РНК miR-29 может быть использована в качестве фармакотранскриптом-

ного биомаркера фармакодинамических эффектов клопидогрела. Применение miR-29 для выявления пациентов с изменённым ответом на терапию

клопидогрелом позволит обеспечить подбор терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов у пациентов с ОКС.

#### Литература / References

1. Rytkin E, Mirzaev KB, Bure IV, Sychev DA. Selection of miRNAs for clopidogrel resistance prediction. *Meta Gene*. 2020;25:100745. DOI: 10.1016/j.mgene.2020.100745.
2. Chyrchel B, Totoń-Żurańska J, Kruszelnicka O et al. Association of plasma miR-223 and platelet reactivity in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A preliminary report. *Platelets*. 2015;26(6):593-7. DOI: 10.3109/09537104.2014.974527.
3. Parker WAE, Schulte C, Barwari T et al. Aspirin, clopidogrel and prasugrel monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomised controlled trial of the effects on thrombotic markers and microRNA levels. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):3. DOI: 10.1186/s12933-019-0981-3.
4. Carino A, De Rosa S, Sorrentino S et al. Modulation of Circulating MicroRNAs Levels during the Switch from Clopidogrel to Ticagrelor. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3968206. DOI: 10.1155/2016/3968206.
5. Rytkin EI, Mirzaev KB, Bure IV et al. Micro-RNA as a new biomarker of activity of the cytochrome system P-450: Significance for predicting the antiplatelet action of P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors. *Ter. Arkh*. 2019;91(8):115-117. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000389.

# Влияние полиморфизмов гена *CYP2C9* на гипотензивный и гипоурикемический эффекты лозартана

Темирбулатов И. И.<sup>1</sup>, Боярко А. В.<sup>2</sup>, Сеницина И. И.<sup>1</sup>, Сычёв Д. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

<sup>2</sup> — ООО «Клиника ЛМС», Россия, Москва

**Ключевые слова:** полиморфизм гена *CYP2C9*; гипотензивный эффект; гипоурикемический эффект; лозартан

## Для цитирования:

Темирбулатов И.И., Боярко А.В., Сеницина И.И., Сычёв Д.А. Влияние полиморфизмов гена *CYP2C9* на гипотензивный и гипоурикемический эффекты лозартана // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):18. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-18

**Актуальность.** Полиморфные варианты гена *CYP2C9* могут снизить терапевтические эффекты лозартана, снижая образование его активного метаболита Е-3174.

**Целью** исследования было определение влияния полиморфизмов \*2 (+430С>Т; rs799853) и \*3 (+1075А<С; rs1057910) гена *CYP2C9* на гипотензивный и гипоурикемический эффекты лозартана.

**Материалы и методы.** В исследование был включён 81 пациент. Все они были прогенотипированы на носительство аллельных вариантов *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3. На первом этапе проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и определение исходного уровня мочевой кислоты. Назначалась монотерапия лозартаном, далее оценивалась активность изофермента *CYP2C9* путём определения в моче концентрации лозартана и его активного метаболита Е-3174. На втором этапе через три месяца оценивались различные параметры СМАД, эффективность проведённой терапии, а также повторное измерение мочевой кислоты. Полученные результаты сравнивались между двумя группами: носителями генотипа *CYP2C9* \*1/\*1 и носителями полиморфных аллелей (\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*2 и \*2/\*3).

**Результаты.** Носительство генотипов *CYP2C9* \*2 и *CYP2C9* \*3 было ассоциировано с неэффективностью терапии лозартаном ( $p < 0,001$ , ОШ=0,123 (95 % ДИ, от 0,055 до 0,388)). По данным СМАД, среднее систолическое и диастолическое давление значительно не различались перед началом терапии. Через три месяца терапии среднее систолическое и диастолическое давление было достоверно выше у носителей полиморфных аллелей 129 (125; 132) vs 123 (120; 126) ( $p=0,001$ ) и 81 (75; 83) vs 75 (72; 78) мм рт. ст. ( $p=0,001$ ), соответственно. Концентрация мочевой кислоты не отличалась между двумя группами — 333 (276; 383) vs 323 (268; 391) мкмоль/л ( $p=0,739$ ). Также значительно не отличались фармакокинетические маркеры: лозартан — 326 (253; 573) vs 365 (179; 504) нг/мл ( $p=0,182$ ) и Е3174 — 684 (550; 978) vs 660 (394; 1104) ( $p=0,585$ ).

**Выводы.** Носительство полиморфных аллелей *CYP2C9* (\*2 и \*3) было ассоциировано со снижением гипотензивного эффекта лозартана, по результатам СМАД. Не было выявлено влияния на уровень мочевой кислоты в плазме и препарата и его метаболита в моче.

# Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий

Федина Л. В.<sup>1</sup>, Мирзаев К. Б.<sup>1</sup>, Сычёв Д. А.<sup>1</sup>, Батурина О. А.<sup>2</sup>, Рыткин Э.<sup>1</sup>, Иващенко Д. В.<sup>1</sup>, Андреев Д. А.<sup>2</sup>, Рыжикова К. А.<sup>1</sup>, Гришина Е. А.<sup>1</sup>, Бочков П. О.<sup>1</sup>, Шевченко Р. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; клопидогрел; острый коронарный синдром; фибрилляция предсердий; CYP2C19; фармакогенетическое тестирование; чрескожное коронарное вмешательство

## Для цитирования:

Федина Л.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., Батурина О.А., Рыткин Э., Иващенко Д.В., Андреев Д.А., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В. Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):19-20. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-19-20

**Введение.** Двойная антитромбоцитарная терапия ингибитором P2Y12-рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) и ацетилсалициловой кислотой снижает частоту развития основных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у пациентов с острым коронарным синдром, особенно у тех, кто перенёс чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1]. Недавние исследования показывают, что фармакодинамический ответ на клопидогрел варьирует, при этом 20—40 % пациентов классифицируются как не отвечающие или резистентные к клопидогрелу из-за недостаточного ингибирования агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. У категории пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и острым коронарным синдромом (ОКС), одновременно требуется назначение и антиагрегантной, и антикоагулянтной терапии. Важно оценивать риск кровотечений, поэтому клопидогрел — препарат выбора из P2Y12 блокаторов при назначении антитромботической терапии, так как терапия тикагрелором и прасугрелом ассоциирована с большей частотой геморрагических осложнений и является более дорогостоящей [2]. Генотип-ориентированный подход позволяет преодолеть высокую остаточную реактивность тром-

боцитов и приводит к снижению частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а также может применяться для деэскалации антиагрегантной терапии [3]. Однако многие генотип-ориентированные исследования сосредоточены на полиморфизмах гена CYP2C19, влияние которого оценивается в 12 % [4]. В связи с этим, существует большая потребность в исследовании других маркеров резистентности к клопидогрелу.

**Цель.** Целью данной работы являлась оценка влияния носительства полиморфизмов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и ФП.

**Материалы и методы.** В открытое многоцентровое проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии было включено 103 пациента, перенёсших ОКС с ЧКВ или без него и сопутствующей неклапанной фибрилляцией предсердий. В исследовании оценивалась частота развития различных первичных клинических исходов (частота сильных кровотечений, госпитальной смертности, сердечно-сосудистой смертности, инсультов и тран-

зиторных ишемических атак, смертности на фоне почечной недостаточности) и вторичные исходы (резистентность к терапии — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, чрезмерное подавление активности тромбоцитов). Исследование остаточной реактивности тромбоцитов проводилось с использованием системы VerifyNow («Accumetrics», США). Для отбора генов-кандидатов в исследование использовали данные по фармакокинетике и фармакодинамике из инструкции по применению препарата и базу данных PharmGKB. Генотипирование проводилось с помощью методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, материалом для выделения ДНК служила венозная кровь пациентов, отобранная на 5–7 день после начала терапии клопидогрелом. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0.

**Результаты.** Ни один из изучаемых генетических маркеров CES1(rs2244613), PON1(rs662), ABCG2(rs2231142), CYP4F2 (Val433Met), CYP3A4

(rs2242480), IGTV3(rs5918), P2Y12(rs2046934), P2Y12R(rs3732759), PEAR1(rs41273215), PEAR1(rs57731889), V4GALT2(rs106178) не оказывал статистически значимого влияния на антиагрегантный ответ на клопидогрел у пациентов с ОКС и ФП. Однако полиморфизмы CYP4F2 C(Val433Met)T, PEAR1 rs41273215 C>T были статистически значимо ассоциированы с большей частотой значимых кровотечений на фоне антитромботической терапии ( $p=0,008$ ;  $p=0,035$ ). Полиморфный вариант СТ+ТТ V4GALT2 rs1061781 статистически значимо ассоциировался с увеличением частоты инсультов и ТИА ( $p=0,041$ ).

**Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли изучаемых генетических полиморфизмов, так как все крупные исследования в настоящее время сосредоточены на генотип-ориентированной антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования гена CYP2C19, влияние которого на агрегацию тромбоцитов составляет только 12–20 %.

---

### Литература / References

1. Simon T, Steg PG, Bécquemont L et al. Effect of Paraoxonase? 1 Polymorphism on Clinical Outcomes in Patients Treated With Clopidogrel After an Acute Myocardial Infarction. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;90(4):561-567. DOI: 10.1038/clpt.2011.193.
2. Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S et al. Trends in platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor inhibitor use and adherence among antiplatelet-naïve patients after percutaneous coronary intervention, 2008–2016. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):943-950. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0783.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa575. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Liu J, Qin L, Xi S et al. Genotype-guided personalization of antiplatelet treatment: A meta-analysis of patients with ACS or undergoing PCI. *Thromb Res*. 2019;179:87-94. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.05.004.

# Исследование частоты распределения аллелей и генотипов гена CYP2C9 у больных ишемической болезнью сердца, которым показано кардиохирургическое лечение

Морозова Т. Е.<sup>1</sup>, Шацкий Д. А.<sup>1</sup>, Ших Е. В.<sup>1</sup>, Качанова А. А.<sup>2</sup>, Созаева Ж. А.<sup>2</sup>, Сычёв Д. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

<sup>2</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

**Ключевые слова:** CYP2C9; ишемическая болезнь сердца; кардиохирургическое лечение; генотипирование

**Для цитирования:**

Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Сычёв Д.А. Исследование частоты распределения аллелей и генотипов гена CYP2C9 у больных ишемической болезнью сердца, которым показано кардиохирургическое лечение // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):21. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-21

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин по обращаемости пациентов за медицинской помощью среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Заболеваемость ИБС в РФ, по различным данным, составляет не менее 7 млн человек в год. Несмотря на появление ряда терапевтических и малоинвазивных хирургических методик, открытые кардиохирургические вмешательства являются одними из ключевых вариантов лечения у больных с тяжёлыми формами ИБС. Фармакологическое действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые применяются в кардиохирургии для послеоперационного обезболивания, зависит от полиморфизма гена CYP2C9, принимающего участие в метаболизме ряда НПВП. Полиморфные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 вероятно обуславливают различия в эффективности НПВП у больных с ИБС после кардиохирургических вмешательств, что может играть существенную роль в методах персонализации послеоперационного обезболивания.

**Цель:** определить частоту встречаемости полиморфных вариантов гена CYP2C9 (CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3) у больных ишемической болезнью сердца в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 90 пациентов, среди которых было 69 (76,6 %) мужчин и 21 (23,3 %) женщина в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст 63±7 лет). Пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца, включались в исследование после кардиохирургических вмешательств, сопровождающихся стернотомией: аортокоронарного шунтирования, маммарокоронарного шунтирования, протезирования клапанов, протезирования восходящего отдела аорты. Для послеоперационного обезболивания вводился кетопрофен в дозе

200 мг в сутки в течение не менее 5 дней в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Генотипирование полиморфных вариантов CYP2C9 проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR). Соответствие независимому распределению аллелей по закону Харди—Вайнберга проверялось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

**Результаты.** Полученные данные генотипирования продемонстрировали следующие результаты: пациенты являлись носителями генотипа CYP2C9\*2 430CC в 85,6 % случаев, CYP2C9\*2 430CT — в 14,4 % случаев. По полиморфному маркеру CYP2C9\*3 также оказалось выявлено 85,6 % гомозигот и 14,4 % гетерозигот. Больных с генотипами CYP2C9\*2 430TT и CYP2C9\*3 1075CC выявлено не было. Распределение генотипов представлено в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение генотипов CYP2C9 у больных ишемической болезнью сердца

Аллель	Количество n (%)	
CYP2C9*2 (430C<T) rs1799853	Дикий тип CC	77 (85,6 %)
	Мутантный аллель CT	13 (14,4 %)
CYP2C9*3 (1075A<C) rs1057910	Дикий тип AA	77 (85,6 %)
	Мутантный аллель AC	13 (14,4 %)

Распределения генотипов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 не отклонялись от равновесия Харди—Вайнберга ( $\chi^2=0,60$ ;  $p=0,43$  и  $\chi^2=0,60$ ;  $p=0,43$ , соответственно).

**Заключение.** Изучено распределение генотипов полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 у больных ишемической болезнью сердца. Отклонений от равновесия Харди—Вайнберга не обнаружено.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ № НШ-2698.2020.7.*

# Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств

Морозова Т. Е.<sup>1</sup>, Шацкий Д. А.<sup>1</sup>, Ших Е. В.<sup>1</sup>, Качанова А. А.<sup>2</sup>, Созаева Ж. А.<sup>2</sup>, Сычёв Д. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

<sup>2</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм; CYP2C9\*2; CYP2C9\*3; кетопрофен; кардиохирургические вмешательства

## Для цитирования:

Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Сычёв Д.А. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):22-23. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-22-23

**Введение.** Формирование послеоперационной стернотомной раны в кардиохирургии сопряжено с появлением выраженного болевого синдрома, который зачастую является определяющим фактором развития ряда послеоперационных осложнений. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из рекомендуемых групп обезболивающих препаратов, применение которых допускается с целью послеоперационной анальгезии у пациентов хирургического профиля. Обезболивающий эффект и ряд неблагоприятных побочных реакций могут быть во многом обусловлены полиморфизмом гена CYP2C9, принимающего участие в метаболизме кетопрофена.

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности кетопрофена в качестве обезболивающей терапии у больных ишемической болезнью сердца в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств на основе генотипирования по CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 90 пациентов, среди которых было 69 (76,6 %) мужчин и 21 (23,3 %) женщина в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст  $63 \pm 7$  лет). Пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца, включались в исследование после кардиохирургических вмешательств, сопровождающихся стернотомией: аортокоронарного шунтирования, маммарокоронарного шунтирования, протезирования клапанов, протези-

рования восходящего отдела аорты. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению в послеоперационном периоде для обезболивания назначался кетопрофен внутримышечно в дозе 200 мг в сутки в течение 5 дней. Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде оценивалась ежедневно с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) в течение 5 суток послеоперационного периода. Выраженность НПВП-ассоциированной диспепсии оценивалась с помощью опросника симптомов диспепсии “Gastrointestinal Symptom Rating Scale” (GSRS). Появление признаков нефротоксичности регистрировалось при увеличении уровня креатинина в 1,5 раза от исходного или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 25 % оценивалось как острое почечное повреждение (ОПП). Генотипирование полиморфных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR). Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для оценки достоверности различий количественных показателей был применен критерий Манна—Уитни. Для оценки достоверности различий качественных показателей был применен критерий Хи-квадрат Пирсона. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы StatSoft Statistica 13.

**Результаты.** По результатам проведённого исследования было выявлено, что у пациентов с генотипом CYP2C9\*2 430СТ интенсивность болевого синдрома по шкале ЦРШ на третьи сутки послеоперационного периода была достоверно выше, чем у больных с генотипом CYP2C9\*2 430СС:  $5,5 \pm 2,07$  балла и  $6,69 \pm 1,88$ , соответственно ( $p < 0,05$ ). В первые, вторые, четвёртые и пятые сутки интенсивность боли у пациентов с генотипом CYP2C9\*2 430СТ также оказалась выше, однако статистической значимости выявлено не было. У больных с генотипом CYP2C9\*3 1075AA интенсивность боли по шкале ЦРШ оказалась достоверно выше, чем у носителей мутантного аллеля AC, на первые, вторые, третьи и пятые сутки послеоперационного периода:  $7,06 \pm 2,11$  и  $5,46 \pm 1,39$  балла ( $p < 0,003$ ),  $7 \pm 2$  и  $5 \pm 1$  балла ( $p < 0,04$ ),  $5,84 \pm 2,17$  и  $4,69 \pm 1,03$  балла ( $p < 0,04$ ),  $4,41 \pm 1,77$  и  $3,3 \pm 1,84$  балла ( $p < 0,02$ ), соответственно. Также было обнаружено, что у больных с генотипом CYP2C9\*2 430СТ выраженность диспепсии по опроснику GSRS оказалась выше, чем у больных с генотипом CYP2C9\*2 430СС:  $22,38 \pm 7,38$  и  $18,9 \pm 4,2$  баллов соответственно ( $p > 0,04$ ). У больных с генотипом CYP2C9\*3 1075AC выраженность диспепсии,

по данным опросника GSRS, оказалась ниже, чем у носителей аллеля AA:  $19,8 \pm 5,19$  и  $17,46 \pm 2,4$  ( $p < 0,1$ ), однако статистической значимости не обнаружено. У гетерозигот по полиморфному маркеру CYP2C9\*2 эпизодов нефротоксичности не выявлено, в то время как у гомозигот частота ОПП составила 7,77 % ( $n=7$ ), статистической значимости при использовании критерия Хи квадрат Пирсона не выявлено. У больных с генотипами CYP2C9\*3 1075AA и CYP2C9\*3 1075AC частота ОПП составила 7,22 % ( $n=6$ ) и 7,69 % ( $n=1$ ), соответственно. Статистической значимости при использовании критерия Хи квадрат Пирсона также не обнаружено.

**Заключение.** Выявлено статистически значимое влияние полиморфного маркера CYP2C9\*3 на эффективность послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных после кардиохирургических вмешательств. Также обнаружено статистически значимое влияние полиморфного маркера CYP2C9\*2 на выраженность диспепсии на фоне применения кетопрофена.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ № НШ-2698.2020.7.*

# Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа» в этнической группе абхазов

Эрдман В. В.<sup>1</sup>, Насибуллин Т. Р.<sup>1</sup>, Туктарова И. А.<sup>1</sup>, Тимашева Я. Р.<sup>1</sup>,

Матуа А. З.<sup>2</sup>, Викторова Т. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Россия, Уфа

<sup>2</sup> — Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии АНА, Абхазия, Сухум

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Уфа

**Ключевые слова:** этническая группа; абхазы; долголетие; ген фармакологического ответа; CYP1A2; PON1

## Для цитирования:

Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Матуа А.З., Викторова Т.В. Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа» в этнической группе абхазов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):24–25. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-24-25

**Введение.** Известно, что один и тот же лекарственный препарат по-разному воздействует на организм разных пациентов. Ключевым эндогенным фактором индивидуального фармакологического ответа является генетическая конституция [1]. Структурные особенности генов ферментов, принимающих участие в метаболизме лекарственных средств (ЛС), отвечают за широкую вариабельность возможных реакций организма на лечение. Учитывая генетическую гетерогенность популяций человека, актуальной задачей фармакогенетики является выявление возможных этноспецифических ДНК-маркеров генов чувствительности к фармакологическим препаратам [2]. Кроме того, риск развития побочных нежелательных эффектов ЛС увеличивается среди лиц пожилого и старческого возраста. Стареющий организм особенно предрасположен к заболеваниям, что закономерно влечёт за собой увеличение количества используемых ЛС и, как следствие, возрастание частоты неблагоприятных реакций на их применение. Изменяющийся с возрастом гормональный и иммунный статус организма также оказывает влияние на функционирование генов, что, в свою очередь, необходимо учитывать при терапии лиц разного возраста. Принимая во внимание полиморбидный статус пациентов преклонного возраста, важно исследовать множественные эффекты сочетанного влияния фармакологических препаратов. Молекулярно-генетической основой при этом может выступать индивидуальный характер межгенных взаимодействий.

**Цель.** Выявление комплексных фармакогенетических маркеров у лиц преклонного возраста

на основе анализа ассоциаций функциональных полиморфных локусов 12 генов «фармакологического ответа»: *ABCB* (rs1045642), *AKT1* (rs3803304), *CYP1A2* (rs762551), *CYP2C19* (rs4244285), *CYP2D6* (rs3892097), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs2740574), *H1F1A* (rs11549465), *MTHFR* (rs1801133), *NAT2* (rs1208), *PON1* (rs662), *NFE2L2* (rs6721961) с возрастом в этнической группе абхазов.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования сформирована группа, включающая 273 здоровых мужчин и женщин, не родственных между собой, коренных жителей Абхазии. Вся выборка лиц в возрасте от 20 до 105 лет включает индивидов среднего (20–59 лет), пожилого (60–74 года), старческого (75–89 лет) возраста и долгожителей (90–105 лет). Аллельные варианты генов идентифицированы методами аллель-специфичной ПЦР и ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием TaqMan-зондов. Результаты исследования проанализированы в программах GENEPOP, SPSS (v. 21.0), APSampler (v.3.6.1.). Сравнение групп индивидов разного возраста по частотам генотипов и аллелей по каждому полиморфному ДНК-маркеру выполнено с помощью точного критерия Фишера, для обработки полигенных данных — методом Монте-Карло Марковскими цепями (MCMC) [3].

**Результаты.** При однолокусном анализе ассоциаций установлены генетические маркеры, значимые для возраста долголетия в этнически однородной группе абхазов, по генам *CYP1A2* и *PON1*. Наблюдается снижение частоты «мутантного» аллеля *CYP1A2*\*A и возрастание частоты «дикого» аллеля *CYP1A2*\*C среди долгожителей (41,67 и 58,33 %, соответственно).

соответственно) относительно таковых в группах лиц среднего (61,62 и 38,38 %), пожилого (59,68 и 40,32 %) и старческого возраста (63,39 и 36,61 %), ( $p>0,01$ ). Соответствующие различия характерны для гомозиготных генотипов: в возрасте 90 лет и старше практически в два раза возрастает частота генотипа *CYP1A2*\*C/C ( $p>0,05$ ) и снижается частота генотипа *CYP1A2*\*A/A ( $p>0,01$ ). Сходная картина наблюдается и для полиморфного локуса гена *PON1*: в группе долгожителей статистически значимо снижена частота аллеля *PON1*\*A и генотипа *PON1*\*A/A и повышена частота аллеля *PON1*\*G и генотипа *PON1*\*G/G ( $p>0,01$ ). Аллель *PON1*\*662\*G, для которого установлено повышение частоты среди долгожителей, ассоциирован с усилением активности параоксоназы 1 по отношению к ксенобиотикам.

Мультилокусный анализ позволил выявить 14 паттернов, включающих полиморфные маркеры генов *ABCB*, *AKT1*, *CYP1A2*, *HIF1A*, *PON1* и *NFE2L2* в разных комбинациях, показывающих ассоциацию с возрастом старше 60 лет при уровне значимости  $p>0,05$ . Формирующими компонентами комплексных ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа», для которых установлено по-

вышение частоты с возрастом, является сочетание *CYP1A2*\*C+*PON1*\*G+*NFE2L2*\*T (15,54 % в старческой группе против 3,05 % в группе лиц среднего возраста, OR=5,95;  $p=0,0009$ ). Среди лиц старше 60 лет установлено снижение шансов обнаружения шести паттернов, в составе которых наиболее частыми элементами являются аллели *ABCB*\*T, *PON1*\*A и генотип *NFE2L2*\*G/G (36,97 % против 53,54 % в группе лиц среднего возраста, OR=0,51;  $P=0,007$ ).

**Выводы.** С долголетием в этнической группе абхазов ассоциированы аллели *CYP1A2*\*C, *PON1*\*G, *NFE2L2*\*T и генотипы *CYP1A2*\*C/C, *PON1*\*G/G. Возможно, что выживаемость и достижение возраста долголетия является, в частности, следствием носительства аллелей, которые обеспечивают более эффективный метаболизм ксенобиотиков, в том числе ЛС. Таким образом, подтверждается важность прогнозирования эффективности применения ЛС с учётом генетической конституции пациента и коррекцией на его возраст и этническую принадлежность.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007.*

#### Литература / References

1. Wilke RA, Dolan ME. Genetics and variable drug response. *JAMA*. 2011;306(3):306-307. DOI: 10.1001/jama.2011.998.
2. Holmes MV, Shah T, Vickery C et al. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One*. 2009;4(12):e7960. DOI: 10.1371/

journal.pone.0007960.

3. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113-2121. DOI: 10.1534/genetics.105.048090

# Исследование влияния полиморфизма генов *CYP3A5*, *CYP2B6* и *NAT2* на эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью

Юнусбаева М. М.<sup>1</sup>, Бородина Л. Я.<sup>2</sup>, Билалов Ф. С.<sup>3</sup>, Шарипов Р. А.<sup>2</sup>, Юнусбаев Б. Б.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Россия, Уфа

<sup>2</sup> — ГБУЗ Республиканский клинический противотуберкулёзный диспансер, Россия, Уфа

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Уфа

<sup>4</sup> — Тартуский университет, лаборатория эволюционной геномики, Эстония, Тарту

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; *CYP3A5*; *CYP2B6*; *NAT2*; туберкулёз; множественная лекарственная устойчивость

## Для цитирования:

Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Билалов Ф.С., Шарипов Р.А., Юнусбаев Б.Б. Исследование влияния полиморфизма генов *CYP3A5*, *CYP2B6* и *NAT2* на эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):26-27. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-26-27

**Введение.** Лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) — чрезвычайно сложный процесс, сопряжённый с низким показателем излечения и высокими показателями инвалидизации и смертности. Одной из возможных причин недостаточной эффективности лечения является индивидуальный фармакологический ответ пациента на противотуберкулёзные препараты (ПТП). Индивидуальный фармакологический ответ на лекарственные препараты зависит от целого ряда факторов, однако до 50 % неблагоприятных фармакологических ответов (развитие нежелательных реакций или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [1–3]. Большинство ПТП метаболизируются в печени посредством ферментов системы биотрансформации, которые кодируются генами, полиморфизм которых определяет фармакокинетику, фармакодинамику и эффективность препарата [2, 4].

**Цель.** Оценить эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от генотипа пациента по генам системы биотрансформации ПТП.

**Материалы и методы.** Мы провели генотипирование 16 полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP2E1* (инсерци-

онный полиморфизм), *CYP2B6* (*rs3745274*), *ABCB1* (*rs1128503*, *rs2032582*), *CYP3A4* (*rs4987161*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *CYP2C19* (*rs4244285*), *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*), *SLCO1B1* (*rs4149032*, *rs4149056*), делеционный полиморфизм генов *GSTM1* и *GSTT1* у больных МЛУ-ТБ ( $N=250$ ) и здоровых доноров ( $N=343$ ) Республики Башкортостан.

**Результаты.** Обнаружены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов 5 изученных полиморфных локусов генов *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP2B6* (*rs3745274*), *NAT2* (*rs1799930*, *rs1799931*) и *GSTM1*. Носители рискованных аллелей указанных выше полиморфизмов имели существенно более высокий риск развития МЛУ-ТБ ( $p<0,05$ ). Далее мы провели сопоставление результатов молекулярно-генетического анализа полиморфных локусов *rs776746* гена *CYP3A5*, *rs3745274* гена *CYP2B6* и *rs1799930*, *rs1799931* гена *NAT2*, показавших ассоциацию с ТБ, с результатами лечения. Нами было обнаружено, что среди больных МЛУ-ТБ, не показавших положительной динамики лечения, достоверно чаще встречаются носители генотипов *CYP3A5\*G/G* и *CYP3A5\*A/G*. Риск развития отрицательной/неблагоприятной динамики в лечении МЛУ-ТБ у носителей данных генотипов составил 2,2 ( $p=0,0003$ ; 95 % CI 1,4–3,3). Оценка взаимосвязи эффективности лечения МЛУ-ТБ с полиморфизмом *rs3745274* гена *CYP2B6*

не выявила достоверных ассоциаций. Генотипирование больных МЛУ-ТБ по полиморфным локусам *rs1799930* и *rs1799931* гена *NAT2* показало, что 35 и 48 % больных из нашей выборки являются «медленными» и «промежуточными» ацетиляторами. Среди больных МЛУ-ТБ с неблагоприятных исходом лечения достоверно чаще встречаются носители генотипов *NAT2 rs1799931\*AA* и *rs1799931\*AG*.

Риск развития отрицательной динамики в лечении МЛУ-ТБ у носителей данных генотипов составил 1,8 ( $p=0,003$ ; 95 % CI 1,2-2,8).

**Заключение.** Таким образом, можно заключить, что полиморфизмы генов *CYP3A5 (rs776746)*, *CYP2B6 (rs3745274)* и *NAT2 (rs1799931)* являются маркерами риска развития МЛУ-ТБ и могут рассматриваться в качестве предикторов эффективности лечения.

#### Литература / References

1. Ваниев Э.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией // *Туберкулез и болезни легких*. — 2016. — Т.94. — №7. — С.56-60. [Vaniev EV, Vasilieva IA, Ergeshov AE, Bagdasaryan TR. Difficulties in managing the patient with multiple drug resistant tuberculosis and concurrent conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(7):56-60. (In Russ).]. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-56-60.
2. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
3. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41(2):289-295. DOI: 10.1080/03602530902843483.
4. Можоккина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. — 2016. — Т.94. — №4. — С.6-12. [Mozhokina GN, Kazakov AV, Elistratova NA, Popov SA. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(4):6-12. (In Russ).]. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12.

# Клинический случай генетического обследования пациентки в поздней постменопаузе: оценка полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): FokI и A283G (BsmI)

**Вихарева А. А., Сафьяник Е. А., Попов А. А., Изможерова Н. В.**

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Екатеринбург

**Ключевые слова:** дефицит витамина D; полиморфизм FokI; полиморфизм A283G (BsmI)

**Для цитирования:**

Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Попов А.А., Изможерова Н.В. Клинический случай генетического обследования пациентки в поздней постменопаузе: оценка полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): FokI и A283G (BsmI) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):28-29. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-28-29

**Описание пациента.** Пациентка N., 71 год. Обратилась в МБУ «ЦГКБ № 6» г. Екатеринбурга с целью диагностики и коррекции соматической патологии. Длительность постменопаузы 19 лет. *Основные жалобы пациентки:* общая слабость, утомляемость. Длительность артериальной гипертензии 9 лет. Длительность СД 2 типа 6 лет. Переломы отрицает. Пациентка принимает периндоприл 2,5, индапамид 0,625 мг, метформин 1500 мг, колекальциферол 2000 МЕ в сутки.

**Диагноз:** Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая АГ. Ожирение I степени (ИМТ — 35,5 кг/м<sup>2</sup>). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤7,5 %. Риск 3 (высокий). Целевое АД — 130—139/>80 мм рт.ст. Стеатоз печени. ЖКБ: холецистэктомия по поводу ЖКБ от 2016 года. Хронический гастрит, ремиссия. ГЭРБ: дуодено-гастральный рефлюкс. Недостаточность кардии. Секторальная резекция правой молочной железы по поводу ФАМ от 2018 года. Остеоартроз коленных суставов. ФНС 1 ст.

Пациентка занимается ежедневной ходьбой в течение 30 минут. Тест 6-минутной ходьбы составил 400 метров. Тест на вставание со стула — 12 секунд. Учитывая возраст, факторы риска, пациентка направлена на определение 25(ОН)D сыворотки крови, на денситометрию.

По результатам денситометрии, МПК L1-L4 составила 0 SD, МПК проксимального отдела бедренной кости — 0,4 SD. Определение 25(ОН)D методом хемилюминесцентного иммуноанализа составило 10,36 нг/мл, что соответствует дефициту.

**Тип вмешательства.** Пациентке назначены ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, препараты глюкозамина, диацереина. Согласно схемам Российской

Ассоциации Эндокринологов 2015 г., рекомендована коррекция колекальциферолом по 7000 МЕ 1 р/сутки в течение 8 недель, с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу колекальциферола (2000 МЕ). Определение 25(ОН)D через 6 месяцев показало недостаточное повышение уровня 25(ОН)D: 24 нг/мл (недостаточный уровень).

**Показания к персонализации.** Недостижение адекватного уровня 25(ОН)D через 6 месяцев терапии стандартными схемами коррекции дефицита 25(ОН)D.

**Тип персонализации.** Молекулярно-генетическое исследование биоматериала пациентки (кровь с ЭДТА) с применением полимеразной цепной реакции проводилось в лаборатории «Гемотест» г. Екатеринбурга. Определение полиморфизмов VDR: b/B (BsmI Polymorphism; IVS10+283G>A) (rs1544410) и FokI Polymorphism; Ex4+4T>C (rs2228570).

**Изменения после персонализации.** Определение полиморфизмов VDR: b/B (BsmI Polymorphism; IVS10+283G>A) (rs1544410): гомозиготный вариант G/G. Согласно данным литературы, вариант A («B» или BsmI-) полиморфизма A283G (BsmI) связан с повышенной экспрессией гена и повышает сывороточный уровень 1,25(ОН)<sub>2</sub>D по сравнению с вариантом G («b» или BsmI+) [1]. Показано, что носители аллеля A обладают более высокой чувствительностью к высоким дозам колекальциферола по сравнению с пациентами с вариантом G [2]. Таким образом, у пациентки неблагоприятное сочетание аллелей в отношении чувствительности к витамину D.

FokI Polymorphism; Ex4+4T>C (rs2228570): гетерозиготный вариант T/C. FokI полиморфизм во втором экзоне гена VDR обусловлен заменой тимина на цитозин в первом из двух сайтов инициации транс-

ляции, что приводит к синтезу укороченного на три аминокислоты белка (аллель F). Таким образом трансляция начинается со второго сайта инициации, лежащего на три кодона дальше. При T варианте (аллель f) инициация трансляции начинается с первого кодона. Активность по реализации эффектов  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , по некоторым данным, выше у короткой версии белка (аллель F или C, или форма M4), чем у длинной (аллель f или T, или форма M1) [3, 4]. Активность по реализации эффектов  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  выше у короткого варианта белка, чем у длинного. Российскими исследователями проведено изучение полиморфизма FokI гена VDR и уровнем кальцидиола крови у жителей Арктического региона на примере Ямало-Ненецкого автономного округа. Анализ результатов генотипирования выявил статистически

значимую связь между аллелем C полиморфизма FokI гена VDR и дефицитом витамина D [5]. Таким образом, гетерозиготный вариант T/C полиморфизма FokI может способствовать недостаточной коррекции уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  пациентки.

**Динамика.** Учитывая проведённое генетическое исследование, пациентке рекомендован приём 4000 МЕ колекальциферола. На фоне терапии пациентка отмечает уменьшение слабости и утомляемости.

**Заключение.** Технологии персонализации полезны при условии комплаентности пациента. Необходимы эпидемиологические исследования в регионе для разработки и внедрения программных алгоритмов для трактовки полученных результатов в условиях отсутствия врача-генетика в ЛПУ.

#### Литература / References

1. Palomba S, Orio F Jr, Russo T et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):943-952. DOI: 10.1007/s00198-004-1800-5
2. Cavalcante IG, Silva AS, Costa MJ et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol.* 2015;66:10-16. DOI: 10.1016/j.exger.2015.07.013
3. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res.* 1997;12(6):915-921. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.6.915
4. Gentil P, de Lima Lins TC, Lima RM et al. Vitamin-D-receptor genotypes and bone-mineral density in postmenopausal women: interaction with physical activity. *J Aging Phys Act.* 2009;17(1):31-45. DOI: 10.1123/japa.17.1.31
5. Батурич А.К., Сорокина Е.Ю., Вржесинская О.А. и др. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики // *Вопросы питания.* — 2017. — Т.86. — №4. — С.77-84. [Baturin AK, Sorokina EYu, Vrzhesinskaya OA et al. The study of the association between rs2228570 polymorphism of VDR gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017;86(4):77-84. (In Russ.). DOI:10.24411/0042-8833-2017-00062.

# Клинический случай персонализации терапии варфарином: фармакогенетическое тестирование и межлекарственное взаимодействие

Георгиева К. С.<sup>2</sup>, Павлова С. И.<sup>1</sup>, Богданова С. М.<sup>1</sup>, Бурашникова И. С.<sup>2</sup>, Максимов М. Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», Россия, Чебоксары

<sup>2</sup> — Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань

**Ключевые слова:** персонализация терапии; варфарин; фармакогенетическое тестирование; межлекарственное взаимодействие

## Для цитирования:

Георгиева К.С., Павлова С.И., Богданова С.М., Бурашникова И.С., Максимов М.Л. Клинический случай персонализации терапии варфарином: фармакогенетическое тестирование и межлекарственное взаимодействие // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):30-31. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-30-31

Первичная и вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий является актуальной, в связи с увеличением риска ишемического инсульта в 3—5 раз, а смертности в 1,5—2 раза [1]. Препаратами выбора остаются пероральные антикоагулянты непрямого действия, а также новые оральные антикоагулянты. Значительная «доказательная база» эффективности накоплена для варфарина. Несмотря на существующие схемы подбора доз варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО), значительными остаются риски кровотечений, которые развиваются почти в 26 % случаев, среди которых «большие», в том числе фатальные — почти в 4,2 % [2, 3]. Риск кровотечений соотносится с уровнем МНО и увеличивается в 1,37 раза на каждые 0,5 единицы его повышения.

В настоящее время доказано, что дозирование варфарина зависит от генетических особенностей пациента, а именно от носительства полиморфизмов, задействованных в его фармакокинетике и фармакодинамике. Основным ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P-450 CYP2C9. Носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 (*rs1799853*) и CYP2C9\*3 (*rs1057910*) гена CYP2C9 приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и повышению риска геморрагических осложнений. Ген *VKORC1* кодирует молекулу-мишень для варфарина — субъединицу 1 витамин К эпоксидредуктазного комплекса [2, 4]. Носительство полиморфизма G3673A (*rs9923231*) гена *VKORC1* ассоциировано с повышен-

ным риском кровотечений при применении варфарина [1, 2, 5]. Кроме того, в процессе свертывания крови принимает участие фермент  $\gamma$ -глутарил карбоксилаза (GGCX), осуществляющий посттрансляционное  $\gamma$ -карбоксилирование глутамат-содержащих белков системы свертывания крови — II (F2), VII (F7), IX (F9), X (F10) факторов. Показано, что некоторые полиморфизмы гена *GGCX*, например, *rs12714145 8016G>A*, *rs11676382 2084+45 G>C* ассоциированы с более низкими подобранными дозами варфарина. Также генотип *CC* по полиморфному маркеру V433M CYP4F2 требует подбора более низких доз варфарина по сравнению с пациентами с генотипами *CT* и *TT* [2, 5]. Дозирование варфарина с учётом результатов генотипирования по данным полиморфизмам может повысить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Также существуют различные алгоритмы расчёта дозы варфарина с учётом генотипа, а также принимаемой сопутствующей фармакотерапии, наиболее известным из которых является WarfarinDosing.

**Описание пациента.** Пациентка В., русская, 54 года. **Основной диагноз:** ИБС: Нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердий. Стенокардия напряжения, ФК 2. **Конкурирующий диагноз:** Врождённый порок сердца. Двустворчатый аортальный клапан: Комбинированный аортальный порок. СДСТ: Врождённая недостаточность митрального клапана 3-й степени. Наблюдалась в терапевтическом отделении г. Чебоксары. **Тип вмешательства.** Принимала в качестве антикоагулянта препарат варфарин внутрь по 2,5 мг — 2 таблетки в 18:00 (5 мг в сутки).

**Показание к персонализации:** на фоне назначенной терапии у пациентки отмечалась избыточная степень коагуляции, увеличение МНО до 8, в связи с чем было рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования с целью подбора дозы варфарина.

**Тип персонализации:** фармакогенетическое тестирование методом ПЦР в режиме реального времени. Определяли полиморфизмы: *CYP2C9* \*2, \*3, \*5, \*6, rs9923231 гена *VKORC1* (маркер G1639A), rs2108622 гена *CYP4F2* (маркер G1279A), rs11676382 гена *GGCX* (маркер 2084+45 G>C). Было выявлено гетерозиготное носительство полиморфизмов *CYP2C9*\*2 (генотип AC) и 2084+45 G<C гена *GGCX* (генотип CG), а также гомозиготное носительство полиморфизма G1639A гена *VKORC1* (генотип AA), что могло стать причиной гипокоагуляции при назначении варфарина в дозе 5 мг у данной пациентки.

**Изменения после персонализации.** С учётом результатов генотипирования, с помощью калькулятора WarfarinDosing была рассчитана доза варфарина, которая составила 1,75 мг/сут. Пациентка принимала варфарин в указанной дозе в течение двух месяцев с МНО в пределах 2,5–2,8.

**Динамика.** Через 2 месяца она была повторно госпитализирована в терапевтическое отделение с обширным внутренним кровотечением. Отмечалась выраженная анемия, гемоглобин при поступлении — 55,0 г/л, МНО — 12. После тщательного сбора анамнеза было выяснено, что участковым терапевтом в связи с ОРВИ были назначены азитромицин в дозе

500 мг, флуконазол в дозе 150 мг, а также пациентка принимала ибупрофен в суточной дозе 600 мг в связи с гипертермией. Причиной развития геморрагического синдрома в данном случае явилось межлекарственное взаимодействие варфарина и препаратов, назначенных для лечения ОРВИ. В частности, отмечалось фармакокинетическое взаимодействие варфарина и ибупрофена на уровне связи с белками крови с вытеснением варфарина, и потенцирование антикоагулянтного эффекта на фоне одновременного применения азитромицина и варфарина, в связи со снижением биотрансформации пероральных антикоагулянтов под действием макролидов. Также причиной усиления антикоагулянтного действия варфарина можно считать угнетение активности изоферментов *CYP2C9*, *CYP3A4* под влиянием флуконазола. Пациентке было перелито две дозы свежзамороженной плазмы, одна доза эритроцитарной массы. В дальнейшем она была выписана домой с МНО 2,7. В связи с необходимостью постоянной антикоагулянтной терапии, была проведена беседа о важности лабораторного контроля, ведения дневника, коррекции дозы варфарина при изменениях диеты и сопутствующей фармакотерапии.

**Выводы.** В данном случае, несмотря на проведение генотипирования, развились осложнения в виде кровотечения, вызванные изменением сопутствующей фармакотерапии. При назначении варфарина необходимо учитывать множество факторов, включая возраст, пол, национальность, образ жизни, генетические особенности пациента, сопутствующую терапию и избегать полипрагмазии.

## Литература / References

1. Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Коссовская А.В., Маринин В.Ф. Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях // *ТМЖ*. — 2015. — Т.59. — №1. — С.60-62. [Gavrisyuk EV, Sychev DA, Kazakov RE et al. Experience in the use of pharmacogenetic testing for personalizing warfarin dosing in outpatient conditions. *TMJ*. 2015;59(1):60-62. (In Russ).]
2. Сычев Д.А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования. — СПб.: Алкорбио; 2010. [Sychev DA. Personalizirovannaya antikoagulyantnaya terapiya na osnove rezul'tatov farmakogeneticheskogo testirovaniya. SPb.: Alkorbio; 2010. (In Russ).]
3. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т.19. №1. — С.61-68. [Sychev

DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adrijanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61-68. (In Russ).]

4. Румянцев Н.А., Сычёв Д.А., Кукес В.Г., и др. Опыт индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов в условиях функционирования центра персонализированной медицины // *Казанский медицинский журнал*. — 2015. — Т.96. — №6. — С.1065-1068. [Rumyantsev NA, Sychev DA, Kukes VG. Experience of individualization of oral anticoagulants use and dosage in personalized medicine centre conditions. *KMJ*. 2015;96(6):1065-1068. (In Russ).]. DOI: 10.17750/KMJ2015-1065

5. Bairova TA, Sambyalova AYU, Rychkova LV et al. Pharmacogenetic warfarin dosing algorithm in the Russian population. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;(3):40-44.

# Опыт применения молекулярного профилирования тканей Foundation One у пациента с аденокарциномой пищевода

Гурьянова А. А.<sup>1</sup>, Поддубская Е. В.<sup>1,2</sup>, Секачева М. И.<sup>1</sup>, Бондаренко А. П.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> — Многопрофильный медицинский центр «ВитаМед», Россия, Москва

**Ключевые слова:** молекулярное профилирование тканей; Foundation One; аденокарцинома пищевода; геномное профилирование; ниволумаб; полногеномное секвенирование; онколгия; химиоиммунная терапия; ипилимумаб

## Для цитирования:

Гурьянова А.А., Поддубская Е.В., Секачева М.И., Бондаренко А.П. Опыт применения молекулярного профилирования тканей Foundation One у пациента с аденокарциномой пищевода // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):32-33. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-32-33

**Введение.** Несмотря на успехи, связанные с применением таргетной и иммунотерапии, перед онкологами стоит проблема персонализированного подбора эффективного лечения для пациентов с онкологическими заболеваниями. Геномное профилирование может служить основой для рекомендаций по лечению пациентов с солидными опухолями. Существующие инструменты для оценки полных профилей РНК, геномной ДНК (Foundation One, OncoPrint) показывают свою эффективность [1, 2].

В связи с этим, приводится клинический случай пациента с аденокарциномой пищевода T3N2M1 G2 (IV стадия), изменение схемы терапии которого с учетом данных полногеномного секвенирования на платформе Foundation One вызвало регресс образования желудка, сокращение размеров забрюшинных лимфоузлов и очаговых образований в лёгких.

**Цель.** Представить клинический случай, подтверждающий важность и необходимость персонализированного подхода при терапии солидных опухолей.

**Материалы и методы.** Проведён анализ данных анамнеза, результатов гистологического и иммуногистологического исследований, ПЭТ-КТ и картины ультразвукового исследования, данных секвенирования следующего поколения пациента с аденокарциномой пищевода.

**Результаты.** Пациент, 64 года, обратился с жалобами на появление икоты, затруднение прохождения твердой пищи в течение 3 месяцев, боли схваткообразного характера, тошноту.

**Выполнено ПЭТ-КТ:** визуализируется зона гиперметаболизма циркулярного характера в стенке пи-

щевода на протяжении 66 мм, распространяющаяся на кардиальный отдел желудка; в печени субтотально (максимальными размерами до 28×35×31 мм); в лимфатических узлах нижнедиафрагмальной группы, парагастральной клетчатки, парааортальной группы. Цитологическое исследование препарата тканей печени — цитогамма метастаза железистого рака. Эзофагогастроуденоскопия + биопсия: объёмное образование пищевода. Результаты гистологического исследования: фрагменты умеренно дифференцированной аденокарциномы преимущественно криброзного строения с диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией стромы с примесью эозинофильных лейкоцитов; отдельные фрагменты частично покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием. Результаты иммуногистохимического исследования — умеренно дифференцированная аденокарцинома, в ткани желудка и печени экспрессия Her2neu отсутствует.

Было рекомендовано проведение химиотерапии по схеме Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> + Карбоплатин AUC2 в еженедельном режиме (12 курсов). Учитывая положительную динамику на фоне лечения Паклитаксел + Карбоплатин в еженедельном режиме, рекомендовано продолжить лечение (в связи с техническими сложностями лечения в прежнем режиме) по схеме Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + Карбоплатин AUC6 1 р/3 недели. После 3 курсов — стабилизация, лечение продолжено по той же схеме. При контрольном УЗИ ОБП спустя 3 курса — увеличение размеров метастатических очагов печени, появление нового очага у стенки желчного пузыря.

Учитывая прогрессирующее основное заболевание, нарастание симптоматики рекомендовано проведение иммунотерапии по схеме Ниволумаб 3 мг/кг в/в кап 1 р/2 недели + Ипилимумаб 1 мг/кг в/в кап 1 р/6 нед. Проведён пересмотр гистологического материала — PD-L1 CPS>1 позитивная опухоль 8,0 %.

При контрольных обследованиях спустя год выявлена отрицательная динамика в виде появления метаболически активного образования в желудке до 90 мм — продолженный рост опухоли пищевода. Паракаваальный л/у на уровне почки слева 10×25 мм с повышенной метаболической активностью. В лёгких очаги до 7 мм на фоне метаболической активности.

Вновь выполнена ЭГДС + биопсия образования желудка, гистологический материал направлен на полногеномное секвенирование с помощью FoundationOne. Обнаружены мутации: CCNE1—амплификация, KDR—G1108W, MSH3—перестройка экзона 11, TP53—G266E. С учётом того, что в доклинических исследованиях на клетках злокачественных опухолей с дефицитом MSH3 была продемонстрирована повышенная чувствительность к

препаратам химиотерапии цисплатину, оксалиплатину и SN-38 [3], а также учитывая клинический статус (общее состояние ECOG 1, распространённость основного заболевания, гистологический тип) рекомендовано продолжить проведение иммунотерапии по схеме Ниволумаб 360 мг в/в кап 1р/3 недели + на фоне иммунотерапии начать химиотерапию по схеме XELOX 1р/3 нед.

ПЭТ-КТ спустя 6 месяцев — положительная динамика за счёт регресса экзофитного образования желудка, в стенке желудка очагов фиксации РФП не выявлено. Снижение неоднородной фиксации ФДГ в печени, сокращение размеров забрюшинных л/у с регрессом фиксации ФДГ. Сокращение размеров очаговых образований в лёгких. На фоне химиоиммунной терапии достигнут частичный ответ, рекомендовано продолжить лечение по схеме XELOX+ Ниволумаб 360 мг в/в кап 1 р/3 недели.

**Заключение.** Приведённый клинический случай демонстрирует важность персонального подхода к выбору терапии. Для оптимизации лечения онкологических пациентов, молекулярное профилирование должно проводиться раньше и охватывать более широкую категорию пациентов.

#### Литература / References

1. Takeda M, Takahama T, Sakai K et al. Clinical Application of the Foundation One CDx Assay to Therapeutic Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors [published online ahead of print, 2020 Dec 16]. *Oncologist*. 2020;10.1002/onco.13639. DOI: 10.1002/onco.13639
2. Poddubskaya EV, Baranova MP, Allina DO et al. Personalized prescription of tyrosine kinase inhibitors in unresectable metastatic

cholangiocarcinoma. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:21. Published 2018 Sep 6. DOI: 10.1186/s40164-018-0113-x

3. Park JM, Huang S, Tougeron D, Sinicrope FA. MSH3 mismatch repair protein regulates sensitivity to cytotoxic drugs and a histone deacetylase inhibitor in human colon carcinoma cells. *PLoS One*. 2013;8(5):e65369. Published 2013 May 28. DOI: 10.1371/journal.pone.0065369

# Случай персонализированного подхода к терапии железодефицитной анемии

Жарылкасынова Г. Ж.

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**Ключевые слова:** полиморфизм гена MDR1; железодефицитная анемия; генотипирование

**Для цитирования:**

Жарылкасынова Г.Ж. Случай персонализированного подхода к терапии железодефицитной анемии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):34. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-34

**Введение.** В настоящее время большой интерес учённых привлекает изучение полиморфизма гена MDR1, который детерминирует синтез гликопротеина P, являющегося активным транспортёром лекарственных веществ в клетках. Несмотря на то что до сих пор в литературе не удаётся найти работ по изучению роли полиморфизма гена MDR1 в степени усвоения препаратов железа, было доказано, что при наличии определённых изоформ данного гена активность транспортёра бывает сниженной, в частности, ряд исследований показали низкую активность гликопротеина P при генотипе CC гена C3435T MDR1.

**Описание клинического случая.** Пациентка, 22 года, страдает железодефицитной анемией средней степени тяжести алиментарного генеза, без сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта. Ранее принимала препарат железа (II) в виде Феррум лека (железа (III) гидроксид полимальтозат) 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев. В динамике отмечался незначительный подъём уровня гемоглобина с 75 г/л до 82 г/л.

В момент осмотра предъявляет жалобы на слабость, головокружение, «мушки перед глазами». Объективно: отмечается бледность кожных покровов и видимых слизистых. Общий анализ крови: гемоглобин — 80 г/л; эритроциты — 3,1; гематокрит — 42; цветной показатель — 0,8; ретикулоциты — 3 %; средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 1,6; средний объём эритроцита — 1,3 мкм<sup>3</sup>. Анализ крови на ферритин — 150 мкг/л.

**Тип вмешательства.** В результате генотипирования было определено, что у пациентки имеется генотип CC гена C3435T MDR1.

**Тип персонализации.** На основании данных лабораторных анализов и генотипирования пациентке

была назначена персонализированная ферротерапия с повышенной дозой препарата железа (III) в виде Мальтофера (железа (III) гидроксид полимальтозат) 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

**Динамика в результате персонализации.** В динамике через 1 месяц ферротерапии отмечено снижение субъективной симптоматики (с 6 баллов по визуальной-аналоговой шкале до 4 баллов), снижение проявлений сидеропенического синдрома, прирост уровня гемоглобина до 95 г/л; эритроцитов — до 3,3; гематокрита — до 44; цветного показателя — до 0,9; ретикулоцитов — до 5 %; средней концентрации гемоглобина в эритроците — до 1,8; среднего объёма эритроцита — до 1,4 мкм<sup>3</sup> и ферритина — до 180 мкг/л.

В динамике через 3 месяца ферротерапии отмечено снижение субъективной симптоматики (с 6 баллов по визуальной-аналоговой шкале до 1 балла), купирование проявлений сидеропенического синдрома, прирост уровня гемоглобина до 115 г/л, эритроцитов — до 3,6; гематокрита — до 46; цветного показателя — до 1,0; ретикулоцитов — до 6 %; средней концентрации гемоглобина в эритроците — до 1,9; среднего объёма эритроцита — до 1,5 мкм<sup>3</sup> и ферритина — до 220 мкг/л.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие генотипа CC гена C3435T MDR1, который детерминирует менее активную форму гликопротеина P, может быть возможной причиной низкой степени усвоения препарата железа, что требует дальнейших исследований. Более глубокие исследования позволят лучше понять роль клеточных транспортёров и генов, детерминирующих их в процессе активного транспорта железа в клетках и тем самым позволят вносить необходимые корректировки в индивидуальный план лечения пациентов в соответствии с их фармакогенетическими особенностями.

# Влияние результатов генотипирования в подборе терапии первичного психоза с суицидальной попыткой

Кулакова Н. Л.<sup>1</sup>, Абдусаламова О. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — БУ «Республиканская психиатрическая больница» Минздрава Чувашии, Россия, Чебоксары

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», Россия, Чебоксары

**Ключевые слова:** генотипирование; первичный психоз; суицидальные мысли; фармакогенетическое тестирование; ген CYP2D6

## Для цитирования:

Кулакова Н.Л., Абдусаламова О.А. Влияние результатов генотипирования в подборе терапии первичного психоза с суицидальной попыткой // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):35. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-35

**Описание пациента.** Пациент В., 23 года, доставлен в психиатрическую больницу впервые в жизни в связи с суицидальной попыткой на фоне болезненных переживаний. До госпитализации психиатрами не наблюдался. Раннее развитие без особенностей. После окончания школы поступил в колледж, где отучился на «электрика», отслужил в армии год. По характеру с детства был тихим, спокойным, самостоятельным. Психическое состояние изменилось с начала 2020 года, когда начал ощущать слезку по телефону, беспричинно уволился с работы, начал замыкаться в себе. Однократно обращался к психотерапевту, который амбулаторно назначил кветиакс в дозе 200 мг/сут. Однако состояние пациента ухудшалось, начал высказывать, что его преследуют «воры в законе», что его хотят убить, в результате чего нанёс себе колото-резаную рану в шею. Стационарно пролечился в хирургическом отделении, где начал испытывать вербальные галлюцинации угрожающего характера. При поступлении был крайне тревожен, на месте не удерживался, боялся слезки, активно высказывал бредовые идеи воздействия и преследования, коррекции не поддавался. Был выставлен диагноз: «Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» F 23.1.

**Тип вмешательства.** Начал получать раствор галоперидола в дозе 15 мг/сут с раствором бромдигидрохлорфенилбензодиазепина внутривенно капельно. На фоне терапии оставался подозрительным, тревожным, сохранялись суицидальные мысли, редукции бредовых идей не наблюдалось, в связи с чем увеличена доза галоперидола до 20 мг/сут, присоединен клозапин в дозе 25 мг/сут, с постепенным наращиванием до 100 мг/сут, затем был переведён на приём трифлуоперазина 20 мг/сут в комбинации с клозапином 100 мг/сут. Переносимость препаратов оставалась удовлетворительной, однако явной положительной динамики не наблюдалось.

**Показания к персонализации.** В связи с неэффективностью терапии нейрорептиками в обычных дозах, отсутствием ремиссии было решено применить персонализированный подход к выбору терапии.

**Тип персонализации.** Выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью определения генотипа гена CYP2D6 с помощью ПЦР в режиме реального времени. Ген CYP2D6 ответственен за фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств, в том числе и нейрорептиков, известно более 80 его аллелей. Препараты, метаболизируемые CYP2D6, имеют низкий терапевтический индекс, т. е. разница между дозой, необходимой для достижения лечебного эффекта и токсической дозой невелика.

В данном случае пациент оказался носителем CYP2D6\*2, одним из лиц, имеющих мутацию с высокой метаболизирующей активностью.

**Изменения после персонализации.** У носителей CYP2D6\*2 из-за ускоренного метаболизма лекарственных средств для достижения терапевтического эффекта доза лекарственного средства должна быть выше, чем для активных метаболизаторов.

На основе результатов генотипирования пациента было предложено увеличить дозу трифлуоперазина до максимальной суточной дозы — 40 мг/сут в комбинации с клозапином 100 мг/сут.

**Динамика.** В психическом состоянии пациента наметилась положительная динамика: отметил снижение тревоги и страха, появилась критика к бредовым высказываниям про преследование, начал лучше спать. Переносимость лекарственных препаратов оставалась удовлетворительной.

**Заключение.** Фармакогенетическое тестирование гена CYP2D6 открывает дополнительные возможности для персонализированного подбора терапии у пациентов с неэффективностью обычных доз нейрорептиков, позволяет глубже изучить проблему индивидуализации терапии в психиатрической практике.

# Фармакогенетический подход в осуществлении выбора нестероидного противовоспалительного препарата у пациентки с синдромом хронической тазовой боли

Мамина Р. М.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Астрахань

**Ключевые слова:** генотипирование; фармакогенетическое тестирование; НПВП; синдром хронической тазовой боли; персонализация терапии

## Для цитирования:

Мамина Р.М. Фармакогенетический подход в осуществлении выбора нестероидного противовоспалительного препарата у пациентки с синдромом хронической тазовой боли // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):36-37. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-36-37

**Описание пациента.** Больная К., 49 лет, находилась в неврологическом отделении частного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть», г. Астрахани с 22.02.2018 по 05.05.2018 гг. с диагнозом: синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Двусторонняя люмбоишиалгия с выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромами. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Деформирующий спондилез (22.02.2018 г.).

При поступлении предъявляла жалобы на выраженные стойкие боли в области таза и скованность в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией по заднебоковой поверхности обеих ног, усиливающиеся при движении, осевой и статической нагрузке; снижение качества жизни и нарушение сна из-за выраженного болевого синдрома.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые боли в области таза появились несколько лет назад. Неоднократно получала стационарное лечение в неврологическом отделении ЧУЗ МСЧ г. Астрахани. Кроме того, неоднократно лечилась амбулаторно. Получала таблетированные нестероидные противовоспалительные препараты (найзилат, диклофенак, ибупрофен), также использовала НПВП-содержащие мази. Курс применения НПВП был коротким, ввиду появления на фоне их приёма тошноты, рвоты, изжоги, болезненных ощущений в гастроуденальной области, что заставляло пациентку самостоятельно прекращать приём НПВП через 2—3 дня от начала амбулаторного лечения. Со слов больной, приём омепразола в дозе 20 мг в сутки, однократно утром, не обеспечивал предупреждение появления НПР со стороны ЖКТ. Болевой синдром при этом не купировался.

В течение последних нескольких дней интенсивность болей усилилась, нарушился сон, в связи с чем пациентка обратилась в ЧУЗ МСЧ г. Астрахани для получения стационарного лечения.

Из анамнеза жизни известно, что страдает хроническим эрозивным гастродуоденитом, с обострениями 2—3 раза в год; желчекаменной болезнью.

**Краткая клиническая характеристика пациента.** Общее состояние неудовлетворительное. В сознании, контактна, на вопросы отвечает правильно.

Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Гиперстенический конституциональный тип.

Походка анталгическая, положение тела шадящее. В позе Ромберга устойчива. Анталгический сколиоз. Пальпация паравертебральных точек в пояснично-крестцовом отделе позвоночника резко болезненна. Выраженный дефанс мышц спины в проекции пояснично-крестцового отдела, с двух сторон. Синдром Нери положительный. Синдром Ласега справа 40 градусов, слева 35 градусов. Движения в пояснично-крестцовом отделе ограничены при наклонах вперед и назад, резко болезненны. Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 9 баллов.

Щитовидная железа не увеличена. При пальпации безболезненна.

Грудная клетка правильной формы. Перкуторно над всей поверхностью лёгких определяется лёгочный звук. Аускультативно — дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 18 в минуту.

Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости: правая по правому краю грудины, верхняя — 3 ребро; левая —

по левой среднеключичной линии. Тоны сердца умеренно приглушены. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений — 75 в минуту. АД — 120/80 мм. рт.ст.

Живот мягкий, при пальпации в гастродуоденальной зоне безболезненный. Печень не пальпируется. Перкуторно нижний край печени по краю правой реберной дуги.

Отёков нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

**Тип вмешательства.** До персонализации терапии пациентка стационарно и амбулаторно получала НПВП без учёта данных результатов исследования на носительство полиморфных аллелей гена CYP2C9, участвующего в метаболизме НПВП. Назначение НПВП данной больной было сопряжено с развитием НПР, что ограничивало возможности применения препаратов этой группы. Миорелаксанты центрального действия (мидокалм), в сочетании с физиотерапевтическим воздействием (интерференцтерапией) давали временный эффект и не обеспечивали стойкой ремиссии.

**Показания к персонализации.** Показанием к персонализации терапии послужила необходимость длительного обезболивания с применением НПВП у пациентки с СХТБ, на фоне частых эпизодов развития НПР в анамнезе заболевания и сопутствующей коморбидной патологии в виде эрозивного гастродуоденита.

**Тип персонализации.** Генотипирование образца крови пациентки, для определения возможного носительства полиморфных аллелей гена CYP2C9.

**Изменения после персонализации.** Пациентка оказалась носителем медленной (PM) аллели CYP2C9\*3. В связи с чем, было принято решение о назначении ацеклофенака (аэртала), не являющегося субстратом изофермента цитохрома P-450 CYP2C9. Препарат назначался в средние терапевтической дозе 100 мг/сут, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов НПВП в клинической практике» и инструкциями государственного реестра лекарственных средств.

**Динамика.** На фоне применения ацеклофенака, подобранного по результатам генетического тестирования, отмечалась хорошая переносимость препарата. Состояние больной к 7-му дню стационарного лечения заметно улучшилось, интенсивность боли уменьшилась (9 баллов vs 5 баллов по ВАШ). Нормализовалось общее состояние и сон, улучшилось качество жизни. На фоне проводимого лечения проявления НПР не отмечались.

**Заключение.** В данном клиническом случае технологии персонализированной терапии позволили индивидуально подобрать пациентке наиболее рациональный, эффективный и безопасный НПВП для лечения болевого синдрома.

## Фармакогенетическое тестирование пациента для подбора терапии НПВП

Пономарева Н. Ю., Митьковский С. В., Митьковский В. Г., Ямпольская Е. Н.,

Лазарев В. В., Кадникова Н. Г., Кочетков А. В.

ФГБУЗ Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России, Московская область, Россия

**Ключевые слова:** генотипирование; фармакогенетическое тестирование; НПВП; болезнь Жильбера; персонализация терапии

### Для цитирования:

Пономарева Н.Ю., Митьковский С.В., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Лазарев В.В., Кадникова Н.Г., Кочетков А.В. Фармакогенетическое тестирование пациента для подбора терапии НПВП // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):38-39. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-38-39

**Описание пациента.** Пациент А., 39 лет, из отделения травматологии и ортопедии с нейрохирургическими койками ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России. Боли в шее и спине на протяжении нескольких лет, с сентября 2019 г. — ухудшение, после курса медикаментозного лечения болевой синдром уменьшился незначительно. Хронический эрозивный гастрит на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), лекарственная и пищевая аллергия (на но-шпу, новокаин, соки). При ранее проведённом по поводу гипербилирубинемии (случайная лабораторная находка) исследовании гена уридин-дифосфат-глюкуронил-трансферазы UGT1A1 выявлено 6ТА/7ТА гетерозиготное состояние промоторной области — болезнь Жильбера. Обследован по поводу дорсопатии, торакалгии на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника с болевым и мышечно-тоническим синдромом. На МРТ отмечены: картина дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника, грыжи дисков С5—С6, с тенденцией к секвестрации грыжи диска, проявления умеренно выраженного спондилоартроза, спондилез. Консультирован нейрохирургом. По поводу грыжи диска с синдромом компрессионно-шейной миелопатии проведена эндоскопическая микродискэктомия, стабилизирующая операция на уровне С4—С6. Рекомендовано длительное лечение НПВП по поводу выраженного болевого синдрома.

**Тип вмешательства.** *Применяемое лечение до персонализации.* Приём НПВП без учёта индивидуального ответа на назначенные фармпрепараты проявлялся повторными эпизодами развития нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ.

**Показания к персонализации.** *Что послужило поводом применения персонализации?* Необходимость

дифференцированного подхода для выбора рациональной фармакотерапии на основе генотипирования пациента, снижающей риск нежелательных лекарственных реакций.

**Тип персонализации.** *Какой метод был использован для персонализации терапии?* Молекулярно-генетическое исследование (с учётом осложнённого семейного анамнеза по ССЗ, тромбозу, нарушениям углеводного и липидного обмена, онкозаболеваниям) проведено по 254 однонуклеотидным полиморфизмам (single nucleotide polymorphism — SNP) «Генетический паспорт», включающий, в т. ч. следующие профили лаборатории: детоксикация; метаболизм лекарственных препаратов и алкоголя (13 SNP), риск развития побочных эффектов, определение дозы лекарственных препаратов (9 SNP) и диагностика болезни Жильбера (1 SNP). Биоматериал — венозная кровь с этилендиаминтетрауксусной кислотой (КЗ-ЭДТА); метод генодиагностики — полимеразная цепная реакция (RT-PCR) reverse transcription polymerase chain reaction (выделение, амплификация, наращивание исследуемых целевых фрагментов генов, детекция полученных результатов; трактовка протоколов генотипирования выявленных полиморфных вариантов генов на основе данных метаанализов по доказанным ассоциациям генотипов с патогенезом заболеваний и особенностями фармакокинетики [1].

**Изменения после персонализации.** *Что предпринято на основе тестирования?*

В аналитическом заключении выявлены следующие особенности генотипа (актуальные для пациента в рамках фармакогенетического исследования): гетерозиготный полиморфизм в гене *UGT1A1* \*28 6ТА>7ТА rs34815109 6ТА/7ТА, подтверждающий мягкий ва-

риант синдрома Жильбера — OMIM#143500 Gilbert syndrome), который предполагает нарушение метаболизма лекарственных веществ (парацетамол, рифампицин, иринотекан и др.) с дозозависимой гемато- и гепатотоксичностью. При исследовании панели генов, продукты которых ассоциированы с нарушением детоксикации ксенобиотиков, выявлен гетерозиготный полиморфизм генов: *CYP2D6* rs1065852; *GSTP1* rs1695/rs1138272; *NAT2* rs1801280/rs1799930; *TPMT\*3C* rs1142345/\*3B rs1800460; *CYP2C19\*2* rs4244285; *CYP1A2* rs762551; *CYP2C9\*2* rs1799853/\*3 rs1057910. Для анализа фармакокинетики НПВП пациента актуальны последние 3 гена (подчеркнуты). Из них наиболее важными являются два «медленных варианта» гена *CYP2C9\*2* и \*3, которые значимо (в зависимости от полиморфизма — \*2 или \*3 и от гетеро- или гомозиготности) влияют на снижение клиренса различных НПВП — от 0 до 76 %. Изоформы *CYP2C9\*2* и \*3 определяют сниженную активность фермента цитохром P-450, вклад которого в метаболизм различных НПВП составляет от 40 до 90 %. Кроме того, необходимо учитывать и другие изоформы P-450 (*CYP2C19*; *CYP1A2* и др.) и ферменты (*UGT* и др.), участвующие в метаболизме НПВП [2, 3]. Выявленный генотип, сочетанно предрасполагающий к замедленному метаболизму НПВП, позволяет объяснить развитие нежелательных проявлений эрозивной гастропатии (с высоким риском ulcerации и желудочно-кишечных кровотечений) на фоне приёма таких препаратов, как *диклофенак*, *ибупрофен*, *пироксикам*, которые длительно и в высоких дозах (часто без консультации с врачом) использовались пациентом для купирования болевого синдрома [4]. Баланс эффективности и безопасности лечения болевого синдрома должен тщательно (и в динамике) оцениваться как врачом, который назначает НПВП, так и самим пациентом, который следит за эффективностью принимаемого препарата и проявлениями нежелательных реакций. Необходимо рассмотреть соотношение риск/польза для пациента с учётом: состояния его здоровья (ССЗ, патология печени, почек и др.) и коморбидности; сочетанного приёма других препаратов (аспирин-содержащих, не-прямых антикоагулянтов при ССЗ), злоупотребления

алкоголем. Нежелательные реакции, опосредуемые через ингибиторы ЦОГ-1, приводят к снижению продукции простагландина E2 и простаглицина, к ухудшению почечного кровотока и снижению скорости клубочковой фильтрации. Длительное применение НПВС способствует дегенерации хрящевой ткани суставных поверхностей. Крупномасштабные рандомизированные исследования селективных НПВС зафиксировали кардиоваскулярные осложнения, зависящие напрямую от силы ингибирования ЦОГ-2 (или отношения активности ЦОГ-2/ЦОГ-1), поэтому вальдекоксиб и рофекоксиб были отозваны с рынка, целекоксиб (Целебрекс) и эторикоксиб (Аркоксиа) имеют очень ограниченное применение, а более мягкий ингибитор ЦОГ-2 *мелоксикам*, не приводит к повышению риска инфаркта миокарда [5].

Выбор наиболее безопасного НПВП на основании результатов генотипирования позволяет исключить препараты, которые более 90 % метаболизируются выявленными полиморфными вариантами генов и остановиться на других, вклад которых в метаболизм НПВП менее 40—50 %.

Так, при выявленном генотипе *CYP2C9\*2* и \*3 оптимальным выбором НПВП можно считать неселективный ингибитор Циклооксигеназы ЦОГ1 и ЦОГ2 *Напроксен* (вклад которого в метаболизм НПВП <40 % и не влияет на клиренс/фармакокинетику) с более низким риском неблагоприятных побочных эффектов как со стороны ЖКТ, так ССЗ и почек.

**Динамика.** Как изменилось состояние после коррекции терапии на основе персонализации? Рекомендована замена НПВП на менее зависимый от «медленного генотипа» с меньшей силой блокирования ЦОГ неселективный ингибитор *напроксен*, приём которого был проконтролирован через 3 мес., нежелательных реакций (в т. ч. эрозивного гастрита на ЭГДС) — не выявлено.

**Заключение.** Вывод по данному случаю, были ли полезны технологии персонализации? Генотипирование, на основе которого строится выбор персонализированной фармакотерапии с наименьшим риском развития нежелательных лекарственных реакций, позволяет избежать ятрогенных осложнений, увеличить эффективность лечения основного заболевания.

## Литература / References

1. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. <https://clck.ru/Sy5TZ>
2. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики // *Медицинский совет*. 2018;21:204-209. [Leonova MV, Alimova EE. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2018;21:204-209. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-204-209.
3. Ашихмин Я.И., Драпкина О.М. Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности // *ЭФ. Ревматология. Травматология. Ортопедия*. — 2011. — №1. — С. 38-43. [Ashikhmin YaI, Drapkina OM. Lechenie boleвого sindroma s pozicii effektivnosti i

bezopasnosti. *Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics*. 2011;(1):38-43. (In Russ.)]

4. Schjerning, AM., McGettigan, P. & Gislason, G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):574-584. DOI: 10.1038/s41569-020-0366-z

5. Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Муравьева Ю.В., и др. Полиморфизм *CYP2C9*: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2009;2(5):20-5. [Obzherina AYU, Sychev DA, Muravyeva YuV et al. Polimorfizm *CYP2C9*: novyj faktor riska razvitiya zheludочно-kishechnyh oslozhnenij pri primenenii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoekonomika*. 2009;2(5):20-5. (In Russ.)]

# Полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза у ребёнка раннего детского возраста при синдроме моя-моя (клиническое наблюдение)

Яковлева Е. Е.<sup>1,2</sup>, Тадтаева З. Г.<sup>1</sup>, Галустян А. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> — ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** генотипирование; фармакогенетическое тестирование; персонализация терапии; полиморфизм генов; синдром моя-моя

## Для цитирования:

Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н. Полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза у ребенка раннего детского возраста при синдроме моя-моя (клиническое наблюдение) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):40-41. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-40-41

**Введение.** Болезнь моя-моя — редкое хроническое прогрессирующее заболевание сосудов головного мозга, характеризующееся стенозом и/или окклюзией просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных артерий, проксимальных сегментов передних и средних мозговых артерий вследствие утолщения интимы сосудов, которая приводит к формированию патологической коллатеральной сосудистой сети на основании головного мозга в виде ангиографического паттерна «облака дыма». При синдроме моя-моя установлена ассоциация с рядом заболеваний: атеросклероз, аутоиммунные заболевания, инфекции (менингит), болезнь Реклингхаузена, опухоли головного мозга, синдром Дауна, черепно-мозговая травма [1, 2]. Описано несколько патогенетических механизмов синдрома моя-моя: генетически детерминированные аномалии строения стенки церебральных артерий, неспецифический артериит, рецидивирующий спазм сосудов, изменение проницаемости цереброваскулярного русла, апоптоз нейронов и др. Однако характер течения заболевания и рецидивирующие тромботические эпизоды заставляют задуматься о генетически обусловленных причинах системного тромбообразования, выявляемого у данных пациентов уже в детском возрасте [3]. Генетическая предрасположенность к инсульту опосредуется влиянием нескольких генов или их суммируемого эффекта. В этой связи особый интерес представляет анализ сочетаний, так называемых «ассоциаций», полиморфизмов двух или трёх генов факторов системы гемостаза.

**Описание пациента.** Пациентка К., 2 года 10 месяцев, поступила в неврологическое отделение с жа-

лобами на слабость в нижних конечностях и правой руке, нарушение речи. Из анамнеза известно, что заболела остро в возрасте 1 года 11 месяцев, когда появилась головная боль без определённой локализации, слабость в правой руке. Через две недели отмечено нарушение речи. Ещё через месяц слабость в правой руке увеличилась и присоединилась слабость в нижних конечностях и левой руке; девочка утратила навыки сидения и ходьбы, развилась моторная афазия. Пациентка в тяжёлом состоянии госпитализирована в неврологический стационар, где заподозрен церебральный васкулит. Из анамнеза жизни известно, что родилась от матери, страдающей хронической герпетической инфекцией *Herpes labialis*. Развивалась по возрасту. Неврологический статус: нарушение речи по типу моторной афазии, сглажена левая носогубная складка, девиация языка влево, глубокий спастический трипарез с преобладанием в левой руке и правой ноге. Менингеальных симптомов не выявлено. Клинический анализ крови и мочи в норме. При люмбальной пункции воспалительных изменений обнаружено не было. Проведённое вирусологическое исследование ликвора методом м-РСК выявило антиген вируса герпеса 1-2 типа, цитомегаловирусной инфекции в разведении 1/38 и хламидии — 1/18, что послужило основанием для постановки диагноза церебрального васкулита.

**Тип вмешательства.** Ребёнку назначена этиотропная терапия. Однако на фоне начатого лечения в стационаре развились серии фокальных эпилептических приступов с поворотом глаз вправо и клоническими сокращениями мышц правой руки, которые купировали вальпроевой кислотой.

С целью дальнейшего уточнения диагноза и выяснения этиопатогенетических механизмов проведено МРТ-исследование головного мозга. Обнаружены кистозно-глиозные изменения в глубоких отделах правой гемисферы. После консультации с нейрохирургом выполнено ангиографическое исследование сосудов головного мозга, которое позволило выявить окклюзию среднемозговых артерий, накапливающих контраст. Контрольное исследование головного мозга через 4 месяца от начала клинических проявлений заболевания выявило картину синдрома моя-моя с окклюзией средних мозговых артерий.

Сочетание нескольких полиморфных генов системы гемостаза при болезни моя-моя может свидетельствовать о высоком тромбогенном риске, а также тяжести заболевания и повышении вероятности развития повторных эпизодов ишемических атак. При генетическом исследовании системы гемостаза при болезни моя-моя выявлены полиморфизмы генов плазменно-коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также полиморфные варианты в гене фолатного цикла, ответственного за развитие гипергомоцистеинемии.

Учитывая тяжесть течения заболевания, пациентке К. проведено молекулярно-генетическое исследование 6 генов системы гемостаза, способствующих тромбофилическому состоянию. Выявлен неблагоприятный аллельный полиморфизм трёх генов: *МТГФР* (метилентетрагидрофалатредуктаза) — гетерозигота (СТ); фактора I фибриногена (*FGB*) — гетерозигота, замена G/A; ингибитора активатора плазминогена *PAI1* — гомозигота 4G/4G.

В коагулограмме: индекс АПТВ — 0,98 (N 0,8—1,1), фактор VIII, в % — 205, повышен (N 58—180),

протромбиновый индекс по Квику — 83 % (N 86—100). Концентрация фибриногена — 2,44 г/л (N 1,8—4,0), тромбиновое время — 14,0 с (N 10—14). Сумма активных форм тромбоцитов — 32 %, существенно повышена (N 7,9—17,7), число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты 6,16 (N 2,1—6,5). Таким образом, у пациентки выявлена наследственная тромбофилия с верификацией неблагоприятного сочетания полиморфизма трёх генов в системе гемостаза. При лабораторном исследовании отклонения от нормы преимущественно затрагивают тромбоцитарное звено гемостаза.

**Тип персонализации.** Полученные данные о наличии наследственной тромбофилии, а также активации тромбоцитарного звена гемостаза послужили основанием для коррекции фармакотерапии и назначения комплексного лечения, помимо общепринятой терапии инсульта: фолиевой кислоты (1 мг/сутки), витаминов группы В, а также ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта в соответствии с возрастом.

**Изменения после персонализации. Динамика.** На фоне проводимой терапии достигнута нормализация лабораторных показателей системы гемостаза и частичный регресс неврологической симптоматики.

**Заключение.** Продемонстрирован случай синдрома моя-моя у пациентки раннего детского возраста с генетически обусловленной предрасположенностью к тромботической патологии, клинически проявляющаяся острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу с формированием неврологической симптоматики. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности генотипирования и исследования состояния системы гемостаза с целью персонализации фармакотерапии.

#### Литература / References

1. Kort EJ, Croskey L, Scibienski T. Circulating progenitor cells and childhood cardiovascular disease. *Pediatr. Cardiol.* 2016;37(2):225-231. DOI: 10.1007/s00246-015-1300-8
2. Fujimura M, Bang OY, Kim JS. Intracranial Atherosclerosis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Front Neurol Neurosci.*

2016;40:204-220. DOI: 10.1159/000448314

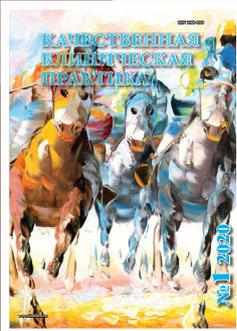
3. CoenHerak D et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism With Arterial Ischemic Stroke in Children. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* 2017;23(8):1042-1051. DOI: 10.1177/1076029616672584



## Издательство ОКИ

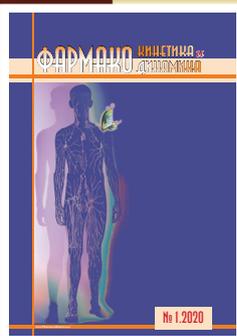
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей,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

Сайт издательства: [www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.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](http://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](http://www.pharmacokinetica.ru)



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

Сайт журнала: [www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru](http://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](http://www.antibiotics-chemotherapy.ru)

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

**19**

Лет работы

**230+**

Исследований

**220+**

Публикаций

**38**

Партнёров

## Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



### Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



### Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



### Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



### Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ОНЛС
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

## Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

## По вопросам сотрудничества обращаться к:



**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

Ведущий специалист  
+ 7 (910) 449-22-73  
clinvest@mail.ru



**Чеберда Алексей Евгеньевич**

Исполнительный директор  
+ 7 (963) 999-77-69  
aecheberda@healtheconomics.ru



**Афанасьева Елена Владимировна**

Генеральный директор  
+ 7 (910) 400-88-87  
eva88@list.ru

