ISSN 2686-8849
eISSN 2588-0527

Фармакогенетика и Фармакогеномика



№ 2, 2020

www.Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru

21:16

Готово Журнал ФГ, №2 2020 г.pdf

2 из 45



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, организация системы фамаконадзора 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 касаемо исследований реальной клинической практики.

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

Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

Фармакогенетика
Фармакогеномика

Издательство ОКИ

№2, 2020г.

СОДЕРЖАНИЕ

[redacted]Е ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование роли мутации в гене SLC6A1

Главный редактор
Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор [redacted] клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного

21:16

Готово Журнал ФГ, №2 2020 г.pdf

3 из 45



Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

Фармакогенетика
Фармакогеномика

Издательство ОКИ

№2, 2020г.

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

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

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

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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 Бадавиевич
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

Мошковский Сергей Александрович
д.б.н., зав. отделом персонализированной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», г. Москва

Насырова Регина Фаритовна
д.м.н., в.н.с. Санкт-Петербург психоневрологического научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург

Пиаткова Ирина
д.м.н., Благоевская молекулярная научно-исследовательская лаборатория Западный Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

Раменская Галина Владиславовна
д.фарм.н., проф., заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, директор НИИ Фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Решетько Ольга Вилоровна
д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии Саратовского государственного медицинского университета имени Разумовского , г. Саратов

Савельева Марина Ивановна
д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Сироткина Ольга Васильевна
д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «СЗФМЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Сулейманов Салават Шейхович
д.м.н., акад. РАЕН, г. Хабаровск

Хохлов Александр Леонидович
д.м.н., проф., член-кор. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии Ярославского государственного медицинского университета, г. Ярославль

Ших Евгения Валерьевна
д.м.н., проф., директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Шнайдер Наталья Алексеевна
д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

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

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

Дизайн, верстка: www.Design2pro.ru

Подписано 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.Izdat-Oki.ru
Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты	Журналы
www.PharmacoKinetica.ru	Фармакокинетика и Фармакодинамика
www.ClinVest.ru	Качественная клиническая практика
www.Hospital-Apteka.ru	Дайджест "Больничная аптека"
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Фармакогенетика и Фармакогеномика
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru	Антибиотики и Химиотерапия

WEB-порталы

www.HealthEconomics.ru	Центр фармакоэкономических исследований
www.Market-Access-Solutions.ru	Market Access Solutions
www.ФармакоГенетика.рф	Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

СОДЕРЖАНИЕ

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., Дашинимаев Э.Б., Козин С.В. 4

Подходы к персонализации фармакотерапии антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности
Ералиева Б.А., Жайланов М.Т., Накипбекова К.Н., Туймебай 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 туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью при ВИЧ-инфекции
Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Ханин А.Л. 12

Эффективность и безопасность послеоперационной аналгезии кеторолаком и трамадолом в зависимости от наличия полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C9*
Мурадян А.А., Сычёв 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., Акмалова К.А., Абдуллаев Ш.Л., Качанова А.А., Смирнов В.В., Гришина Е.А., Ляхова Н.Л., Алешкович Е.В., Шабунин А.В., Сычёв Д.А. 16

Влияние полиморфизмов гена *CYP2C9* на гипотензивный и гипоурикемический эффекты лозартана
Темирбулатов И.И., Боярко А.В., Синицина И.И., Сычёв 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., 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. 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., Сычёв 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., Сычёв 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 туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью
Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Билалов Ф.С., Шарипов Р.А., Юнусбаев Б.Б. 26

Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

Фармакогенетика
Фармакогеномика

Издательство ОКИ

№2, 2020г.

Editor-in-chief
Sychev Dmitry Alekseevich — *MD, PhD, professor of Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and th[redacted] Education, Moscow*

СОДЕРЖАНИЕ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

21:16

Готово Журнал ФГ, №2 2020 г.pdf

18 из 45

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

Сарибекян А. Г.[2], Рыткин Э. И.[1], Мирзаев К. Б.[1], Буре И. В.[1], Акмалова К. А.[1], Абдуллаев Ш. П.[1], Качанова А. А.[1], Смирнов В. В.[2], Гришина Е. А.[1], Ляхова Н. Л.[3], Алешкович Е. В.[3], Шабунин А. В.[3], Сычёв Д. А.[1]

[1] — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

[2] — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

[3] — 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:
Сарибекян 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., Сычёв 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 антитромбоцитарную терапию (ДАТТ). ДАТТ обычно включает аспирин и ингибитор P2Y12-рецепторов. Одним из используемых ингибиторов P2Y12-рецепторов является клопипидогрел. В ряде исследований было показано, что индивидуальный подход к антитромбоцитарной 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 P2Y12-рецепторов тромбоцитов. В данном исследовании предложен перспективный микро-РНК miR-29 в качестве потенциального биомаркера для определения эффективности антитромбоцитарной терапию 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, перенёсших 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-ΔΔCt.

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

Заключение. Микро-РНК miR-29 может быть использована в качестве фармакотранскриптомного биомаркера фармакодинамических эффектов клопидогрела. Применение miR-29 для выявления пациентов с изменённым ответом на терапию клопидогрелом позволит обеспечить подбор терапии ингибиторами P2Y12-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: [redacted] and microRNA levels. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):3. DOI: 10.1186/s12933-019-0981-3.

21:16
Готово Журнал ФГ, №2 2020 г.pdf

ских 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 P2Y12-рецепторов тромбоцитов. В данном исследовании предложен перспективный микро-РНК miR-29 в качестве потенциального биомаркера для определения эффективности антитромбоцитарной терапию пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ.

miRNeasy MiniKit (Qiagen, Германия). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля и рассчитывалась с использованием метода 2-ΔΔCt.

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

Заключение. Микро-РНК miR-29 может быть использована в качестве фармакотранскриптомного биомаркера фармакодинамических эффектов клопидогрела. Применение miR-29 для выявления пациентов с изменённым ответом на терапию клопидогрелом позволит обеспечить подбор терапии ингибиторами P2Y12-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 P2Y12 receptor inhibitors. *Ter. Arkh*. 2019;91(8):115-117. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000389.

Влияние [redacted] полиморфизмов гена *CYP2C9*