

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65126>

Полиморфизм гена изофермента CYP3A4 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца

В.С. Петров¹, А.А. Никифоров¹, Е.А. Смирнова^{1,2}¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия;²Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

Цель. Выявление ассоциаций полиморфизма гена изофермента CYP3A4 с показателями эхокардиографии (ЭхоКГ), спирометрии и эндотелиальной функции у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Материалы и методы. Обследовано 128 пациентов с ХРБС (15,6% мужчин и 84,4% женщин). Генотипирование по полиморфным маркерам A392A, A392G, G392G выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ Литех, Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови. ЭхоКГ выполнялась на аппарате Affinity 50 (Philips, Нидерланды), оценка эндотелиальной функции — на аппарате АнгиоСкан01 (АнгиоСкан-Электроникс, Россия), оценка функции внешнего дыхания — на спирометре SpiroLab II (MIR Medical, Италия).

Результаты. Дистанция теста 6-минутной ходьбы в группах значимо не различалась: A392A — $327,47 \pm 6,71$ м, A392G — $303,63 \pm 26,19$ м, G392G — $338,87 \pm 20,12$ м ($p = 0,505$), — как и площадь митрального отверстия: A392A — $1,74 (1,67;1,81)$ см², A392G — $1,68 (1,45;1,92)$ см², G392G — $1,65 (1,67;1,81)$ см² ($p = 0,214$). По показателям ЭхоКГ в группе гомозигот G392G выявлены наименьшие значения линейных размеров левого желудочка (конечный диастолический размер — $4,83 (4,72;4,95)$ см, конечный систолический размер — $2,97 (2,79;3,14)$ см), правого желудочка ($2,45 (2,32;2,58)$ см), правого предсердия ($4,09 (3,56;4,62)$ см) и критериев гипертрофии левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки — $0,88 (0,81;0,95)$ см, задней стенки — $0,88 (0,81;0,95)$ см). Статистически значимых различий по индексу окклюзии по амплитуде в группах получено не было, т.е. не выявлено влияния единичных нуклеотидных замен CYP3A4 на систему мелких резистивных артерий, тогда как значения сдвига фаз между каналами (отражают состояние крупных проводящих артерий) значимо различались. Полиморфизм G392G отличался наихудшими показателями: минимальные изменения отмечались в группе A392A. Результаты контурного анализа демонстрировали наибольшие значения индекса аугментации в группе G392G, отражая максимальную сосудистую жесткость. Влияния на показатели функции внешнего дыхания полиморфизма CYP3A4 в изучаемой когорте пациентов не выявлено. По показателям спирометрии значения обструктивных и рестриктивных показателей не достигали статистической значимости, хотя у гомозигот форсированная жизненная емкость легких ($76,5 (71,1;82,0)$ %) и объем сформированного выдоха за 1 с ($84,6 (79,0;90,3)$ %) были наибольшими, с максимальными значениями жизненной емкости легких у гомозигот A392A ($85,6 (82,3;88,8)$ %).

Заключение. У пациентов с ХРБС, гомозиготных по G392G, выявлены минимальные показатели гипертрофии и размеров полости левого желудочка и наименьшие значения полостей правых отделов сердца. Влияния на показатели функции внешнего дыхания полиморфизма CYP3A4 у исследуемых пациентов с ХРБС не получено.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца; митральный стеноз; полиморфизм изофермента CYP3A4

Как цитировать:

Петров В.С., Никифоров А.А., Смирнова Е.А. Полиморфизм гена изофермента CYP3A4 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29. № 2. С. 239–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65126>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65126>

Polymorphism of CYP3A4 isoenzyme gene in patients with chronic rheumatic heart disease

Vadim S. Petrov¹, Alexander A. Nikiforov¹, Elena A. Smirnova^{1,2}¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;²Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia

AIM: This study aimed to identify the associations of CYP3A4 isoenzyme gene polymorphism with the parameters of echocardiography (EchoCG), spirometry, and endothelial function of patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD).

MATERIALS AND METHODS: A total of 128 patients with CRHD (15.6% men and 84.4% women) were examined. A392A, A392G, and G392G polymorphic markers were genotyped through polymerase chain reaction (PCR) with an SNP-EXPRESS electrophoretic scheme (NPF Litekh, Russia) to detect results after DNA was isolated from leukocytes in venous blood. EchoCG was implemented on an Affinity 50 apparatus (Philips, the Netherlands), endothelial function was assessed with an AngioScan01 apparatus (AngioScan-Electronics, Russia), and respiratory function was examined using a SpiroLab II spirometer (MIR Medical, Italy).

RESULTS: The distance in a 6 min walk test did not show any significant differences among the groups: A392A – 327.47 ± 6.71 m, A392G – 303.63 ± 26.19 m, G392G – 338.87 ± 20.12 m (p=0.505). The area of the mitral opening was as follows: A392A – 1.74 (1.67; 1.81) cm², A392G – 1.68 (1.45; 1.92) cm², and G392G – 1.65 (1.67; 1.81) cm² (p = 0.214). As for the EchoCG parameters, the group of G392G homozygotes had the lowest linear dimensions of the left ventricle (the end diastolic dimension – 4.83 (4.72; 4.95) cm, the end systolic dimension – 2.97 (2.79; 3.14) cm, the right ventricle (2.45 [2.32; 2.58] cm), of the right atrium (4.09 [3.56; 4.62] cm), and the criteria of left ventricular hypertrophy (thickness of the interventricular septum 0.88 [0.81; 0.95] cm, and the posterior wall – 0.88 (0.81; 0.95) cm). No statistically significant differences were found in the occlusion index amplitude among the groups, that is, single nucleotide replacements of CYP3A4 had no influence on the system of low-resistance arteries. Conversely, the values of the phase shift between channels (reflecting the condition of large arteries) significantly differed. The G392G polymorphism showed the worst parameters, and minimal changes were observed in the A392A group. Contour analysis demonstrated the highest augmentation index values in the G392G group, reflecting the maximal stiffness of vessels. The CYP3A4 polymorphism had no effect on the parameters of respiratory function in the studied cohort of patients. Spirometry revealed that the obstructive and restrictive parameters were not significant although homozygotes demonstrated the highest forced vital capacity of the lungs (76.5% [71.1% and 82.0%]) and forced expiratory volume for 1 s (84.6% [79.0% and 90.3%]). The maximal parameter of the vital capacity of the lungs in homozygotes for A392A (85.6% [82.3% and 88.8%]).

CONCLUSION: Patients with CRHD homozygous for G392G had the minimum parameters of hypertrophy and dimensions of the left ventricular cavity. They also had the lowest values for the cavities of the right heart. CYP3A4 polymorphism had no effect on the parameters of respiratory function in the studied patients with CRHD.

Keywords: *chronic rheumatic heart disease; mitral stenosis; polymorphism of CYP3A4 isoenzyme*

To cite this article:

Petrov VS, Nikiforov AA, Smirnova EA. Polymorphism of CYP3A4 isoenzyme gene in patients with chronic rheumatic heart disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):239–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65126>

Received: 15.04.2021

Accepted: 11.06.2021

Published: 30.06.2021

Большинство лекарственных препаратов (ЛП), поступающих в организм человека, подвергаются биотрансформации, что приводит к изменению фармакологической активности, снижению липофильности и повышению гидрофильности, что, в конечном итоге, направлено на выведение ЛП из организма [1]. Основная часть биотрансформации происходит в печени, хотя в этом процессе могут также участвовать кишечник, лёгкие, почки и кожа [2]. Одним из основных ферментов биотрансформации считается цитохром P450, насчитывающий более 1 000 изоферментов, из которых пять обеспечивают до 90% метаболизма лекарственных средств: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 [3]. Изофермент CYP3A4 обеспечивает биотрансформацию до 40–50% ЛП, используемых в клинической практике: блокаторов медленных кальциевых каналов [4], макролидных антибиотиков, статинов (аторвастатина и симвастатина) [5], R-варфарина [6], прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабана, апиксабана и, в меньшей степени, эдоксабана) [7].

Одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, являются *единичные нуклеотидные замены*, которые в последние десятилетия активно изучаются при различных заболеваниях. У кардиологических пациентов чаще выполняется оценка полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8] или единичных нуклеотидных замен при артериальной гипертензии [9]. Работ по оценке ассоциации полиморфизма гена изофермента CYP3A4 и органических и/или функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) практически нет.

Цель — было выявление ассоциаций полиморфизма гена изофермента CYP3A4 с показателями эхокардиографии (ЭхоКГ), спирометрии и эндотелиальной функции у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено обследование 128 больных (женщины 84,4%, мужчины 15,6%) с подтвержденным диагнозом ХРБС (обязательно наличие митрального стеноза), находившихся в Областном клиническом кардиологическом диспансере (г. Рязань) и подписавших информированное согласие.

Все исследуемые получали медикаментозную терапию, включавшую в том числе β -блокаторы, спиронолактон и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Критерии исключения: отсутствие митрального стеноза несмотря на наличие диагноза ХРБС, имплантация электрокардиостимулятора, оперативное вмешательство на клапанах сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

С целью объективизации функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовался тест шестиминутной ходьбы (ТШХ).

ЭхоКГ исследуемым проводилась на аппарате

Affinity 50 (Philips, Нидерланды) с оценкой линейных размеров сердца, его клапанов и уровня регургитации на клапанах, в т.ч.:

- конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ),
- конечного систолического размера (КСР) ЛЖ,
- размера левого предсердия (ЛП),
- размера правого предсердия (ПП),
- размера правого желудочка (ПЖ),
- толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП),
- толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ,
- площади митрального отверстия (SMO),
- фракция выброса (ФВ) ЛЖ,
- регургитации на митральном (МК), трикуспидальном (ТК) и аортальном (АК) клапанах.

Эндотелиальная функция изучалась на аппарате АнгиоСкан01 (АнгиоСкан-Электроникс, Россия). Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) выполнялась на спирометре SpiroLab II (MIR Medical, Италия) с оценкой:

- жизненной емкости легких (ЖЕЛ),
- резервного объема (РО) вдоха,
- РО выдоха,
- емкость вдоха (ЕВ),
- форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ),
- объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1),
- отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (индекса Генслара),
- пиковой объемной скорости (ПОС),
- минутная вентиляция легких (МВЛ).

Генотипирование по полиморфным маркерам A392A, A392G, G392G проводилось методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ Литех, Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови. Исследование выполнялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Частота CYP3A4 (A392A в локусе rs2740574) составила: A392A — 85,94% (110 исследуемых), A392G — 7,81% (10 исследуемых), G392G — 6,25% (8 исследуемых). Частота генотипов не соответствовала равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 41,87$, $p = 0,001$). Исследуемые пациенты в группах были сопоставимы по полу, росту, массе тела и возрасту ($p > 0,05$), частоте артериальной гипертензии ($\chi^2 = 5,708$, $p = 0,058$) и фибрилляции предсердий ($\chi^2 = 4,220$, $p = 0,121$).

Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Оценка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Рассчитывалось среднее арифметическое (M), ошибка среднего (m), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего, достигнутый уровень значимости (p). Для множественных сравнений использовался ANOVA. Качественные показатели в группах сравнивались с использованием критерия χ^2 . Выполнялся логистический анализ с определением Exp B. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были сопоставимы по дистанции ТШХ: СУРЗА4 А392А — $327,47 \pm 6,71$ м, А392G — $303,63 \pm 26,19$ м, G392G — $338,87 \pm 20,12$ м ($p = 0,505$).

Сравнение показателей ЭхоКГ у пациентов с полиморфизмом СУРЗА4 позволило выявить наибольшие размеры ЛЖ в группе А392А и А392G (табл. 1). Пациенты в группах были сопоставимы по SМo. Изучение недостаточности клапанов показало наименьшую степень регургитации на митральном и аортальном клапанах в группе G392G СУРЗА4. При этом, пациенты с G392G имели и наименьшие размеры ЛЖ:

- А392G: для КСР Exp В 0,088 (0,010;0,736), $p =$

0,025; для КДР Exp В 8,119 (1,783;36,690), $p = 0,007$;

- G392G для КСР Exp В 0,003 (0,001;0,105), $p = 0,003$; для КДР Exp В 2,125 (0,210;21,480), $p = 0,523$, и минимальные показатели выраженности гипертрофии ЛЖ (ТМЖП и ТЗСЛЖ).

Наименьшими показателям ЭхоКГ в группе G392G были значения правых отделов сердца (ПЖ и ПП):

- А392G: для ПЖ Exp В 8,794 (0,941;8,176), $p = 0,057$; для ПП Exp В 0,317 (0,052;1,922), $p = 0,212$;
- G392G: для ПЖ Exp В 0,002 (0,001;0,278), $p = 0,013$; для ПП Exp В 0,731 (0,258;2,067), $p = 0,554$.

Максимальное увеличение полостей по линейным размерам ЛЖ и ПЖ отмечалось в группе А392G.

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ при полиморфизме СУРЗА4 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца ($n = 128$), М (95% ДИ)

Параметры	А392А	А392G	G392G	p
ЛП, см	4,8 (4,7;4,9)	5,8 (4,7;6,9)	4,9 (4,4;5,4)	0,144
КДР ЛЖ, см	5,7 (5,6;5,8)	5,9 (5,2;6,6)	4,8 (4,7;5,0)	0,001
КСР ЛЖ, см	3,8 (3,7;3,8)	3,76 (3,2;4,3)	2,97 (2,8;3,1)	0,001
ФВ ЛЖ, %	61,4 (60,4;62,3)	64,0 (62,4;65,7)	68,7 (65,7;71,7)	0,001
ТМЖП, мм	10,2 (9,8;10,5)	11,1 (10,2;12,0)	8,8 (8,1;9,5)	0,001
ТЗС ЛЖ, мм	10,2 (9,8;10,5)	9,1 (9,0;9,2)	8,8 (8,1;9,5)	0,004
ПЖ, см	2,7 (2,6;2,8)	2,9 (2,8;3,1)	2,5 (2,3;2,6)	0,001
ПП, см	4,6 (4,4;4,8)	4,4 (4,0;4,8)	4,1 (3,6;4,6)	0,040
SМo, см ²	1,7 (1,7;1,8)	1,7 (1,5;1,9)	1,7 (1,7;1,8)	0,214
МК регургитация, степень	2,3 (2,2;2,4)	2,3 (1,9;2,7)	1,3 (1,0;1,6)	0,001
АК регургитация, степень	2,3 (2,2;2,4)	1,8 (1,7;2,0)	1,50 (1,0;2,0)	0,001
ТК регургитация, степень	2,0 (1,9;2,1)	2,2 (2,0;2,4)	2,3 (2,0;2,7)	0,255

Статистически значимых различий по индексу окклюзии по амплитуде в группах получено не было, т.е. не выявлено влияния единичных нуклеотидных замен СУРЗА4 на систему мелких резистивных артерий, тогда как значения сдвига фаз между каналами (отражают состояние крупных проводящих артерий) значительно различались (табл. 2). Полиморфизм G392G отличался наихудшими показателями: минимальные изменения отмечались в группе А392А. Результаты контурного анализа демонстрировали наибольшие значения индекса

аугментации в группе G392G, отражая максимальную сосудистую жесткость.

Основные показатели ФВД: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, — не продемонстрировали различий между исследуемыми группами (табл. 3). Значимость различий РО выдоха дискуссионна, т.к. в группах отмечался большой разброс ДИ. Нарастание ЕВ в группе А392А может быть связано с единичными нуклеотидными заменами и изменениями функционального состояния сердца (см. папараметры ЭхоКГ, табл. 1) в группе СУРЗА4 А392А. Од-

Таблица 2. Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме СУРЗА4 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца ($n = 128$), М (95% ДИ)

Параметры	А392А	А392G	G392G	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,8 (1,7;1,9)	1,8 (1,4;2,2)	1,8 (1,1;2,4)	0,434
Сдвиг фаз между каналами, мс	-6,2 (-7,3;-5,2)	-10,8 (-13,3;-8,4)	-16,5 (-20,6;-12,5)	0,001
Индекс увеличения (аугментации), %	11,6 (9,8;13,5)	11,70 (1,1;22,3)	19,2 (11,7;26,6)	0,005
Возраст сосудистой стенки, лет	68,2 (65,0;71,4)	66,7 (55,1;78,3)	67,7 (60,7;74,7)	0,458

нако, без статистически значимых изменений РО вдоха и ЖЕЛ, связать полученные данные с ХСН затруднительно.

В связи с тем, что цитохром P450 участвует в метаболизме большинства ЛП, в ситуации сравнимой частоты применения ЛП и частоты сопутствующей патологии можно сделать предположение, что *полученные*

изменения в обсуждаемых показателях могут быть ассоциированы с полиморфизмом СУР3А4. Например, при гомозиготности по G392G, значения линейных размеров ЛЖ и ПЖ, показатели гипертрофии ЛЖ были наименьшими, как и показатели регургитации на МК и АК.

Таблица 3. Основные показатели спирометрии при полиморфизме СУР3А4 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (n = 128), М (95% ДИ)

Параметры	A392A	A392G	G392G	p
ФЖЕЛ, %	73,8 (71,8;75,8)	74,4 (69,2;79,5)	76,5 (71,1;82,0)	0,294
ОФВ1, %	81,9 (79,7;84,1)	78,1 (72,3;83,8)	84,6 (79,0;90,3)	0,543
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,5 (117,0;120,0)	115,4 (111,0;119,7)	119,0 (116,7;121,4)	0,068
ПОС, %	104,1 (100,7;107,5)	99,8 (83,5;116,2)	100,2 (93,3;107,1)	0,986
РО вдоха, %	87,0 (83,5;90,5)	75,3 (73,8;76,7)	83,9 (75,4;92,3)	0,174
РО выдоха, %	22,1 (19,0;25,3)	8,3 (4,7;11,8)	31,7 (10,0;53,4)	0,024
ЕВ, %	111,9 (107,6;116,2)	89,9 (82,3;97,4)	107,9 (103,1;112,8)	0,002
ЖЕЛ, %	85,6 (82,3;88,8)	75,3 (73,8;76,7)	83,9 (75,4;92,3)	0,359
МВЛ, %	66,0 (63,0;67,9)	56,2 (42,0;70,3)	66,3 (59,1;73,4)	0,070

В связи с тем, что цитохром P450 участвует в метаболизме большинства ЛП, в ситуации сравнимой частоты применения ЛП и частоты сопутствующей патологии можно сделать предположение, что *полученные изменения в обсуждаемых показателях могут быть ассоциированы с полиморфизмом СУР3А4.* Например, при гомозиготности по G392G, значения линейных размеров ЛЖ и ПЖ, показатели гипертрофии ЛЖ были наименьшими, как и показатели регургитации на МК и АК.

При этом, предполагается, что активность фермента должна быть выше у гетерозигот A392G и гомозигот G392G, а поскольку частота использования основных ЛП для лечения ХСН в группах была сопоставима, то *можно предположить, что стандартная терапия в некоторых случаях может отрицательно сказываться на значениях ЭхоКГ у пациентов с ХРБС.* В группе G392G происходит увеличение активности фермента, что может приводить к снижению эффективности медикаментозной терапии [2]. Так как отсутствовали значимые различия между группами пациентов по SMO (влияет на показатели ЭхоКГ), то *можно предположить, что изменения линейных размеров полостей сердца и выраженности гипертрофии ЛЖ связаны с полиморфизмом генов.* С другой стороны, возможной причиной расширения левых и правых полостей сердца, выраженности гипертрофии ЛЖ может быть выявленная *большая значимость степени регургитации на АК и ТК.* Это может быть более логичным объяснением увеличения показателей ЭхоКГ, хотя показатели были близки в группах A392A и A392G. Другими словами, *в случае полиморфизма СУР3А4 нельзя исключить влияния единичных нуклеотидных замен на размеры полостей сердца.*

Полученные результаты изменений в артериальном русле несколько отличалась от значений ЭхоКГ. Так, у гомозигот A392A были наилучшие показатели сосудистой жесткости в системе крупных проводящих артерий в сравнении с группами A392G и G392G, что, возможно, обусловлено *большей активностью P450 в двух последних группах, приводившее к снижению «протективно-го» действия ЛП на сосудистую стенку* [8]. При этом, значимой разницы по показателям окклюзионной пробы в мелких резистивных артериях не получено.

Анализ *основных значений спирометрии никаких изменений не выявил,* хотя в литературе имеются работы по оценке вклада полиморфизма генов в развитие легочной патологии [9]. Авторы также ожидали изменения показателей спирометрии, обусловленные ХСН, поскольку последние несколько лет изменения ФВД рассматривают как чувствительный предиктор декомпенсации ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у исследуемых пациентов с хронической ревматической болезнью сердца, гомозиготных по G392G, отмечаются минимальная выраженность гипертрофии и минимальные значения размеров левого желудочка и правых отделов сердца.

Статистически значимых различий по индексу окклюзии по амплитуде в группах получено не было, т.е. не выявлено влияния единичных нуклеотидных замен СУР3А4 на систему мелких резистивных артерий, тогда как значения сдвига фаз между каналами (отражают состояние крупных проводящих артерий) значимо различа-

лись. Полиморфизм G392G отличался наихудшими показателями: минимальные изменения отмечались в группе A392A. Результаты контурного анализа демонстрировали наибольшие значения индекса аугментации в группе G392G, отражая максимальную сосудистую жесткость.

Влияния на показатели функции внешнего дыхания полиморфизма CYP3A4 у пациентов не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., и др. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 2. С. 4–11.
2. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., и др. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019. Т. 15, № 3. С. 393–406. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406
3. Williams J.A., Hyland R., Jones B.C., et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCi/AUC) ratios // Drug Metabolism and Disposition. 2004. Vol. 32, № 11. P. 1201–1208. doi: 10.1124/dmd.104.000794
4. Katoh M., Nakajima M., Yamazaki H., et al. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4 // Pharmaceutical Research. 2000. Vol. 17, № 10. P. 1189–1197. doi: 10.1023/a:1007568811691
5. Corsini A., Bellosta S., Baetta R., et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins //

REFERENCES

1. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, et al. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome p450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):4–11. (In Russ).
2. Mirzaev KB, Fedorin DS, Ivashchenko DV, et al. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406
3. Williams JA, Hyland R, Jones BC, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCi/AUC) ratios. *Drug Metabolism and Disposition*. 2004;32(11):1201–8. doi: 10.1124/dmd.104.000794
4. Katoh M, Nakajima M, Yamazaki H, et al. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4. *Pharmaceutical Research*. 2000;17(10):1189–97. doi: 10.1023/a:1007568811691
5. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the

ОБ АВТОРАХ

*Вадим Сергеевич Петров — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом МСЭ, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>
e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

Александр Алексеевич Никифоров — к.м.н., зав. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-7687>

Елена Амишевна Смирнова — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом МСЭ, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; зав. кардиологическим отделением, Областной клинической кардиологической диспансер, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Бюджет Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Петров В.С. — концепция и дизайн исследования, клиническое обследование пациентов, математическая и статистическая обработка результатов, написание текста, Никифоров А.А. — выполнение лабораторных анализов, Смирнова Е.А. — анализ результатов, редактирование текста.

1. *Pharmacology & Therapeutics*. 1999. Vol. 84, № 3. P. 413–428. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00045-5
2. Kaminsky L.S., Zhang Z.Y. Human P450 metabolism of warfarin // *Pharmacology & Therapeutics*. 1997. Vol. 73, № 1. P. 67–74. doi: 10.1016/s0163-7258(96)00140-4
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M., et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15, № 5. P. 625–651. doi: 10.1093/europace/eut083
4. Берстнева С.В., Шаханов А.В., Янкина С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, № 3. С. 420–428. doi: 10.23888/HMJ201863420-428
5. Шаханов А.В., Никифоров А.А., Урясьев О.М. Полиморфизм генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A и NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 3. С. 378–390. doi: 10.23888/PAVLOVJ20173378-390

1. pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & Therapeutics*. 1999;84(3):413–28. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00045-5
2. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacology & Therapeutics*. 1997;73(1):67–74. doi: 10.1016/s0163-7258(96)00140-4
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51. doi: 10.1093/europace/eut083
4. Berstneva SV, Shakhanov AV, Yankina SV. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420–8. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ201863420-428
5. Shakhanov AV, Nikiforov AA, Uryasyev OM. Polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A and NOS3 786C/T) in patients with bronchial asthma and essential hypertension. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(3):378–90. (In Russ). doi: 10.23888/PAVLOVJ20173378-390

AUTHORS INFO

*Vadim S. Petrov — MD, Dr.Sci.(Med.), Associate Professor of the Hospital Therapy Department with Medical and Social Expertise Course, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>
e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

Alexander A. Nikiforov — MD, Cand.Sci.(Med.), Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-7687>

Elena A. Smirnova — MD, Dr.Sci.(Med.), Associate Professor of the Hospital Therapy Department with the Course of Medical and Social Expertise, Ryazan State Medical University; Head of the Cardiology Department, Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>