



Вестник

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

В. И. Петров, академик РАМН

Зам. главного редактора

М. Е. Стаценко, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. Р. Бабаева, профессор
А. Г. Бебуришвили, профессор
А. А. Воробьев, профессор
С. В. Дмитриенко, профессор
В. В. Жура, доцент
М. Ю. Капитонова, профессор
(научный редактор)
С. В. Клаучек, профессор
Н. И. Латышевская, профессор
В. Б. Мандриков, профессор
И. А. Петрова, профессор
В. И. Сабанов, профессор
Л. В. Ткаченко, профессор
С. В. Туркина (ответственный секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. Б. Зборовский, академик РАМН
(Волгоград)
Н. Н. Седова, профессор
(Волгоград)
А. А. Спасов, чл.-кор. РАМН
(Волгоград)
В. П. Туманов, профессор
(Москва)
Г. П. Котельников, академик РАМН
(Самара)
П. В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН
(Москва)
В. А. Батулин, профессор
(Ставрополь)

1 (33)

**ЯНВАРЬ–
МАРТ
2010**

VOX
AUDITA LATET,
LITTERA SCRIPTA
MANET
ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГМУ

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >

4. Barlogie B., Jagannath S., Dixon D. O., et al. // Blood. — 1990. — Vol. 76. — P. 677—680.

5. Durie B. G., Kyle R., Belch A., et al. Initial recommendations International Myeloma Working Group. A publication of International Myeloma Foundation. — 2003. — 30 p.

6. Harousseau J. L., et al. // Curr. Opin. Oncol. — 2005. — Vol. 17. — P. 93—98.

7. Oakervee H. E., Popat R., Curry N., et al. // Br. Jour. of Haematol. — 2005. — Vol. 129. — P. 755—762.

8. Perea G., Sureda A., Martino R., et al. // Ann. of Hematol. — 2001. — Vol. 80. — P. 592—597.

Контактная информация:

Капланов Камиль Даниялович — к. м. н., зав. отделением гематологии ГУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1, e-mail: kamilos@mail.ru

УДК 615.1.616.379-008.64(470.47)

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2C9 ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАЛМЫКИЯ

В. И. Петров, Н. В. Рогова, Д. О. Михайлова, Я. М. Ледяев, Д. М. Сердюкова, О. М. Тягинова

Кафедра клинической фармакологии ВолГМУ

С целью поиска путей оптимизации фармакотерапии больных сахарным диабетом 2-го типа среди коренных жителей Республики Калмыкия впервые было проведено фармакокинетическое типирование активности изофермента CYP2C9 с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Выявлена высокая встречаемость фенотипов, характеризующих сниженную активность изофермента CYP2C9 в данной этнической группе, что позволяет рекомендовать использование определения активности данного изофермента для оптимизации фармакотерапии производными сульфонилмочевины и снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, высокоэффективная жидкостная хроматография, фармакокинетическое типирование, активность изофермента CYP2C9, оптимизации фармакотерапии.

VALUE OF PHARMACOKINETIC TYPING FOR CYP2C9 ACTIVITY TO ENHANCE PHARMACOTHERAPY OF TYPE II DIABETES IN INDIGENOUS PEOPLE OF THE REPUBLIC OF KALMYKIA

V. I. Petrov, N. V. Rogova, D. O. Mikhailova, Y. M. Ledyayev, D. M. Serdukova, O. M. Tyaginova

With a view to finding a way to enhance pharmacotherapy for type II diabetic patients in indigenous people of the Republic of Kalmykia there was first carried out a pharmacokinetic typing for CYP2C9 activity with the help of high performance liquid chromatography. The study revealed a high incidence of the phenotypes that characterize reduced CYP2C9 activity in this ethnic group, which allows us to recommend evaluation of the CYP2C9 activity so as to enhance pharmacotherapy by using sulfonylurea derivatives and reduce the risks of developing undesirable drug reactions.

Key words: diabetes type II, high performance liquid chromatography, pharmacokinetic typing, CYP2C9 activity, enhancement of pharmacotherapy.

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, на фоне проводимой фармакотерапии, нежелательные лекарственные реакции развиваются в 4—29 % случаев [4]. Одно из ведущих мест среди них занимают гипогликемические состояния на фоне терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) пероральными сахароснижающими средствами — производными сульфонилмочевины [3]. Так как производные сульфонилмочевины метаболизируются с участием изофермента CYP2C9, его активность является одним из факторов, определяющих концентрацию в крови и выраженность фармакодинамических эффектов этих лекарственных средств [1, 2, 10, 11]. Изменение ак-

тивности изофермента CYP2C9 может быть связано с генетическим полиморфизмом [5, 11, 12]. Фенотипирование изофермента CYP2C9 с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) позволяет с высокой степенью достоверности судить о вариациях его активности [9, 13, 14], что может использоваться для индивидуализации дозирования лекарственной терапии у больных, страдающих СД2.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск путей оптимизации фармакотерапии больных СД2 с помощью учета при дозировании лекарствен-

ных средств фенотипа изофермента CYP2C9 у конкретного больного. Для этого мы изучили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии распределение фенотипов аллелей изофермента CYP2C9 у пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), при наличии или отсутствии у них СД2.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в дизайне открытого простого одномоментного рандомизированного исследования в параллельных группах. В проводимое исследование после подписания информированного согласия включались коренные жители Республики Калмыкия, в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие ГБ I—III стадии, степенью АГ1, риск 1—4 с наличием или отсутствием СД2, среднетяжелого течения с компенсацией или субкомпенсацией углеводного обмена, без нарушения функции печени, желудочно-кишечного тракта и почек. После включения в исследование пациенты стратифицировались по наличию или отсутствию СД2 на две группы. Первая группа: пациенты, страдающие ГБ без патологии печени, желудочно-кишечного тракта и почек. Вторая группа: пациенты, страдающие ГБ с сопутствующим СД2 без патологии печени, желудочно-кишечного тракта и почек. Диагноз гипертонической болезни устанавливался на основании «Диагностики и лечения артериальной гипертензии» (третий пересмотр Национальных клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, 2008 г.). Диагноз сахарного диабета устанавливался на основании диагностических критериев Всемирной организации здравоохранения (1999 г.).

Пациентам обеих групп после стратификации на 5 периодов полувыведения отменялись препараты, являющиеся субстратами, ингибиторами или индукторами изофермента CYP2C9. После этого отмывочного периода всем больным определялись следующие лабораторные показатели: гликемия натощак, уровень гликозилированного гемоглобина, печеночные пробы, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, калий плазмы крови, уровень микроальбуминурии, фенотипирование активности CYP2C9.

Фенотипирование у больных обеих групп проводилось CYP2C9 по методу, предложенному Babaoglu M. (2004). Суть методики состоит в определении отношения концентрации лозартана и его метаболита EXP3174 в моче исследуемого с использованием ВЭЖХ [8]. Обязательным условием проведения фенотипирования по данной методике была стандартизация дня по водно-солевой нагрузке: определение диуреза, проба Реберга. Пациенту по прошествии отмывочного периода, составившего 5 периодов полувыведения субстратов, ингибиторов или индукторов изофермента CYP2C9 и стандартизации дня по водно-солевой нагрузке, назначался однократно лозартан (Лозап, «Zentiva») в дозе 25 мг *per os* вечером, через

два часа после приема пищи, перед сном. После приема лозартана на протяжении 8 часов у исследуемого собиралась моча, из которой бралось 20 мл аликвоты (часть образца биопробы, взятая для анализа). Затем аликвота немедленно замораживалась и хранилась в морозильной камере не более 30 суток при температуре -20 °С. Перед проведением хроматографического анализа каждая аликвота размораживалась на водяной бане при температуре 35 °С до достижения температуры 35 °С. Концентрация лозартана и его метаболита в моче определялась с использованием хроматографа «Shimadzu»: детектор «RF10AXI» (с поглощением на 250 нм и излучением на 370 нм для лозартана и его метаболита EXP3174), помпа «LC20AD», термостат «СТО20А», дегазатор «DGU20A3», петля ввода «Rheodyne» объемом 20 мкл, хроматографическая колонка «Zorbax SB-Phenyl» 4,5*150. Определение концентрации лозартана и его метаболита EXP3174 определяли по методике, предложенной Yasar U. (2002) [14]. Условия выполнения: скорость подвижной фазы 1,5 мл/мин, температура 35 °С. Время выхода лозартана (8,5 ± 0,3) минуты, его метаболита EXP3174 — (13,3 ± 0,25) минуты. Субстанция метаболита лозартана EXP3174 для построения калибровочных кривых была синтезирована на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета д. х. н., профессором А. А. Озеровым по методике, предложенной Сухановым Я. В. (2005 г.) [5]. Нижний порог определяемых концентраций лозартана и его метаболита EXP3174 составил 10 нг/мл. Внутриведенные и междневные колебания для лозартана составили менее 8 %, для его метаболита EXP3174 менее 12 %.

После определения концентраций лозартана и метаболита EXP3174 рассчитывалось их отношение: концентрация лозартана (Слоз) к концентрации его метаболита EXP3174 (Сехр). Определение конкретных фенотипов изофермента CYP2C9 по этим соотношениям проводилось согласно данным Yasar U. (2002) [14]. Соотношение Слоз/Сехр, находившееся в интервале 50,2 ± 10,5, считали соответствующим фенотипу CYP2C9*3/*3 («медленный» фенотип). Соотношение Слоз/Сехр, находившееся в интервале 3,7 ± 1,1, считали соответствующим фенотипу CYP2C9*2/*3 («медленный» фенотип). Соотношение Слоз/Сехр, находившееся в интервале 2,0 ± 0,6, считали соответствующим фенотипу CYP2C9*1/*3 («медленный» фенотип). Соотношение Слоз/Сехр, составлявшее менее 1,4, считали соответствующим фенотипу CYP2C9*1/*1-CYP2C9*2/*1-CYP2C9*2/*2 («дикий», быстрый тип).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование был включен 181 житель Республики Калмыкия (79 мужчин и 102 женщины). Все пациенты обеих групп значимо не отличались

друг от друга по основным характеристикам (табл. 1): возраст ($56,3 \pm 6,7$) и ($54,1 \pm 9,1$) лет, $p > 0,05$; вес ($68,8 \pm 6,5$) и ($70,3 \pm 4,3$) кг, $p > 0,05$; уровни систолического ($148,9 \pm 4,4$) и ($150,1 \pm 3,5$) мм рт. ст., $p > 0,05$ и диастолического ($88,7 \pm 5,4$) и ($90,1 \pm 5,5$) мм рт. ст., $p > 0,05$ артериального давления; уровни печеночных трансаминаз АлАТ ($23,5 \pm 7,4$) и ($22,5 \pm 4,8$) ед/л, $p > 0,05$ и АсАТ ($23,0 \pm 7,2$) и ($21,7 \pm 4,7$) ед/л, $p > 0,05$; уровни креатинина крови у мужчин ($93,3 \pm 7,2$) и ($97,7 \pm 7,0$) мкмоль/л, $p > 0,05$ и женщин ($73,3 \pm 10,2$)

и ($77,5 \pm 11,3$) мкмоль/л, $p > 0,05$; скорость клубочковой фильтрации у мужчин ($76,0 \pm 14,4$) и ($82,9 \pm 19,1$) мл/мин, $p > 0,05$ и женщин ($79,5 \pm 10,4$) и ($76,1 \pm 7,7$) мл/мин, $p > 0,05$; уровни микроальбуминурии ($24,4 \pm 9,1$) и ($27,3 \pm 11,3$) мг/л, $p > 0,05$; уровни калия крови ($4,68 \pm 0,28$) и ($4,62 \pm 0,16$) ммоль/л, $p > 0,05$. Пациенты, включенные во вторую группу, достоверно отличались по уровню гликозилированного гемоглобина от пациентов первой группы: ($6,87 \pm 0,08$) и ($4,9 \pm 1,1$) % $p < 0,05$ соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп

Группа	Количество пациентов		Возраст, лет	Вес, кг	АД, мм рт. ст.	HbA1c, %	АлАТ, ед/л	АсАТ, ед/л	Креатинин крови мкмоль/л		Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин		Микроальбуминурия, мг/л	Калий, ммоль/л
	М	Ж							М	Ж	М	Ж		
ГБ без СД, без патологии печени и почек	40	52	$56,3 \pm 6,7$	$68,8 \pm 6,5$	$148,9 \pm 4,4$ / $88,7 \pm 5,4$	$4,90 \pm 1,13$	$23,5 \pm 7,4$	$23,0 \pm 7,2$	$93,3 \pm 7,2$	$73,3 \pm 10,2$	$76,0 \pm 14,4$	$79,5 \pm 10,4$	$24,4 \pm 9,1$	$4,68 \pm 0,28$
ГБ+СД 2, без патологии печени и почек	39	50	$54,1 \pm 9,1$	$70,3 \pm 4,3$	$150,1 \pm 3,5$ / $90,1 \pm 5,5$	$6,87 \pm 0,48$	$22,5 \pm 4,8$	$21,7 \pm 4,7$	$97,7 \pm 7,0$	$77,5 \pm 11,3$	$82,9 \pm 19,1$	$76,1 \pm 7,7$	$27,3 \pm 11,3$	$4,62 \pm 0,16$
P	-	-	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2

Средняя концентрация лозартана и его метаболита EXP3174 и их распределение у разных групп пациентов

Группа	Средняя концентрация лозартана в 24-часовой моче, нг/мл	Средняя концентрация EXP3174 в 24-часовой моче, нг/мл	CYP2C9 1/1, CYP2C9 1/2, CYP2C9 2/2, %	CYP2C9 1/3, %	CYP2C9 2/3, %	CYP2C9 3/3, %
1. ГБ без СД, без патологии печени и почек. $n = 92$ (фенотипирование)	$456,5 \pm 118,3$ от 312,9 до 685,8	$395,8 \pm 201,2$ от 210,9 до 750,4	83,7	16,3	-	-
2. ГБ+СД 2 типа, без патологии печени и почек. $n = 89$ (фенотипирование)	$405,1 \pm 154,7$ от 256,5 до 610,6	$313,2 \pm 228,4$ от 15,5 до 716,3	68,6	21,3	-	10,1
3. Европейцы, здоровые. $n = 22$. Фенотипирование [14]	$469,4 \pm 145,6$	$397,2 \pm 280,7$	-	-	-	-
4. Турки, здоровые. $n = 85$. Фенотипирование и генотипирование [8]	-	-	83,5	14,1	1,2	1,2
p между 1 и 2 и 3	>0,05	>0,05	-	-	-	-

В группе 1 среди пациентов, страдающих ГБ без патологии печени, желудочно-кишечного тракта и почек, средняя концентрация лозартана в моче составила ($465,5 \pm 118,3$) нг/мл, его метаболита EXP3174 — ($395,8 \pm 201,2$) нг/мл. Во второй группе пациентов, страдающих ГБ и СД2 без патологии печени, желудочно-кишечного тракта и почек, средняя концентрация лозартана в моче составляла ($405,1 \pm 154,7$) нг/мл, его метаболита EXP3174 — ($313,2 \pm 228,4$) нг/мл (табл. 2). Отсутствие достоверных различий между средними концентрациями лозартана ($465,5 \pm 118,3$) и ($405,1 \pm 154,7$) нг/мл, $p > 0,05$ и его метаболита EXP3174 ($395,8 \pm 201,2$) и ($313,2 \pm 228,4$) нг/мл, $p > 0,05$ у пациентов с ГБ без СД2 и с СД2 позволяет нам сделать предположение об отсутствии сцепления в генетическом детермини-

ровании развития СД2 и емкости изофермента CYP2C9.

Однако в данном случае трудно исключить влияние на емкость изофермента CYP2C9 — фактора, генетически детерминирующего развитие ГБ, так как обе группы больных, включенных в наше исследование, страдают ГБ. Поэтому используя данные, представленные в работе Yasar U. (2002) [14], мы рассчитали средние концентрации лозартана и его метаболита в моче здоровых европейцев и сравнили их с полученными нами данными у больных с ГБ. Различия между первой группой больных нашего исследования (ГБ без СД2) и здоровыми европейцами (табл. 2) оказались недостоверными. Так, средняя концентрация лозартана у пациентов с ГБ составляла ($465,5 \pm 118,3$) нг/мл, а у здоровых европейцев — ($469,4 \pm 145,6$) нг/мл, сред-

няя концентрация метаболита EXP3174 у больных с ГБ составила ($395,8 \pm 201,2$) нг/мл, а у здоровых европейцев — ($397,2 \pm 280,7$) нг/мл. Различия между второй группой больных нашего исследования (ГБ и СД2) и здоровыми европейцами (табл. 2) также оказались недостоверными. Так, средняя концентрация лозартана у пациентов с ГБ и СД2 составляла ($405,1 \pm 154,7$) нг/мл, а у здоровых европейцев — ($469,4 \pm 145,6$) нг/мл, средняя концентрация метаболита EXP3174 у больных с ГБ составила ($313,2 \pm 228,4$) нг/мл, а у здоровых европейцев — ($397,2 \pm 280,7$) нг/мл. Таким образом, можно предположить отсутствие сцепления в генетическом детерминировании развития ГБ и емкости изофермента CYP2C9.

При оценке распределения фенотипов в группе пациентов, страдающих ГБ без СД2 (группа 1), было выявлено 77 (83,7 %) человек, у которых Слос/Сехр было в интервале $0,82 \pm 0,33$, что позволило отнести этих пациентов в группу с фенотипом CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2. Также, в группе 1 было выявлено 15 человек (16,3 %), у которых Слос/Сехр было в интервале $2,13 \pm 0,35$, что позволило отнести этих пациентов в группу с «медленным» фенотипом CYP2C9*1/*3. Пациентов, которых можно было бы по соотношению Слос/Сехр отнести к «медленным» фенотипам CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3, в группе 1 обнаружено не было (табл. 2).

При оценке распределения фенотипов в группе пациентов, страдающих ГБ и СД2 (группа 2), был выявлен 61 человек (68,6 %), у которых Слос/Сехр было в интервале $0,78 \pm 0,29$, что позволило отнести этих пациентов в группу с фенотипом CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2. Также, в группе 2 было выявлено 19 человек (21,3 %), у которых Слос/Сехр было в интервале $2,18 \pm 0,31$, что позволило отнести этих пациентов в группу с «медленным» фенотипом CYP2C9*1/*3, и 9 человек (10,1 %), у которых Слос/Сехр было в интервале $32 \pm 8,5$, что позволило отнести этих пациентов в группу с «медленным» фенотипом CYP2C9*3/*3. Пациентов, которых можно было бы по соотношению Слос/Сехр отнести к «медленным» фенотипам CYP2C9*2/*3, в группе 2 обнаружено не было (табл. 2).

При анализе встречаемости «дикого», быстрого фенотипа CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 выявлено, что среди больных ГБ без СД2 таких пациентов больше (83,7 %), а группе больных ГБ и СД2 меньше (68,6 %).

При анализе встречаемости мутантного фенотипа CYP2C9*1/*3 среди коренных жителей Республики Калмыкия установлено, что в противоположность «дикому», быстрому фенотипу, этот фенотип чаще встречался у больных ГБ и СД2 (21,3 %) и реже у пациентов с ГБ без СД2. Пациентов с другим мутантным фенотипом CYP2C9*2/*3 среди коренного населения Республики Калмыкия встречено не было. Третий медленный фенотип CYP2C9*3/*3 встречался толь-

ко среди больных ГБ и СД2 (10,1 %), тогда как среди пациентов с ГБ без СД2 его не было обнаружено.

Таким образом, отсутствие фенотипа CYP2C9*2/*3 явилось единственным общим для двух групп признаком и, возможно, характерным для коренных жителей Республики Калмыкия. Остальные наблюдаемые отличия в распределении фенотипов можно трактовать либо как результат влияния СД2 на емкость ферментных систем биотрансформации, либо как сцепление в генетическом детерминировании развития СД2 типа и емкости изофермента CYP2C9. Чтобы обосновать выдвинутые нами предположения, необходимо сравнить полученные в нашей работе с использованием фармакокинетического типирования данные с результатами фармакогенетического типирования этих групп пациентов. Так как используемая в нашей работе методика позволяла оценивать только распределение фенотипов для обоснованных выводов о соотношении наших результатов фенотипирования с реальным распределением генотипов у этих пациентов, мы проанализировали данные, полученные другими авторами. В работе Babaoglu M. O. (2004) [8] была использована та же методика фенотипирования, что и в нашем исследовании. Однако кроме фенотипирования ими было параллельно проведено еще и генотипирование этих пациентов. Авторы доказали, что с использованием данной методики результаты фенотипирования достоверно соответствуют распределению генотипов. Таким образом, это позволяет сравнивать полученные нами данные по распределению фенотипов с литературными данными генотипирования различных популяций.

При сравнении данных о генотипировании популяции здоровых турков [8] с полученными нами результатами фенотипирования коренных жителей Республики Калмыкия мы выявили, что встречаемость «диких», быстрых генотипов CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 и «мутантного» генотипа CYP2C9*1/*3 среди здоровых турков такая же, как и встречаемость «дикого», быстрого фенотипа CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 и «мутантного» фенотипа CYP2C9*1/*3 среди коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих ГБ без СД2. Так, распространение «диких», быстрых генотипов среди здоровых турков составляло 83,5 % (среди коренных жителей республики Калмыкия страдающих ГБ без СД2 распределение соответствующего фенотипа — 83,7 %). Распространение «мутантного» генотипа CYP2C9*1/*3 среди здоровых турков составляло 14,1 % (среди коренных жителей Республики Калмыкия, страдающих ГБ без СД2 распределение соответствующего фенотипа — 16,1 %). Полученные совпадения, во-первых, позволяют исключить сцепления в генетическом детерминировании развития ГБ и емкости изофермента CYP2C9, а во-вторых, рассматривать полученные распределения фенотипов CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 и CYP2C9*1/*3 у коренных жителей Республики Калмы-

кия, страдающих ГБ без СД2, как распределение у здоровых пациентов.

При сравнении распределения фенотипов в группе пациентов, страдающих ГБ и СД2, со здоровыми турками и пациентами, страдающими только ГБ без СД2, выявлено меньшее число больных с «диким», быстрым фенотипом CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 (68,6 %) и большее число пациентов с медленным фенотипом CYP2C9*1/*3 (21,3 %) (табл. 2). Полученные результаты, отличающиеся от распределения у здоровых пациентов, мы связываем с влиянием длительного течения СД2 на емкость ферментной системы CYP2C9. Снижение емкости ферментной системы CYP2C9, например, у больных с «диким», быстрым генотипом (снижение емкости CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2) при фенотипировании, основанном на определении концентрации метаболитов, зависящей от активности ферментной системы, может дать ложный результат, позволяя отнести пациента с диким генотипом в группу пациентов с медленным фенотипом, что, возможно, и повлияло на изменение соотношений.

Установлено, что среди коренных жителей Республики Калмыкия отсутствовал фенотип CYP2C9*2/*3 (табл. 2), а в популяции здоровых турков присутствовал соответствующий генотип (1,2 %). Это отличие может рассматриваться как одна из этнических особенностей коренных жителей Республики Калмыкия.

Среди коренных жителей Республики Калмыкия медленный фенотип CYP2C9*3/*3 был выявлен только среди пациентов, страдающих СД2 (10,1 %), и не определялся у пациентов без СД2. В то же время этот медленный фенотип встречался в популяции здоровых турков, но в значительно меньшем количестве (1,2 %) (табл. 2). Подобный результат не позволяет нам утверждать наличие сцепления в генетическом детерминировании развития СД2 и емкости изофермента CYP2C9. Кроме того, здоровые турки при включении в клиническое исследование не тестировались на наличие нарушенной толерантности к углеводам и наличие метаболического синдрома (в используемой статье нет указания на наличие этих критериев исключения). Поэтому такой низкий процент здоровых турков с генотипом CYP2C9*3/*3 позволяет предположить, что, возможно, это пациенты с нарушенной толерантностью к углеводам или метаболическим синдромом. Таким образом, мы не можем с высокой степенью достоверности отрицать генетического детерминирования сцепления развития СД2 и генотипа CYP2C9*3/*3 и, с другой стороны, не можем достоверно утверждать и обратное. Для получения окончательного ответа на этот вопрос необходимо проведение в будущем целенаправленного генетического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленное отсутствие в популяции коренных жителей Республики Калмыкия «медленных» феноти-

пов CYP2C9*2/*3 может рассматриваться как этническая особенность, определяющая в этой популяции пациентов отличие в метаболизме лекарственных средств.

Высокая встречаемость «медленных» фенотипов CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 изофермента CYP2C9 среди коренных жителей Республики Калмыкия обуславливает более высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций в этой популяции и требует использования определения активности изофермента CYP2C9 для оптимизации фармакотерапии СД2 пероральными сахароснижающими средствами (производными сульфонилмочевины).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клиничко-фармакологические аспекты. — М.: Издательство «Реафарм». — 2004.
2. Кукес В. Г., Фисенко В. П., Стародубцев А. К. и др. Метаболизм лекарственных препаратов / Под ред. академика РАМН, проф. В. Г. Кукеса, чл.-кор. РАМН, проф. В. П. Фисенко. — М.: Палея-М. — 2001.
3. Петунина Н. А. // Фарматека. — 2009. — № 17 (191). — С. 42—47.
4. Рогова Н. В. Оптимизация и коррекция терапии нарушений углеводного обмена с помощью воздействия на эндорфинергические и серотонинергические структуры мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Волгоград, 2009.
5. Суханов Я. В. Фармакокинетика препаратов зналаприла и лозартана и их активных метаболитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
6. Сычев Д. А., Игнатъев И. В., Стасяк Е. В. и др. // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4. — № 3. — С. 98—102.
7. Adithan C., Gerard N., Vasu S., et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 59. — P. 707—709.
8. Babaoglu M. O., Yasar U., Sandberg M., et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 60 (5). — P. 337—342.
9. Ghassabian S., Chetty M., Tattam B. N., et al. // Ther Drug Monit. — 2009. — Vol. 31 (2). — P. 239—246.
10. Holstein A., Plaschke A., Ptak M., et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 60 (1). — P. 103—106.
11. Kirchheiner J., Brockmüller J., Meineke I., et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 71 (4). — P. 286—296.
12. Lundblad M. S. Interindividual reaction in drug metabolism with focus on polymorphic cytochrome 450 2C9. — Repro Print AB, Stockholm. — 2005.
13. Sandberg M., Johansson I., Christensen M., et al. // Drug metabolism and disposition. — 2004. — Vol. 32 — P. 484—489.
14. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 71(1). — P. 89—98.

Контактная информация:

Петров Владимир Иванович — Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, Академик РАМН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, восстановительной терапии и курортологии ФУВ, ректор ВолГМУ, e-mail: nvrogova@volgmed.ru

<i>Петров В. И., Рогова Н. В., Михайлова Д. О., Ледяев Я. М., Сердюкова Д. М., Тягинова О. М.</i> ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2C9 ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАЛМЫКИЯ	81	<i>Petrov V. I., Rogova N. V., Mikhailova D. O., Ledyayev Y. M., Serdukova D. M., Tyaginova O. M.</i> VALUE OF PHARMACOKINETIC TYPING FOR CYP2C9 ACTIVITY TO ENHANCE PHARMACOTHERAPY OF TYPE II DIABETES IN INDIGENOUS PEOPLE OF THE REPUBLIC OF KALMYKIA	81
<i>Козлова Е. С., Немчук Ф. А., Лопатин Ю. М.</i> АТОРВАСТАТИН И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА, ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	86	<i>Kozlova E. S., Nemchuk F. A., Lopatin Yu. M.</i> ATORVASTATIN AND HEART RATE DISTURBANCE, VIEW ON THE MECHANISM OF ACTION	86
<i>Светлова Л. В., Дергачев Е. С., Ананьева Я. А., Жукова В. Б., Шахова Н. В., Ледяев М. Я.</i> ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИГИДНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ	91	<i>Svetlova L. V., Dergachev E. S., Ananieva Y. A., Zukova V. B., Shakhova N. V., Ledyayev M. Y.</i> EVALUATION OF THE INDICES OF RIGIDITY OF GREAT ARTERIES USING THE METHOD OF 24-H BP MONITORING FOR EARLY DIAGNOSTICS OF HYPERTENSION IN CHILDREN	91
<i>Пронина Е. А., Шуб Г. М., Швиденко И. Г.</i> ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ	94	<i>Pronina E. A., Shub G. M., Shvidenko I. G.</i> GENE EXPRESSION FOR DRUG RESISTANCE OF COLIBACILLUS UNDER THE IMPACT OF E-FIELD RADIATION	94
<i>Тропина И. В., Морозов С. В., Долгих В. Т., Полуэктов В. Л., Ершов А. В.</i> ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИМИ КИСТАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	97	<i>Tropina I. V., Morozov S. V., Dolgih V. T., Poluektov V. L., Ershov A. V.</i> ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH POSTNECROTIC PANCREATIC CYSTS	97
<i>Фомичев Е. В., Островский О. В., Кирпичников М. В., Ярыгина Е. Н.</i> КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ВЯЛОТЕКУЩИМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ	99	<i>Fomichev E. V., Ostrovskij O. V., Kirpichnikov M. V., Yarygina E. N.</i> CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH SLUGGISH AND CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL REGION	99
<i>Пономарев Э. А., Новочадов В. В., Стрелетов Н. Н.</i> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС	103	<i>Ponomarev E. A., Novochadov V. V., Strepetov N. N.</i> MORPHOLOGICAL NEUROPROTECTION PARAMETERS OF RAT BRAIN WITH ISCHEMIA-REPERFUSION	103
<i>Михин И. В., Бебуришвили А. Г., Гушуп А. В.</i> ДИАГНОСТИКА БОЛЕВЫХ ФОРМ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	106	<i>Mikhin I. V., Beburishvili A. G., Gushul A. V.</i> DIAGNOSTICS OF ALGESIC FORMS OF ABDOMINAL ADHESIVE DISEASE	106
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ		GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Гольбрайх В. А., Кухтенко Ю. В., Голуб В. А., Косивцов О. А., Бубликов А. Е.</i> УЗЛОВОЙ ЗОБ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ	111	<i>Golbreich V. A., Kukhtenko J. V., Golub V. A., Kosivtsov O. A., Bublikov A. E.</i> NODULAR GOITER: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT	111