

ISSN 2518-1629 (Online),
ISSN 2224-5308 (Print)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
Өсімдіктердің биологиясы және биотехнологиясы институтының

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Института биологии и биотехнологии растений

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
of the Institute of Plant Biology and Biotechnology

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



СЕРИЯ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ



SERIES

OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

6 (324)

**ҚАРАША – ЖЕЛТОҚСАН 2017 ж.
НОЯБРЬ – ДЕКАБРЬ 2017 г.
NOVEMBER – DECEMBER 2017**

**1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963**

**ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR**

**АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK**

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі, м. ғ. д., проф. **Ж. А. Арзықұлов**

Абжанов Архат проф. (Бостон, АҚШ),
Абелев С.К., проф. (Мәскеу, Ресей),
Айтқожина Н.А., проф., академик (Қазақстан)
Акшулаков С.К., проф., академик (Қазақстан)
Алшынбаев М.К., проф., академик (Қазақстан)
Бәтпенев Н.Д., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Березин В.Э., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Берсімбаев Р.И., проф., академик (Қазақстан)
Беркінбаев С.Ф., проф., (Қазақстан)
Бисенбаев А.К., проф., академик (Қазақстан)
Бишимбаева Н.К., проф., академик (Қазақстан)
Ботабекова Т.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Bosch Ernesto prof. (Spain)
Жансүгірова Л.Б., б.ғ.к., проф. (Қазақстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин Қ.Ж., проф., академик (Қазақстан), бас ред. орынбасары
Заядан Б.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Ishchenko Alexander prof. (Villejuif, France)
Исаева Р.Б., проф., (Қазақстан)
Қайдарова Д.Р., проф., академик (Қазақстан)
Кохметова А.М., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Күзденбаева Р.С., проф., академик (Қазақстан)
Лось Д.А., prof. (Мәскеу, Ресей)
Lunenfeld Bruno prof. (Израиль)
Макашев Е.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Муминов Т.А., проф., академик (Қазақстан)
Огарь Н.П., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Омаров Р.Т., б.ғ.к., проф., (Қазақстан)
Продеус А.П. проф. (Ресей)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Сапарбаев Мұрат проф. (Париж, Франция)
Сарбасов Дос проф. (Хьюстон, АҚШ)
Тұрысбеков Е.К., б.ғ.к., асс.проф. (Қазақстан)
Шарманов А.Т., проф. (АҚШ)

«ҚР ҰҒА Хабарлары. Биология және медициналық сериясы».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Меншіктенуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» РҚБ (Алматы қ.)

Қазақстан республикасының Мәдениет пен ақпарат министрлігінің Ақпарат және мұрағат комитетінде
01.06.2006 ж. берілген №5546-Ж мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 300 дана.

Редакцияның мекенжайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28, 219 бөл., 220, тел.: 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2017

Типографияның мекенжайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Муратбаева көш., 75.

Г л а в н ы й р е д а к т о р

академик НАН РК, д.м.н., проф. **Ж. А. Арзыкулов**

Абжанов Архат проф. (Бостон, США),
Абелев С.К. проф. (Москва, Россия),
Айтхожина Н.А. проф., академик (Казахстан)
Акшулаков С.К. проф., академик (Казахстан)
Алчинбаев М.К. проф., академик (Казахстан)
Батпенов Н.Д. проф. член-корр.НАН РК (Казахстан)
Березин В.Э., проф., чл.-корр. (Казахстан)
Берсимбаев Р.И., проф., академик (Казахстан)
Беркинбаев С.Ф. проф. (Казахстан)
Бисенбаев А.К. проф., академик (Казахстан)
Бишимбаева Н.К. проф., академик (Казахстан)
Ботабекова Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Bosch Ernesto prof. (Spain)
Джансугурова Л. Б. к.б.н., проф. (Казахстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., академик (Казахстан), зам. гл. ред.
Заядан Б.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Исаева Р.Б. проф. (Казахстан)
Кайдарова Д.Р. проф., академик (Казахстан)
Кохметова А.М. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Кузденбаева Р.С. проф., академик (Казахстан)
Лось Д.А. prof. (Москва, Россия)
Lunenfeld Bruno prof. (Израиль)
Макашев Е.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Казахстан)
Огарь Н.П. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Омаров Р.Т. к.б.н., проф. (Казахстан)
Продеус А.П. проф. (Россия)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Сапарбаев Мурат проф. (Париж, Франция)
Сарбасов Дос проф. (Хьюстон, США)
Турсыбеков Е. К., к.б.н., асс.проф. (Казахстан)
Шарманов А.Т. проф. (США)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов
Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2017

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

Zh.A. Arzykulov, academician of NAS RK, Dr. med., prof.

Abzhanov Arkhat, prof. (Boston, USA),
Abelev S.K., prof. (Moscow, Russia),
Aitkhozhina N.A., prof., academician (Kazakhstan)
Akshulakov S.K., prof., academician (Kazakhstan)
Alchinbayev M.K., prof., academician (Kazakhstan)
Batpenov N.D., prof., corr. member (Kazakhstan)
Berezin V.Ye., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bersimbayev R.I., prof., academician (Kazakhstan)
Berkinbaev S.F., prof. (Kazakhstan)
Bisenbayev A.K., prof., academician (Kazakhstan)
Bishimbayeva N.K., prof., academician (Kazakhstan)
Botabekova T.K., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bosch Ernesto, prof. (Spain)
Dzhansugurova L.B., Cand. biol., prof. (Kazakhstan)
Ellenbogen Adrian, prof. (Tel-Aviv, Israel),
Zhambakin K.Zh., prof., academician (Kazakhstan), deputy editor-in-chief
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Isayeva R.B., prof. (Kazakhstan)
Kaydarova D.R., prof., academician (Kazakhstan)
Kokhmetova A., prof., corr. member (Kazakhstan)
Kuzdenbayeva R.S., prof., academician (Kazakhstan)
Los D.A., prof. (Moscow, Russia)
Lunenfeld Bruno, prof. (Israel)
Makashev E.K., prof., corr. member (Kazakhstan)
Muminov T.A., prof., academician (Kazakhstan)
Ogar N.P., prof., corr. member (Kazakhstan)
Omarov R.T., Cand. biol., prof. (Kazakhstan)
Prodeus A.P., prof. (Russia)
Purton Saul, prof. (London, UK)
Rakhypbekov T.K., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Saparbayev Murat, prof. (Paris, France)
Sarbassov Dos, prof. (Houston, USA)
Turysbekov E.K., cand. biol., assoc. prof. (Kazakhstan)
Sharmanov A.T., prof. (USA)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of information and archives of the Ministry of culture and information of the Republic of Kazakhstan N 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,
<http://nauka-nanrk.kz> / biological-medical.kz

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2017

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 6, Number 324 (2017), 24 – 31

D. A. Sychev

Russian continuous professional medical education academy, Moscow, Russia.

E-mail: dimasychev@mail.ru

**CLINICAL AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES
AT PERSONALIZED MEDICINE**

Abstract. Personalized medicine, also termed precision medicine, is a medical procedure that separates patients into different groups – with medical decisions, practices, interventions and/or products being tailored to the individual patient based on their predicted response or risk of disease. The terms personalized medicine; precision medicine, stratified medicine and P4 medicine are used interchangeably to describe this concept though some authors and organisations use these expressions separately to indicate particular nuances.

Keywords: personal medicine, biomarkers, molecular technology, pharmaceutical genetics.

Д. А. Сычев

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Аннотация. Персонализированная медицина – представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента. К подобным индивидуальным особенностям относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные маркеры, а также совокупность вариативных фенотипических признаков – как всего организма пациента, так и его отдельных тканей или клеток.

Ключевые слова: персонализированная медицина, биомаркеры, молекулярная технология, фармакогенетика.

Персонализированная медицина – это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит практическое применение новых молекулярных технологий (в т.ч. «omics» – геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для совершенствования оценки предрасположенности к болезням, их профилактики и лечения с использованием вмешательств, включая применение лекарственных средств (ЛС) [1]. По сути, персонализированная медицина представляет собой подход к оказанию медицинской помощи на основе знания индивидуальных характеристик пациентов (так называемых биомаркеров), которые позволяют стратифицировать пациентов в зависимости от предрасположенности к болезням и/или предполагаемому ответу на то или иное вмешательство (профилактическое или лечебное, включая применение лекарственных средств). При этом перспективной технологией персонализированной медицины является клиническая фармакогенетика, которая наиболее «близка» к внедрению в реальную клиническую практику, что может повышать эффективность и безопасность фармакотерапии [1, 2]. К основным «инструментам» персонализированной медицины относятся [3]:

– **Биомаркеры** – представляют собой вещества (в том числе и белки), которые тем или иным образом связаны с фармакокинетикой или фармакодинамикой ЛС или патогенезом заболевания

при котором ЛС применяются. К биомаркерам также относятся методы оценки активности ферментативных систем, участвующих, в фармакокинетических и фармакодинамических процессах ЛС. Наиболее изученными в этом отношении являются методы оценки активности ферментов I (например, методы оценки активности СУР3А4 по клиренсу мидазолама в плазме крови, отношению кортизола к 6-бетакортизола в моче, 5-гидроксихолестролу в плазме крови) и II фаз биотрансформации ЛС (например, метод оценки активности N-ацетилтрансферазы по концентрации изоиазида в моче). Например, у больных с раком колоректальной области, у которых имеется низкая активность СУР3А4, оцененная по клиренсу мидазолама, чаще развивается нейротоксичность при применении цитостатика иринотеканата. Для определения биомаркеров у пациентов берут пробы крови или мочи.

– **Фармакогенетическое тестирование** – выявление «изменений» (полиморфизмов) в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику ЛС. Например, у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, которые являются носителями полиморфизмов СУР2С8*2 и СУР2С9*3, при применении орального антикоагулянта варфарина путем «традиционного» (согласно инструкции) метода дозирования, имеется высокий риск развития кровотечений в том числе и опасных для жизни. Для проведения фармакогенетического тестирования в качестве биоматериала у пациента берут кровь или соскоб буккального эпителия (для выделения ДНК).

– **Фармакотранскриптомные технологии** – оценка экспрессии («работы») генов, белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику ЛС, путем определения концентрации соответствующих м-РНК. Например, у больных, с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого, при наличии экспрессии в опухоли гена *EGFR*, отмечается высокая эффективность цитостатика эрлотимеба. В качестве биологического материала для проведения фармакотранскриптомных исследований используются или кровь или биоптаты тканей (опухолей, печени, почек и т.д.).

– **Другие «омиксные» технологии** такие как фармакопротеомика, фармакометабомика, фармакомикробиомика находятся на стадии научных исследований, однако могут стать в будущем перспективными инструментами персонализированной медицины.

Фармакогенетическое тестирование. Клиническая фармакогенетика – это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения ЛС у пациентов). От фармакогенетики необходимо отличать понятие фармакогеномика, под которой понимается влияние всего генома на развитие индивидуального фармакологического ответа. Переход от фармакогенетики к фармакогеномике станет возможен в будущем, когда будет доступным для клиники полногеномный анализ, а также, что важнее, клиническая интерпретация подобных исследований [4].

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих белки, участвующие в фармакокинетики и/или фармакодинамике лекарственных средств (ЛС). Именно существование однонуклеотидных полиморфизмов в том или ином гене может определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ [4]:

- высокую эффективность при применении ЛС;
- развитие неблагоприятных побочных реакций;
- резистентность (низкая эффективность или вообще отсутствие терапевтического эффекта)

при применении ЛС.

Однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ, могут быть в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в следующих процессах [5]:

1) фармакокинетики, когда гены кодируют ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций) и транспортеры ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов, транспортеры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения;

2) фармакодинамике, когда гены кодируют молекулы-мишени для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), белки, сопряженные с молекулами-мишенями ЛС (G-белки и т.д.) или участвующие в патогенетических путях заболевания, при котором применяется ЛС (например, ген, кодирующий NO-синтазу- *NOS*).

Однонуклеотидные полиморфизмы характерны как для генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансфераза, тиопуриметилтрансферазаэпоксид гидролаза). При этом, в зависимости от того, к каким последствиям для скорости и интенсивности биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или отсутствие носительства («дикий» генотип) однонуклеотидного полиморфизма, пациенты могут быть разделены на следующие группы [2]:

– Распространенные метаболизаторы (*extensive metabolism*, EM) – пациенты с нормальной скоростью биотрансформации определённых ЛС, так как не несут однонуклеотидных полиморфизмов по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, т.е. они имеют «дикий» генотип. Для этих пациентов, как правило, эффективны и безопасны стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз.

– Медленные метаболизаторы (*poor metabolism*, PM) – пациенты со сниженной скоростью биотрансформации определённых ЛС. Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами (иногда выделяют как *intermedium metabolism*, IM) по однонуклеотидному полиморфизму того или иного гена, кодирующего фермент биотрансформации. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента, либо вообще отсутствует соответствующий фермент биотрансформации, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство), или она вообще отсутствует (гомозиготное носительство).

У медленных метаболизаторов ЛС, которые изначально являются активными соединениями, накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьезных неблагоприятных побочных реакций. Например, нами установлено, что у пациентов с фибрилляцией предсердий – гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидному полиморфизму *CYP2C9*3* (генотипы *CYP2C9*1/*3* и *CYP2C9*3/*3*, соответственно) при назначении антикоагулянта из группы антагонистов витамина К варфарина в средней дозе (5 мг/сутки) отмечаются более высокие, по сравнению с пациентами с «диким» генотипом (*CYP2C9*1/*1*), значения минимальной равновесной концентрации варфарина, и, следовательно, чаще отмечается чрезмерная гипокоагуляция и развитие кровотечений. Однако установлено отсутствие влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность и безопасность лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих другие препараты из группы антагонистов витамина К – аценокумарола и фенилина, что связано с тем, что в метаболизме аценокумарола (как R- так и S-изомера) принимает участие не только *CYP2C9*, но и другие изоферменты цитохрома P-450 (т.н. "шунтирующие" пути биотрансформации), а в метаболизме фенилина *CYP2C9* вообще не принимает участие (по данным исследования *in silico*). Кроме того, полиморфизм гена *CYP2C9* был ассоциирован с развитием эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений при применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов с остеоартрозом, в связи с тем, что *CYP2C9* основной фермент биотрансформации всех НПВС (кроме ацетилсалициловой кислоты). Было показано, что у гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2D6*4*, который ассоциируется с замедлением биотрансформации трициклических антидепрессантов, чаще развивались неблагоприятные побочные реакции (нарушения ритма, чрезмерная седация, ажитация) по сравнению с носителями "дикого" генотипа. Также, именно пациенты с хронической сердечной недостаточностью, гетерозиготы и гомозиготы по *CYP2D6*4*, чаще "нуждались" в более низких дозах бета-адреноблокатора метопролола (подбирается по ЧСС, АД, симптомам сердечной недостаточности) по сравнению с пациентами-носителями «дикого» генотипа.

Если ЛС является пролекарством (т.е. действует не само ЛС, а его активный метаболит, образующийся из исходного ЛС в ходе биотрансформации, как правило, в печени), то у медленных метаболизаторов образуется меньше активного метаболита, что может привести к неэффективности лечения. Например, по нашим данным, у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному

варианту *CYP2C19*2* (генотипы *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2*, соответственно) при назначении антиагреганта клопидогрела в средних дозах (нагрузочная доза- 300 мг/сутки и поддерживающая 75 мг/сутки) отмечают более низкие, по сравнению с пациентами с «диким» генотипом (*CYP2C19*1/*1*), концентрации активного метаболита в крови, обладающего антиагрегантным действием, следовательно, у этих пациентов чаще выявляется высокая остаточная реактивность тромбоцитов и чаще развиваются тромбозы коронарных стентов и другие сердечно-сосудистые события (на фоне применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела), т.е. лечение мало эффективно. Это подтверждено нами при проведении мета-анализа отечественных исследований по фармакогенетике клопидогрела. По аналогии, когда при артериальной гипертензии применялся антагонист ангиотензиновых рецепторов лозартан (также является пролекарством), у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2C19*2* отмечалась более низкая концентрация активного метаболита лозартана E-3174 в моче. При этом данный феномен, выявленный для лозартана, был использован для оценки активности *CYP2C9* у пациентов после установки механических протезов клапанов сердца и получающих антикоагулянт варфарин в условиях полипрагмазии: чем выше была концентрация метаболита лозартана E-3174 в моче, тем большая доза варфарина была необходима пациентам для поддержания терапевтического уровня гипокоагуляции.

– Сверхактивные или быстрые метаболитаторы (*ultraextensive metabolism, UM*) – пациенты с повышенной скоростью биотрансформации определённых ЛС.

Причиной этого явления могут быть однонуклеотидные полиморфизмы, приводящие к синтезу фермента с высокой активностью. Например, аллельный вариант *CYP2C19*17*: у гетерозигот (генотип *CYP2C19*1/*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19*17/*17*) при применении ингибитора протонного насоса омепразола в стандартных дозах (20-40 мг/сутки) отмечают более низкие концентрации данного ЛС в крови по сравнению с носителями «дикого» генотипа и низкая эффективность эрадикационной антихеликобактерной терапии. Есть данные, что у гетерозигот (генотип *CYP2C19*1/*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19*17/*17*) при применении антиагреганта клопидогрела образуется больше активного метаболита и увеличивается риск кровотечений при его применении.

Причиной фенотипа "быстрого метаболитатора" также может быть дупликация (удвоение) или даже мультипликация (умножение) функционально «нормальных» аллелей (в которых нет никаких однонуклеотидных полиморфизмов), что характерно для *CYP2D6*. У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций ЛС-субстратов соответствующих изоферментов цитохрома P-450. Методики детекции мультипликации функционально «нормальных» аллелей, пригодных для клинической практики, находятся в России в стадии разработки.

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих транспортеры ЛС, также приводят к изменениям фармакокинетики, так как транспортеры участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС. Например, транспортер органических анионов *SLCO1B1* осуществляет «захват» (так называемый инфлюкс) ряда гиполипидемических ЛС из группы статинов из крови. Гетерозиготное, а особенно гомозиготное носительство однонуклеотидного полиморфизма *SLCO1B1*5* приводит к синтезу транспортера со сниженной активностью, при этом статины «хуже» захватываются в гепатоцитах, «задерживаются» в системном кровотоке (нами продемонстрировано увеличение периода полувыведения, максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой аторвастатина у пациентов с гиперлипидемией), вызывая неблагоприятные побочные реакции, и, прежде всего миопатию, вплоть до рабдомиолиза (разрушение поперечно-полосатой мускулатуры). У пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий обнаружено влияние полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1*, кодирующего транспортер Р-гликопротеин, на уровень равновесной концентрации сердечного гликозида дигоксина в плазме крови и частоту развития симптомов гликозидной интоксикации. Однако при изучении фармакокинетики нового орального антикоагулянта апиксабана у больных с острым кардиоэмболическим инсультом статистически значимых различий между группами с разными генотипами по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* обнаружено не было.

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих молекулы-мишени для ЛС или белки, сопряженные с ними, могут изменять фармакодинамику ЛС без влияния на фармакокинетические процессы. Например, молекулой-мишенью для антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол, фенилин) является 1 субъединица фермента витамин К эпоксидредуктазы (*VKORC1*). У носителей генотипа *AA* по однонуклеотидному полиморфизму G1639A гена *VKORC1* отмечается высокая чувствительность к антагонистам витамина К, поэтому, по нашим данным, для пациентов с фибрилляцией предсердий с генотипами *AA* и *GA* необходима для поддержания терапевтического уровня гипокоагуляции (диапазон международного нормализованного отношения 2-3) более низкая поддерживающая доза всех трех применяемых в России препаратов из этой группы: варфарина, аценокумарола и фенилина. У пациентов, принимающих данные препараты изучены полиморфизмы и других генов, влияющих на фармакодинамику антагонистов витамина К – *CYP4F2*, *GGCX*. Еще один пример ассоциации генетического полиморфизма, не связанного с изменением фармакодинамики – нами обнаружено, что полиморфизмы генов *IL4* и *IL4-Ralfa* могут быть ассоциированы с развитием аллергических реакций при применении бета-лактамовых антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией.

Следует отметить, частота генотипов по полиморфизмам генов, для которых нами была выявлена ассоциация с "нарушением" фармакологического ответа (развитие неблагоприятных побочных реакций или неэффективность лечения), значительно варьировала у представителей различных этнических групп, проживающих в многонациональных регионах Российской Федерации. Нами проведены исследования частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1* среди русских, чукчей, эвенков, даргинцев, лакцев, аварцев, черкесов, карачаевцев, чеченцев, калмыков, лезгин, курдов, казахов, азербайджанцев. Эти исследования являются основой для понимания этнической чувствительности к ряду лекарственных средств, а также могут использоваться для определения приоритетности внедрения фармакогенетических исследований в клиническую практику того или иного региона Российской Федерации.

Выявление подобного рода генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуального фармакологического ответа (развитие неблагоприятной побочной реакции и/или резистентность к лечению), что возможно путем проведения у пациента фармакогенетического тестирования. Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (генотипирование пациентов), ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах (наши первые исследования – ПЦР ПДРФ, затем ПЦР в режиме реального времени). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР нами используется или кровь больного, или соскоб буккального эпителия. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному однонуклеотидному полиморфизму. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста, формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. При этом особую важность для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования приобретает разработка алгоритмов персонализации выбора ЛС и их режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования, а также доказательство эффективности их использования в проспективных сравнительных исследованиях. Показано, что применение комплексного алгоритма выбора индивидуальной дозы антикоагулянта варфарина на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1*, по сравнению со стандартным дозированием, способствует снижению частоты кровотечений, эпизодов чрезмерной гипокоагуляции, уменьшению периода подбора дозы препарата. В условиях стационара подобный фармакогенетический подход приводил к уменьшению длительности госпитализации (за счет ускорения подбора дозы), увеличению доли пациентов, выписанных с терапевтическим уровнем гипокоагуляции (МНО 2-3), а в амбулаторных условиях – к уменьшению частоты тромботических осложнений. Нами также проведен клиничко-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина. Оказалось, что затраты на оказание медицинской помощи были меньше почти в 2 раза у пациентов, у которых проводилось фармакогенетическое тестирование. Все это создает основу для повышения доступности фармако-

генетического тестирования для пациентов, что подтверждается выполненными нами анализами рынка фармакогенетических тестов в Российской Федерации. Внедрение фармакогенетического тестирования требует формирования у врачей и, прежде всего, врачей-клинических фармакологов компетенций в области клинической фармакогенетики.

Также перспективным методом эффективной имплементации фармакогенетического тестирования является разработка и внедрение компьютеризированных систем поддержки принятия решений.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать заключение о том, что для внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику необходимо [4]:

- наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом;
- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ;
- должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования;
- выявляемый полиморфизм должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;
- должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности и экономическая рентабельность подобного подхода;
- фармакогенетический тест должен быть доступен больным и врачам, т.е. фармакогенетический тест должен быть «поставлен» в лаборатории медицинской организации, а в самой медицинской организации есть специалист, обладающий компетенцией клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, также возможно и использование специальных компьютерных программ.

Также результаты наших исследований привели нас к выводу о том, что фармакогенетическое тестирование в настоящее время может принести максимальную пользу для пациентов в следующих случаях [4]:

- при применении ЛС с большим спектром и значительной выраженностью неблагоприятных побочных реакций, как правило, с у-ским терапевтическим диапазоном, которое используется длительно (часто, пожизненно);
- при применении ЛС с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности;
- у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций и/или неэффективности лечения, в том числе и с наследственным анамнезом по данным эффектам ЛС.

«Инструментов» персонализированной медицины в виде фармакогенетического тестирования и фармакотранскриптомных тестов, использующихся в клинической практике [5]

Рекомендуемые тесты	Показания к исследованиям	Клиническое значение
<i>Фармакогенетические тесты</i>		
Определение полиморфизмов генов CYP2C9 (аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3) и VKORC1 (полиморфный маркер G3673A)	Больные, которым показан прием оральных антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола)	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор начальной дозы варфарина или аценокумарола, что ускоряет подбор дозы для достижения целевых значений МНО, снижает риск кровотечений и чрезмерной гипокоагуляции.
Определение полиморфизмов гена CYP2D6 (аллельные варианты CYP2D6*4, CYP2D6*10, копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2)	Больные, которым показан длительный прием антидепрессантов или антипсихотических средств (нейролептиков) с высоким риском развития нежелательных реакций	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор антидепрессантов и антипсихотических средств (нейролептиков) и их доз, что снижает риск развития нежелательных реакций.

	Дети с синдромом дефицита концентрации внимания с гиперактивностью, которым планируется назначения атомоксетина	Результаты фармакогенетического тестирования позволяет прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии атомоксетином
Определение полиморфизма гена CYP2C19 (аллельный вариант CYP2C19*2)	Больные с грибковыми заболеваниями, которым показано применение вориконазола	Результаты фармакогенетического тестирования позволяет прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии вориконазолом
	Больные, которым планируется применение клопидогрела	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор нагрузочной и поддерживающей дозы клопидогрела, что позволяет повысить эффективность лечения
Определение полиморфизмов гена NAT2 («медленные» аллельные варианты NAT2)	Больные с туберкулезом с высоким риска развития нежелательных реакций (гепатотоксичности, нейротоксичности) при применении противотуберкулезных средств (изониазид, пиразинамид, рифампицин)	Результаты фармакогенетического тестирования позволяет прогнозировать развитие нежелательных реакций и более тщательно контролировать безопасность терапии противотуберкулезными средствами (изониазид, пиразинамид, рифампицин)
Определение полиморфного маркера <i>HLA-B*1502</i>	Больные, принадлежащие к монголоидной расе, которым планируется применение карбамазепина	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития синдрома Стивенса-Джодсана при применении карбамазепина, что является основание для отказа от применения данного лекарственного средства
Определение полиморфного маркера <i>HLA-B*5701</i>	Больные с ВИЧ-инфекцией, которым планируется применение абакавира	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития гиперчувствительности замедленного типа при применении абакавира, что является основание для отказа от применения данного лекарственного средства
Определение полиморфизма G1691A гена фактора свертывания V (т.н. «мутация Лейдена»)	Женщины с отягощенным семейным анамнезом по тромботическим осложнениям, которым планируется применение гормональных контрацептивов	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить женщин с очень высоким риском развития тромботических осложнений при применении гормональных контрацептивов, что является основанием для отказа от применения данной группы лекарственных средств
Определение полиморфизмов гена TPMT	Больные, которым планируется применение азатиоприна или 6-меркаптопурина	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы азатиоприна или 6-меркаптопурина, что снижает риск нежелательных реакций.
Определение полиморфизма гена UGT1A1 (аллельный вариант UGT1A*28)	Больные с колоректальным раком, которым планируется применение иринотекана	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют осуществить персонализированный выбор дозы иринотекана, что снижает риск нежелательных реакций.
<i>Фармакотранскриптомные тесты</i>		
Выявление в клетках опухоли экспрессии <i>c-Kit</i> *	Больные с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ у взрослых, которым планируется применение иматиниба	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность иматиниба при наличии экспрессии <i>c-Kit</i> в клетках опухоли.
Выявление в клетках опухоли экспрессии <i>EGFR</i> *	Больные с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого, которым планируется применение эрлотиниба	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность эрлотиниба при наличии экспрессии <i>EGFR</i> в клетках опухоли.
Выявление в клетках опухоли экспрессии <i>HER2</i> *	Больные с раком молочной железы, которым планируется применение трастузумаба	Результаты фармакогенетического тестирования позволяют прогнозировать высокую эффективность трастузумаба при наличии экспрессии <i>HER2</i> в клетках опухоли.
*В качестве биологического материала для фармакогенетического тестирования используются опухолевая ткань.		

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Johnson J.A., Cavallari L.H. Pharmacogenetics and cardiovascular disease--implications for personalized medicine // *Pharmacol Rev.* 2013 May 17; 65(3): 987-1009.
- [2] Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
- [3] Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care // *Stud Health Technol Inform.* 2013; 189: 8-23.
- [4] Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). – М.: Литех, 2011. – 84 с.
- [5] PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org>

REFERENCES

- [1] Johnson J.A., Cavallari L.H. Pharmacogenetics and cardiovascular disease--implications for personalized medicine // *Pharmacol Rev.* 2013 May 17; 65(3): 987-1009.
- [2] Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaja G.V. Metabolizm lekarstvennyh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoj mediciny. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 304 p.
- [3] Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care // *Stud Health Technol Inform.* 2013; 189: 8-23.
- [4] Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaja intepretacija rezul'tatov (rekomentacii dlja praktikuju-shhih vrachej). M.: Liteh, 2011. 84 p.
- [5] PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org>

Д. А. Сычев

Ресейдің үздіксіз кәсіби оқыту медициналық академия, Мәскеу, Ресей

**ПЕРСОНАЛДЫ МЕДИЦИНАНЫҢ
КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ**

Аннотация. Дербестірілген медицина – патологиялық жай-күйін алдын алу әдістерінің жиынтығы болып табылады, оның пайда болған жағдайда жеке пациенттің ерекшеліктеріне негізделі отырып диагностикалау және емдеу жүргізу.

Түйін сөздер: дербестендірілген медицина, биомаркерлер, молекулдық технология, фармгенетикасы.

Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

www.nauka-nanrk.kz

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

<http://www.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор *М. С. Ахметова, Т. М. Апендиев*
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 21.11.2017.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
11,9 п.л. Тираж 300. Заказ 6.