



**Выводы:**

1. Выявлены различия в подходах к применению Г-КСФ в онкологии и онкогематологии: более частое использование Г-КСФ онкогематологами в качестве вторичной, а не первичной профилактики ФН.
2. Применение эмпэгфилграстима в целях первичной и вторичной профилактики ФН в среднем сокращает периоды восстановления АЧН на 3 суток, а нейтропении 4 степени на 3,8 суток в сравнении с филграстимом ( $p < 0,05$ ).
3. При применении эмпэгфилграстима в запланированные сроки и без редукции доз было проведено на 10,3% курсов ХТ больше, чем при применении филграстима ( $p < 0,05$ ).
4. Внедрение в практику онкогематологических стационаров новых форм Г-КСФ может способствовать улучшению результатов лечения опухолей системы крови.

**Литература:**

1. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2015. – 686 с.
2. Птушкин, В.В. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия / В.В. Птушкин [и др.] // Онкогематология. – 2015. – №2. – С.37-45.
3. Семелёв, В.Н. Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет / В.Н. Семелёв [и др.] // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2019. – №1. – С.66-74.
4. Сакаева, Д.Д. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных / Д.Д. Сакаева [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2017. – №7. – С.486-495.
5. Aapro, M.S. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors / M.S. Aapro [et al.] // European journal of cancer. – 2011. – №1. – P.8-32.
6. Crawford, J. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer / J. Crawford [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1991. – №325. – P.167-170.
7. Klastersky, J. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines / J. Klastersky [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – №5. – P.111-118.
8. Lyman, G.H. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review / G.H. Lyman [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2014. – №3. – P.190-199.
9. Mayordomo, J.I. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain / J.I. Mayordomo [et al.] // Current medical research and opinion. – 2009. – №10. – P.2533-2542.
10. Moghnieh, R. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis / R. Moghnieh [et al.] // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2015. – №5. – P.11.
11. Paesmans, M. Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatments / M. Paesmans [et al.] // Hospital Chronicles. – 2007. – №2. – P.66-73.
12. Smith, T.J. 2015 Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update / T.J. Smith [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – №28. – P.3199-3212.
13. Taplitz, R. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / R. Taplitz [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – №14. – P.1443-1453.

**Зеликова А.А.<sup>1</sup>(8770-2753), Певень О.С.<sup>1</sup>(6444-1954), Пятибрат Е.Д.<sup>1</sup>**

**ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА А-АДДУКТИН (ADD1), АССОЦИИРОВАННЫЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

**Резюме.** Современные подходы к лекарственной терапии должны опираться не только на эффективность, но и на всестороннюю оценку безопасности лекарственных препаратов. Фармакогенетическое тестирование позволяет определять эффективность и безопасность терапии, выбирать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства, что приводит к уменьшению количества лекарственных препаратов, необходимых для адекватного лечения. В настоящее время достижения в клинической генетике связывают с выделением аллелей (вариантов) различных генов, оценкой их частоты и обнаружением связей определенных аллелей с фенотипическими проявлениями, с попыткой выявления прогностических признаков. На основании комплексного фармакогенетического анализа возможно выявление значимых генетических критериев в прогнозировании течения и эффективности лечения артериальной гипертензии. В исследование включены 40 пациентов с артериальной гипертензией. Выполнено фармакогенетическое тестирование с изучением полиморфизмов гена а-аддуктин. По итогу которого удалось получить результаты: «нормальные» аллели гена а-аддуктин G/G были обнаружены у большинства исследуемых ( 29 пациентов из 40), в то время как аллель «риска» гена а-аддуктин G/T и аллель «риска» T/T – у 11 исследуемых пациентов, при чем частота встречаемости аллеля G/T больше аллеля T/T в 4 раза. Определение генетических маркеров в кардиологии подвергается интенсивному изучению и исследованию с целью выявления генетического риска. Таким образом, на основании результатов генетического тестирования можно не только оценить прогноз заболевания, но и рационально подобрать лекарственную терапию, что способствует предупреждению развития тяжелых осложнений.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, артериальная гипертензия, фармакогенетический анализ, генотипирование, прогнозирование, а-аддуктин, (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФаза.

**Zelikova A.A.<sup>1</sup>, Peven O.S.<sup>1</sup>, Pyatibrat E.D.<sup>1</sup>**

**POLYMORPHIC α-ADDUCTIN(ADD1) GENE OPTIONS ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY**

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense , St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

**Abstract.** Modern approaches to drug therapy should be based not only on effectiveness, but also on a comprehensive assessment of the safety of drugs. Pharmacogenetic testing allows to define efficiency and safety of therapy, to choose the most effective medicine as prime therapeutic means that leads to reduction of quantity of the medical products necessary for adequate treatment. At present, advances in clinical genetics are associated with the isolation of alleles (variants) of various genes, the assessment of their frequency and the detection of associations of certain alleles with phenotypic manifestations, with an attempt to identify prognostic signs. On the basis of complex pharmacogenetic analysis is possible to identify significant of genetic markers in the prediction of the flow and effectiveness of pharmacotherapy of arterial hypertension. The study involved 40 of patients with arterial hypertension. Performed pharmacogenetic testing with the



study of polymorphisms of gene  $\alpha$ -adductin. As a result of which it was possible to obtain results: "normal" alleles of the  $\alpha$ -adductin G / G gene were found in the majority of the studied (29 out of 40 patients), while the "risk" allele of the  $\alpha$ -adductin G / T gene and the "risk" allele T / T - in 11 studied patients, and the frequency of occurrence of the G / T allele is 4 times greater than the T / T allele. The identification of genetic markers in cardiology is subjected to intensive study and research in order to identify genetic risk. Thus, on the basis of the results of genetic testing can not only build the forecast of disease, but also rationally choose the drug therapy, which helps to prevent the development of severe complications.

**Keywords:** polymorphisms of genes, arterial hypertension, pharmacogenetic analysis, genotyping, prediction,  $\alpha$ -adductin, (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) - ATPase.

**Введение.** Болезни сердечно-сосудистой системы до сих пор являются лидирующей причиной заболеваемости и смертности. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений, главным образом определяющих высокую смертность [1, 2]. Существует как минимум несколько десятков генов, которые могут участвовать в патогенезе гипертонической болезни. Сложная регуляция АД и мультифакторный патогенез развития АГ, за которые ответственны различные гены, предполагает, что прогностическая зависимость генетического анализа может быть повышена при учете совокупного влияния полиморфизмов различных генов [3, 4].

В качестве вероятного маркера АГ рассматривается ген  $\alpha$ -аддуктина, который кодирует альфа-субъединицу белка аддуктина (adducin). Аддуктин – гетеродимерный белок цитоскелета клетки, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Название adducin происходит от латинского adducere и означает "объединять". Он способствует прикреплению белка спектрина к актину, связывается с кальмодулином, является субстратом для протеинкиназ C и A, а также регулирует активность (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) – АТФазы (натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы), участвующей в переносе ионов натрия и калия через мембрану эпителия почек и тем самым поддерживающей баланс натрия. Активизация (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФазы способствует задержанию натрия в организме, что является пусковым механизмом развития артериальной гипертензии [5].

Кроме того,  $\alpha$ -аддуктин может использоваться как маркер, определяющий эффективность терапии диуретиками в разрезе нивелирования риска сердечно-сосудистых осложнений [7]. Данные представленные R. Efendiev, свидетельствуют, что существует ассоциация между полиморфизмом гена ADD1 и солечувствительностью у пациентов с гипертензией [5]. При лечении гидрохлортиазидом в группе пациентов с генотипом TT и GT давление снижалось более существенно, чем в группе носителей основного аллеля G (генотип GG). Таким образом, носительство аллеля T при терапии тиазидными диуретиками значительно снижает риск развития инсульта или инфаркта на фоне повышенного давления [6].

**Цель исследования:** выявить значимость генетических маркеров в прогнозировании течения и повышения эффективности фармакотерапии АГ с учетом персонализированного подхода на основе комплексного фармакогенетического анализа.

**Материалы и методы.** Проведены генетические исследования у 40 больных с АГ. В сыворотке крови верифицировали полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуктина G1378T, в котором определяли замену нуклеотида гуанина (G) в позиции 1378 на тимин (T). Возможные генотипы: G/G, G/T, T/T. Генотипирование для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, проводилось методом ПЦР в режиме реального времени, с использованием набора реагентов компании «ДНК-Технология».

**Результаты.** Результаты генетического анализа свидетельствуют, что у 11 человек (27,5%) определялся аллель T, ассоциированный с риском формирования солечувствительной гипертензии, при этом полиморфный вариант G/T выявлен у 9 человек, что составило 82%, а T/T у 2 человек, что составило 18%. Среди 40 исследуемых пациентов у 29 (72,5%) обнаружены «нормальные» G/G аллели гена ADD1.

**Выводы.** Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют, что развитие солечувствительной гипертензии у больных, ассоциировано с заменой нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в 1378 позиции. Использование генетического тестирования позволяет определить особенности течения артериальной гипертензии, прогнозировать ее исходы и своевременно с учетом персонализированного подхода проводить коррекцию фармакотерапии в соответствии с существующими клиническими рекомендациями и стандартами.

#### Литература:

1. Беркович, О.А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте / О.А. Беркович [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т.14, №3. – С.239-244.
2. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – М.: ООО Триада, 2005. – 227 с.
3. Кох, Н.В. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – №2. – С.4-8.
4. Маркель, А.Л. Генетика артериальной гипертензии / А.Л. Маркель // Вестник Российской академии наук. – 2008. – Т.78, №3. – С.235-246.
5. Efendiev, R. Hypertension-linked mutation in the adducin alphasubunit leads to higher AP2-mu2 phosphorylation and impaired Na K – ATPase trafficking in response to GPCR signals and intracellular sodium / R. Efendiev [et al.] // Circ. Res. – 2017. – 95(11). – P.1100-1108.
6. Parsa, A. Hypertrophy-associated polymorphisms ascertained in a founder cohort applied to heart failure risk and mortality / A. Parsa [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2018. – 4(1). – P.17-23.
7. Yüce, S. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) I/D and Alpha-Adducin (ADD1) G460W Gene Polymorphisms in Turkish Patients with Severe Chronic Tinnitus / S.Yüce [et al.] / Journal of International Advanced Otolaryngology. – 2016. – Vol.12, Issue 1. – P.77-81.