

- Conference on Tobacco or Health : Beijing, China. 1997; 884.
23. Josselan L. French physicians smoking behavior. Abstract of the 11-th Conference on Tobacco or Health. Chicago, USA. 2000: 101.
24. Widimsky J, Skibova J, Skodova Z [et al]. Smoking habits of male and female physicians in the Czech Republic. *Vnitř Lek.* 1999; 38: 1208—1214.
25. Petrova LE, Pavlenko EV. Tabakokurenje v srede medicinskih rabotnikov: problemy i vozmozhnye puti ih reshenija [Smoking among medical workers: problems and possible ways of their solution]. *Glavnyj vrach: Hozjajstvo i pravo* [Head doctor: economy and law]. 2012; 3: 48—53.
26. Kobalava ZhD, Kotovskaja JuV, Shal'nova SA. Serdechno-sosudistyj risk u vrachej raznyh special'nostej: rezul'taty Rossijskoj mnogocentrovnoj nauchno-obrazovatel'noj programmy «Zdorov'e vrachej Rossii» [Cardiovascular risk in medical doctors of different specialties: results of Russian multi-center scientific educational program "Health of Russian medical doctors"]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prophylaxis]. 2010; 4: 12—24.
27. Avota MA, Jeglite MJe, Matisane LV. Ob'ektivnye i sub'ektivnye dannye o professional'nyh zabojevanijah medicinskih rabotnikov Latvii [Objective and subjective data about professional diseases of medical workers in Latvia]. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Labor medicine and industrial ecology]. 2002; 3: 33—37.
28. Amirov NH, Berheeva ZM, Garipova RV. Ocenka professional'nogo riska narushenij zdorov'ja medicinskih rabotnikov po rezul'tatam periodičeskogo medicinskogo osmotra [Assessment of professional risk of health problems of medical workers by results of the periodic medical examination]. *Vestnik Sovremennoj Kliničeskoj Mediciny* [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2014; 7 (2): 10—14.
29. Gorbļanskij JuJu. Aktual'nye voprosy professional'noj zabojevaemosti medicinskih rabotnikov [Actual problems of professional morbidity of medical workers]. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Labor medicine and industrial ecology]. 2003; 1: 8—12.
30. Gur'janov MS. Nauchnoe obosnovanie formirovanija zdorov'esberegajushhego povedenija medicinskih rabotnikov (na primere Nizhegorodskoj oblasti) [Scientific basis of formation of health-saving behavior of medical workers (on example of Nizhegorodskaya region)]. Thesis of Doctor of Medical Science dissertation. Rjazan'. 2011; 48 p.

© А.В. Кабакова, А.С. Галявич, 2016

УДК 616.12-005.4-085.272.4:575.174.015.3 (048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(3).75-81

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

КАБАКОВА АЛИНА ВЛАДИМИРОВНА, аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, тел. +7-927-240-14-12, e-mail: leagirl@mail.ru

ГАЛЯВИЧ АЛЬБЕРТ САРВАРОВИЧ, ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-987-296-16-43, e-mail: agalyavich@mail.ru

Реферат. Цель исследования — проанализировать опубликованные работы по полиморфизму генов SORT1/CELSR2/PSRC1 и SLCO1B1 на переносимость статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материал и методы.** В работе представлены современные взгляды на причины, по которым разные эффекты статинов по-разному проявляются в популяции. **Результаты и их обсуждение.** Одним из механизмов, регулирующих особенности эффекта лекарственных препаратов, обеспечивающий индивидуальный ответ на терапию, является фармакокинетическая неоднородность популяции. В настоящем обзоре приведены данные об исследованиях, выявивших связь полиморфизма генов SORT1/CELSR2/PSRC1 и SLCO1B1 с переносимостью (возникновением побочных эффектов) у пациентов с ИБС. Носительство данных полиморфизмов генов, кодирующих белки-транспортёры лекарственных средств, может существенно изменять фармакокинетические параметры препаратов группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины). **Выводы.** Генетический полиморфизм лежит в основе патофизиологии заболеваний и может влиять на эффективность терапии. Исследование ассоциации генетического полиморфизма с эффективностью медикаментозной терапии — один из путей индивидуализации подхода к подбору терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов SORT1/CELSR2/PSRC1 и SLCO1B1, статины.

Для ссылки: Кабакова, А.В. Генетический полиморфизм и эффективность гипохлипидемической терапии / А.В. Кабакова, А.С. Галявич // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 3. — С.75—81.

GENETIC POLYMORPHISM AND EFFICIENCY OF LIPID-LOWERING THERAPY

КАБАКОВА АЛИНА В., postgraduate student of the Department of cardiology of TEF and PRS of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, Inter-regional Clinical and Diagnostic Centre, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a, tel. +7-927-240-14-12, e-mail: leagirl@mail.ru

ГАЛЯВИЧ АЛЬБЕРТ С., ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of cardiology of TEF and PRS of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-987-296-16-43, e-mail: agalyavich@mail.ru

Abstract. Aim. To analyze the published articles of SORT1/CELSR2/PSRC1 and SLCO1B1 genes polymorphism influence on statins tolerance in patients with ischemic heart disease (IHD). **Material and methods.** The paper presents the modern views on different statins effects manifestative in the population in different ways. **Results**

and arguing. One of the mechanisms regulating the peculiarities of drug effect providing individual response to therapy, is pharmacogenetic inhomogeneity of population. The literature data on the relatedness of polymorphism of genes SORT1/CELSR2/PSRC1 and SLCO1B1 with acceptability (origin of side effects) at patients with ischemic heart disease is presented. Current gene polymorphisms carriage encoding drug transport proteins can essentially change pharmacokinetic parameters of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). **Conclusion.** Genetic polymorphism underlies the pathophysiology of the disease and can influence therapy efficiency. Research of association of genetic polymorphism with medication efficiency is one of the ways of therapy strategy individualization. **Key words:** ischemic heart disease, polymorphism of genes SORT1/CELSR2/PSRC1 and SLCO1B1, statins. **For reference:** Kabakova AV, Galyavich AS. Genetic polymorphism and efficiency of lipid-lowering therapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (3): 75—81.

Введение. Генетический полиморфизм лежит в основе патофизиологии заболеваний и может влиять на эффективность терапии. Последние исследования GWAS привлекли внимание многих исследователей к изучению полиморфизма генов локуса 1p13 в процессах атерогенеза. Результаты исследований указали на полиморфизм генов 1 хромосомы, значительно влияющих на плазменные уровни холестерина; эти недавно обнаруженные разновидности в пределах известных и характеризующих генов включают CELSR2/PSRC1/SORT1 (rs646776 и rs599838).

Одним из механизмов, регулирующих особенности эффекта лекарственных препаратов, обеспечивающий индивидуальный ответ на терапию, является фармакокинетическая неоднородность популяции. Частота встречаемости различных аллелей генов, характеризующихся структурным полиморфизмом, существенно варьирует в различных популяциях, неоднородность субпопуляции людей дает основания пытаться объяснить с позиций генотипирования различную степень эффективности статинов. Определенный интерес вызывает изучение встречаемости отдельных видов полиморфизма генов и эффективность лечения статинами. По мнению исследователей, эффективность и переносимость статинов может быть связана с генетическими факторами популяционной когорты. Имеются работы, посвященные изучению частоты встречаемости полиморфизма генов среди населения европейского, азиатского, африканского происхождения.

Цель исследования — анализ опубликованных работ по полиморфизму генов SORT1/CELSR2/PSRC1 и SLCO1B1 на переносимость статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. В работе проанализированы современные взгляды на причины, по которым разные эффекты статинов по-разному проявляются в популяции.

Результаты и их обсуждение. Крупномасштабное изучение распространенности полиморфизма генов SLCO1B1 у 941 человека из 52 популяций (Африка, Ближний Восток, Азия, Европа, Америка) выявило, что варианты SLCO1B1 широко распространены и встречаются довольно часто по всему миру, но составляют большое разнообразие между популяциями [1].

J.Y. Lee et al. (2013) в своих исследованиях выявили, что ранее идентифицированный у европейцев полиморфизм генов 1p13.3/SORT1 (rs599839), 9p21.3/CDKN2A/2B (rs4977574) и 11q22.3/PDGF

(rs974819) может непосредственно встречаться и у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) среди корейского населения, а также может быть фактором риска при ИБС у жителей Восточной Азии [2]. N. Franceschini et al. (2014) сообщают о результатах генотипирования пациентов с ИБС среди афроамериканцев, в данной популяции также, как и в европейской части населения, выявлен полиморфизм гена SORT1 [23]. Q. Fu et al. (2013) установили, что варианты полиморфизма SLCO1B1 T521>C и A388>G оказались относительно распространенными в группе китайских пациентов с эссенциальной гиперлипидемией, а частота распространения была схожа у здоровых китайских и японских жителей, но сильно отличалась от кавказцев и темнокожих [4]. Результаты другого исследования P.C. Santos et al. (2011) показывают межэтнические различия по частоте полиморфизма генов SLCO1B1 rs4149056 среди бразильского населения. По мнению авторов, эти данные будут полезны при разработке эффективных программ в отношении приверженности к лечению и выбора типа статинов [5]. R. Gupta et al. (2010) сообщают, что по результатам сравнительного анализа полиморфизма генов в европейских популяциях и у лиц африканского происхождения установлено, что большая часть генетической изменчивости (CELSR2, PSRC1, MYBPL и SORT1), которая влияет на уровень липидов в крови, является общим для этнических групп [6].

Г.Н. Шувев и соавт. (2014) выявили частую встречаемость в российской популяции у пациентов с гиперлипидемией генотипов аллельного варианта гена SLCO1B1*5 при приеме статинов и без них [6]. Д.А. Затейщиков и соавт. (2014) представили возможности персонализации лечения кардиологических больных с использованием фармакогенетической информации [7].

Фармакогенетическими исследованиями выявлен ряд генов, мутации в которых приводят к изменению фармакологического ответа на статины. Открытие гена SORT1 проложило путь к рассмотрению ранее не подозреваемых терапевтических целей и подходов в лечении ИБС. Экспериментальные исследования показали, что отсутствие сортилина в геноме снижает секрецию липопротеидов печени и повышает риск гиперхолестеринемии и формирования атеросклеротических поражений [8], также установлено, что сортилин непосредственно затрагивает атерогенез, не зависящий от регулирующей роли в метаболизме липопротеина [9]. Необходимо отметить, что пока в экспериментальных исследованиях получены

противоречивые данные, что говорит о том, что необходима дальнейшая работа по изучению полиморфизма этих генов, чтобы разъяснить их роль в процессах атерогенеза.

I. Postmus et al. (2014) по результатам фармакогенетического метаанализа полногеномного ассоциативного сканирования (ПГАС) 18 596 пациентов выявили, что полиморфизм генов SORT1/CELSR2/PSRC1 и SLCO1B1 влияет на эффективность и безопасность гиперлипидемической терапии [10]. Исследователи M. Vrablík et al. (2012) установили, что полиморфизм генов CELSR2/PSRC1/SORT1, CILP2/PBX4, APOB, APOE/C1/C4, HMG Co A reductase, рецепторы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ген PCSK9 не изменяют терапевтический ответ на статины [11].

В еще одном исследовании, связанном с полиморфизмом гена SORT1, группа ученых [12] предположила, что влияние генетических полиморфизмов на уровень липидов может зависеть от возраста пациента. Исследования показали, что мутантный аллель был значительно сильнее ассоциирован с повышением плазменного уровня генотипа холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) среди молодых людей, чем среди людей старшего возраста. Эти данные свидетельствуют о высокой клинической значимости полиморфизма как раннего предиктора заболеваний, ассоциированных с повышенным уровнем ХС ЛПНП.

В рамках работы N.J. Samani et al. (2008), связанной с эффектами двух однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в генах CELSR2, выявлено, что однонуклеотидная замена (SNP) rs599839 (локус находится в районе генов PSRC1 и CELSR2 на хромосоме 1p13.3) показала тесную связь с общей концентрацией холестерина [13].

Исследованиями установлено, что ген SLCO1B1 кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы OATP1B1 (мембранный белок гепатоцитов), участвующий в выведении статинов печенью в желчь [14]. Существуют данные, что носительство определенных аллельных вариантов гена SLCO1B1*5 приводит к уменьшению активности OATP1B1, что выражается в увеличении плазменной концентрации субстратов транспортера, изменяя таким образом фармакокинетику статинов (питава-статина, правастатина, розувастатина). По мнению исследователей, это объясняется более медленным печеночным поглощением статинов, вызванных генетическим вариантом, который, как ожидалось, приведет к сокращению эффекта понижения холестерина. В исследовании SEARCH определена взаимосвязь между полиморфизмом гена SLCO1B1 и частотой развития статинассоциированного поражения мышечной ткани.

Д.А. Сычев и соавт. (2013) на основе результатов фармакогенетического тестирования, обращая внимание на клиническое значение генетических особенностей пациентов в виде полиморфизма гена SLCO1B1 в развитии миопатии при применении статинов, предложили тактику выбора режима дозирования статинов, что должно повысить эффективность и безопасность лечения пациентов [15].

В исследовании О.Н. Смусевой (2014) определена взаимосвязь между развитием мышечных симптомов и такими факторами, как длительность приема статинов, дозы статинов, носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 в клинической практике [16].

R. Dai et al. (2015) по результатам метаанализа не получили достоверно значимых подтверждений влияния на гиполипидемическую эффективность статинов полиморфизма генов SLCO1B1 521T>C и 388>G. Тем не менее установлено, что аллель С полиморфизма SLCO1B1 521T>C влияет на снижение ЛПНП в неазиатских популяциях при долгосрочном лечении статинами [17]. N.G. Martin et al. (2012), сравнивая эффективность статинов, установили, что SLCO1B1 не изменяет фармакодинамику лекарственного препарата правастатина [18]. В отличие от предыдущих исследований, С.И. Choi et al. (2012) установили недостаточный гиполипидемический эффект правастатина у 7% пациентов — носителей генотипа SLCO1B1*15/*15 [19].

В некоторых фармакогенетических исследованиях установлено, что взаимодействие SLCO1B1 зависит от типа и дозы статина. R.A. Wilke et al. (2012) полагают, что полиморфизм генов объясняет до 50% случаев значимых вариаций доз аторвастатина между разными пациентами [20].

С.Е. de Keyser et al. (2014) представили результаты исследования, в котором сообщают, что при начальной дозе аторвастатина более 20 мг для пациентов с полиморфизмом генов SLCO1B1.c.521T>C существуют факторы риска в качестве появления побочных реакций [21].

А.В. Семенов и соавт. (2008), изучая влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, выявили, что носительство генотипа SLCO1B1.c521CC ассоциировано с достоверно меньшей эффективностью по сравнению с носителями генотипов .c521TT и .c521TC [22].

Имеются работы [14], демонстрирующие, что у носителей аллельного варианта SLCO1B1*15 (.c521T) наблюдается снижение активности OATP-C и, следовательно, угнетение поступления аторвастатина из крови портальной вены в гепатоциты. При этом отмечается снижение содержания аторвастатина в гепатоцитах и повышение его концентрации в плазме. Следовательно, у этой категории пациентов можно ожидать снижения гиполипидемического действия.

Авторы [2] показали, что у 134 пациентов, принимавших аторвастатин, объяснимые колебания препарата в крови были обусловлены двумя полиморфизмами в гене SLCO1B1 ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) и активностью цитохрома P3A (CYP3A). Результаты показали, что два варианта гена SLCO1B1 были связаны со симвастатиновой миопатией. E. Giannakopoulou et al. (2014) сообщают, что не нашли взаимосвязи полиморфизма генов SLCO1B1 521T>C, 388A>G и 411G>A с гиполипидемическим ответом на лечение аторвастатином и симвастатином. Авторы отмечают, что разные эффекты

статинов только частично связаны с генетическими факторами полиморфизма.

L. Björkhem-Bergman et al. (2013) полагают, что лечение аторвастатином приводит к увеличению экспрессии мембранных транспортеров SLCO2B1, ABCB1 и ABCG2 в ткани печени, которые потенциально могут противодействовать эффективности лечения, это отчасти объясняет вариации толерантности и эффективности лечения статинами [24].

По данным других исследований [2], у 165 пациентов, принимавших розувастатин, почти все различия в концентрации препарата в крови могли быть связаны с двумя полиморфизмами: в гене, кодирующем белок-транспортер анионов, SLCO1B1 ($p < 0,001$) и в другом гене, кодирующем транспортный белок, ABCG2 ($p < 0,01$).

V.K. Birmingham et al. (2015) сообщают об исследовании ассоциации генетического полиморфизма SLCO1B1 (T521>C и A388>G) и в ABCG2 (C421>A) с эффективностью медикаментозной терапии. Применение розувастатина (20 мг), аторвастатина (40 мг) или симвастатина (40 мг) было изучено среди китайских, японских и кавказских субъектов. Установили, что у лиц, несущих аллели SLCO1B1 и ABCG2, эффективность оказалась выше для розувастатина, аторвастатина и симвастатина у китайских и японских пациентов по сравнению с кавказцами [25].

Эффект розувастатина на липидный профиль может зависеть от генотипа. К такому выводу пришли Z. Zhang et al. (2013), ими показано, что два гена MS4A4E и TMEM-49 оказывают влияние на изменения работы липопротеинассоциированную фосфолипазу A2 (Lp-PLA2) при применении данного препарата [26]. H.K. Lee et al. (2013) выявили, что полиморфизм генов SLCO1B1 521T>C был связан с увеличением концентрации в плазме розувастатина и нарушениями N-деметилирования розувастатина, но не оказывал никакого влияния на его гиполипидемический эффект [27]. M.K. De Gorter et al. (2013) показали, что эффективность розувастатина зависит не только от возраста, пола, индекса массы тела, этнической принадлежности, дозы, но и от полиморфизма генов SLCO1B1 с.521T>C ($P < 0,001$) и ABCG2 с.421C> ($p < 0,01$) [28].

В ряде исследований использовались одинаковые суточные дозировки розувастатина и аторвастатина. Так, проведенное в Европе открытое рандомизированное клиническое испытание ARIANE показало, что снижение ХС ЛНП на фоне терапии розувастатином отмечалось достоверно чаще (в 51,3% случаев против 31,4% в группе аторвастатина; $p < 0,0001$). Сходным образом более высокая гиполипидемическая эффективность розувастатина по сравнению с аторвастатином была продемонстрирована у афроамериканцев в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании ARIES (African American Rosuvastatin Investigation of Efficacy and Safety).

V.A. Sortica et al. (2012) изучали влияние полиморфизма генов SLCO1B1 на эффективность лечения симвастатином у населения Бразилии европейского происхождения. Результаты исследования показы-

вают, что полиморфизм гена SLCO1B1 с.388A>G может играть определенную роль в индивидуальных различиях клинического ответа на симвастатин, но обнаруженная взаимосвязь полиморфизма этих генов должна быть изучена и доказана в дальнейших исследованиях [29].

J.C. Hopewell et al. (2013), изучая связь полиморфизма генов CELSR2/PSRC1/SORT1 и ABCC2 с переносимостью симвастатина у 18 705 пациентов, пришли к выводу, что ответ на лечение статином не отличался больше чем несколькими процентами, и сокращение сердечно-сосудистого риска также было независимо от генотипов, связанных с ответом липида на симвастатин [30]. Эти данные согласуются с результатами других исследований.

Отечественные и зарубежные литературные публикации зачастую достаточно противоречивы, но многие исследователи одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на гиполипидемическую терапию называют генетические особенности пациентов. По мнению исследователей, необходимы большие исследования по выявлению влияния полиморфизма генов на липидный профиль пациентов с ИБС. Во многих исследованиях отмечено, что применение технологий генотипирования делает доступным прогнозирование эффекта гиполипидемической терапии и позволяет осуществить рациональный подход к тактике лечения ИБС. Выявляя у пациентов определенные генетические полиморфизмы, предрасполагающие к различному ответу на фармакотерапевтическое вмешательство, можно выработать алгоритм по составлению персонализированного плана лечения для конкретного человека. В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5 уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF). Однако необходимы дальнейшие исследования по трансляции данных тестов персонализированной медицины в клиническую практику.

Заключение. Таким образом, анализ литературных источников показал, что носительство полиморфных аллелей генов, кодирующих белки-транспортеры лекарственных средств, может существенно изменять фармакокинетические параметры лекарственных препаратов гиполипидемической терапии и индивидуальный ответ на лечение. Определение генотипов по полиморфному маркеру обеспечивает эффективность и переносимость статинов у пациентов с ИБС и может быть использовано для персонализированного подхода к назначению статинов и выбору их режима дозирования на основе генотипа пациента, что позволит определить тактику ведения пациентов и повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы лично принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в

написании рукописи; окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получала гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pasanen, M.K.* Global analysis of genetic variation in SLCO1B1 / M.K. Pasanen, P.J. Neuvonen, M. Niemi // *Pharmacogenomics*. — 2008. — Vol. 9, № 1. — P.19—33.
2. Ageneome-wide association study of a coronary artery disease risk variant / J.Y. Lee, B.S. Lee, D.J. Shin [et al.] // *J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 58, № 3. — P.120—126.
3. Prospective associations of coronary heart disease loci in African Americans using the Metabo Chip: the PAGE study / N. Franceschini, Y. Hu, A.P. Reiner [et al.] // *PLoS One*.—2014. — Vol. 26, № 9. — P.112—114.
4. Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals / Q. Fu, Y.P. Li, Y. Gao [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 69, № 6. — P.1269—1274.
5. SLCO1B1 rs4149056 polymorphism associated with statin-induced myopathy is differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population: Amerindians as a high risk ethnic group / P.C. Santos, R.A. Soares, R.M. Nascimento [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2011. — Vol. 12. — P.129—136.
6. Association of common DNA sequence variants at 33 genetic loci with blood lipids in individuals of African ancestry from Jamaica / R. Gupta, K. Ejebe, K. Musunuru [et al.] // *Human Genetics*. — 2010. — Vol. 128, № 5. — P.557—561.
7. Частота встречаемости генотипов аллельного варианта гена SLCO1B1*5 у российских пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов и без них / Г.Н. Шуев, Д.А. Сычев, А.А. Хохлов [и др.] // *Молекулярная медицина*. — 2014. — № 2. — С.25—28.
8. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения / Д.А. Затеищikov, Л.О. Минушкина, О.С. Чумакова [и др.] // *Кремлевская медицина*. — 2014. — № 1. — С.84—91.
9. *Kjolby, M.* Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease / M. Kjolby, M.S. Nielsen, C.M. Petersen // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2015. — Vol. 17, № 4. — P.496—497.
10. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins / I. Postmus, S. Trompet, H.A. Deshmukh [et al.] // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — P.50—68.
11. Impact of variants within seven candidate genes on statin treatment efficacy / M. Vrablík, J.A. Hubáček, D. Dlouhá [et al.] // *Physiol. Res.* — 2012. — Vol. 61, № 6. — P.609—617.
12. Evaluation of the gene-age interactions in HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels: the impact of the SORT1 polymorphism on LDL cholesterol levels is age dependent / B.H. Shirts, S.J. Hasstedt, P.N. Hopkins, S.C. Hunt // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 217, № 1. — P.139—141.
13. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the PSRC1 and CELSR2 genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol / N.J. Samani, P.S. Braund, J. Erdmann [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.)*.—2008.—Vol. 86, № 11. — P.1233—1241.
14. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells / Y. Kameyama, K. Yamashita, K. Kobayashi [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. — 2005. — Vol. 15, № 7. — P.513—522.
15. *Сычев, Д.А.* Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статининдуцированной миопатии и персонализации применения статинов / Д.А. Сычев, Г.Н. Шуев, А.Б. Прокофьев // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2013. — № 6. — С.698—700.
16. *Смусева, О.Н.* Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Смусева Ольга Николаевна; Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2014. — 44 с.
17. Association between SLCO1B1 521 T>C and 388 A>G polymorphisms and Statins Effectiveness: A Meta-Analysis / R. Dai, J. Feng, Y. Wang [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2015. — № 4. — P.56—59.
18. The effects of a single nucleotide polymorphism in SLCO1B1 on the pharmacodynamics of pravastatin / N.G. Martin, K.W. Li, H. Murray [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 73, № 2. — P.303—306.
19. Effects of the SLCO1B1*15 allele on the pharmacokinetics of pitavastatin / C.I. Choi, Y.J. Lee, H.I. Lee [et al.] // *Xenobiotica*. — 2012. — Vol. 42, № 5. — P.496—501.
20. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy / R.A. Wilke, L.B. Ramsey, S.G. Johnson [et al.] // *Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 92. — P.112—117.
21. The SLCO1B1 c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study / C.E. de Keyser, B.J. Peters, M.L. Becker [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. — 2014. — Vol. 24. — P.43—51.
22. *Семенов, А.В.* Влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования / А.В. Семенов, Д.А. Сычев, В.Г. Кукес // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*.—2008.—№ 2.—С.47—50.
23. Генотипирование поможет снизить побочные эффекты статинов. — URL: <http://www.theheart.org>
24. Atorvastatin treatment induces uptake and efflux transporters in human liver / L. Björkhem-Bergman, H. Bergström, M. Johansson [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* — 2013. — Vol. 41, № 9. — P.1610—1615.
25. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? / B.K. Birmingham, S.R. Bujac, R. Elsby [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 71, № 3. — P.341—355.
26. *Zhang, Z.* Apolipoprotein M T-778C polymorphism is associated with serum lipid levels and the risk of coronary artery disease in the Chinese population: a meta-analysis / Z. Zhang, G. Chu, R.X. Yin // *Lipids Health Dis.* — 2013. — Vol. 16, № 12. — P.135.
27. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients / H.K. Lee, M. Hu, S. Sh. Lui [et al.] // *Pharmacogenomics*. — 2013. — Vol. 14, № 11. — P.1283—1294.
28. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care / M.K. De Gorter, R.G. Tirona, U.I. Schwarz [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* — 2013. — № 4. — P.400—408.

29. SLCO1B1 gene variability in fluences lipid-lower in gefficacy on simvastatin therapy in Southern Brazilians / V.A. Sortica, M. Fiegenbaum, L.O. Lima [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2012. — Vol. 50, № 3. — P.441—448.
30. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study / J.C. Hopewell, S. Parish, A. Offer [et al.] // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P.982—992.

REFERENCES

- Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (1): 19—33.
- Lee JY, Lee BS, Shin DJ et al. A genome-wide association study of a coronary artery disease risk variant. *J Hum Genet*. 2013; 58 (3): 120—126.
- Franceschini N, Hu Y, Reiner AP et al. Prospective associations of coronary heart disease loci in African Americans using the Metabo Chip: the PAGE study. *PLoS One*. 2014; 26 (9): 112—114.
- Fu Q, Li YP, Gao Y et al. Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69 (6): 1269—1274.
- Santos PC, Soares RA, Nascimento RM et al. SLCO1B1 rs4149056 polymorphism associated with statin-induced myopathy is differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population: Amerindians as a high risk ethnic group. *BMC Med Genet*. 2011; 12: 129—136.
- Gupta R, Ejebe K, Musunuru K et al. Association of common DNA sequence variants at 33 genetic loci with blood lipids in individuals of African ancestry from Jamaica. *Human Genetics*. 2010; 128 (5): 557—561.
- Shuev GN, Sychev DA, Hohlov AA et al. Chastota vstrechaemosti genotipov allel'nogo varianta gena SLCO1B1*5 u rossijskih pacientov s giperlipidemiej pri prieme statinov i bez nih [Frequency of genotypes of allelic gene SLCO1B1*5 in Russian patients with lipidemia on statins and without them]. *Molekulyarnaya medicina [Molecular medicine]*. 2014; 2: 25—28.
- Zatejshchikov DA, Minushkina LO, CHumakova OS et al. Geneticheskie issledovaniya v kardiologii: prognozirovanie riska neblagopriyatnyh iskhodov i problema personalizirovannogo lecheniya [Genetic researches in cardiology: risk prediction of poor outcomes and the problem of personalized treatment]. *Kremlevskaya medicina [Kremlin medicine]*. 2014; 1: 84—91.
- Kjolby M, Nielsen MS, Petersen CM. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17 (4): 496—497.
- Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014; 5: 50—68.
- Vrablík M, Hubáček JA, Dlouhá D et al. Impact of variants within seven candidate genes on statin treatment efficacy. *Physiol Res*. 2012; 61 (6): 609—617.
- Shirts BH, Hasstedt SJ, Hopkins PN, Hunt SC. Evaluation of the gene-age interactions in HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels: the impact of the SORT1 polymorphism on LDL cholesterol levels is age dependent. *Atherosclerosis*. 2011; 217 (1): 139—141.
- Samani NJ, Braund PS, Erdmann J et al. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the PSRC1 and CELSR2 genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol. *J Mol Med (Berl)*. 2008; 86 (11): 1233—1241.
- Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15 (7): 513—522.
- Sychev DA, SHuev GN, Prokof'ev AB. Prikladnye aspekty primeneniya farmakogeneticheskogo testirovaniya po SLCO1B1 dlya prognozirovaniya razvitiya statin-inducirovannoj miopatii i personalizacii primeneniya statinov [Application-oriented aspects of pharmacogenetic testing on SLCO1B1 for forecasting of the statin-induced myopathy's development and personification of statins application] *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]*. 2013; 6: 698—700.
- Smuseva ON. Neblagopriyatnye pobochnye reakcii lekarstvennyh preparatov: sistema monitoringa i perspektivy optimizacii farmakoterapii serdechno-sosudistyh zabozevanij [Unfavorable adverse drug reactions: monitoring system and perspectives of pharmacotherapy optimization of cardiovascular diseases]. *abstr. of thesis ...MD Volgograd*. 2014; 44 p.
- Dai R, Feng J, Wang Y et al. Association between SLCO1B1 521 T>C and 388A>G polymorphisms and Statins Effectiveness: A Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 4:56—59.
- Martin NG, Li KW, Murray H et al. The effects of a single nucleotide polymorphism in SLCO1B1 on the pharmacodynamics of pravastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73 (2): 303—306.
- Choi CI, Lee YJ, Lee HI et al. Effects of the SLCO1B1*15 allele on the pharmacokinetics of pitavastatin. *Xenobiotica*. 2012; 42 (5):496—501.
- Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin. Pharmacol*. 2012; 92: 112—117.
- de Keyser CE, Peters BJ, Becker ML et al. The SLCO1B1 c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24: 43—51.
- Semenov AV, Sychev DA, Kukes VG. Vliyanie polimorfizma genov SLCO1B1 i MDR1 na farmakokinetiku i farmakodinamiku atorvastatina u pacientov s pervichnoj giperholesterinemiej: rezul'taty pilotnogo farmakogeneticheskogo issledovaniya [Influence of polymorphism of genes SLCO1B1 and MDR1 on pharmacokinetics and a pharmacodynamics of atorvastatin at patients with primary hypercholesterolemia: results of pilot pharmacogenetic study]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]*. 2008; 2: 47—50.
- Genotipirovanie pomozhet snizit' pobochnye ehffekty statinov [Genotyping will help to decrease adverse reactions of statins]. URL: <http://www.theheart.org>
- Björkhem-Bergman L, Bergström H, Johansson M et al. Atorvastatin treatment induces uptake and efflux transporters in human liver. *Drug Metab Dispos*. 2013; 41 (9): 1610—1615.
- Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R et al. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71 (3): 341—355.

26. Zhang Z, Chu G, Yin RX. Apolipoprotein M T-778C polymorphism is associated with serum lipid levels and the risk of coronary artery disease in the Chinese population: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2013; 16 (12): 135.
27. Lee HK, Hu M, Lui S Sh et al. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. *Pharmacogenomics.* 2013; 14 (11): 1283—1294.
28. De Gorter MK, Tirona RG, Schwarz UI et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013; 4: 400—408.
29. Sortica VA, Fiegenbaum M, Lima LO et al. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on simvastatin therapy in Southern Brazilians. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50 (3): 441—448.
30. Hopewell JC, Parish S, Offer A et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 982—992.