

39. Majskova E.A. Osobennosti strukturnyh izmenenij witovidnoj zhelezy u bolnyh IBS pri nalichii fibrillacii predserdij / E.A. Majskova, Ju.G. Shvarc // Nastojawee i buduwee kardiologii: mater. Vtorogo s#ezda kardiologov Privolzhskogo federal'nogo okruga. Saratov, 2008. S. 188.

40. Dedov I.I., Dedov V.I. Bioritmy gormonov. M.: Medicina, 1992. 256 s.

41. Changes in serum TSH and free T4 during human sleep restriction / L. Kessler, A. Nedeltcheva, J. Imperial, P.D. Penev // Sleep. 2010. Vol. 33 (8). P. 1115–1118.

42. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels / W. Russell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. P. 124–132.

43. Milku Sh.M., Nikolau G.I. Svjaz» gormonalnyh cirkadnyh bioritmov s vozrastom // Jendokrinologija segodnja. 1982. T. 227. 246 s.

44. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans / G. Mazzocchi [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2011. Vol. 25 (2). P. 249–257.

45. Valdina E.A. Zabolevanija witovidnoj zhelezy: ruk-vo. SPb.: Piter, 2006. 365 s.

46. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J. P. Walsh, A. P. Bremner, M. K. Bulsara [et al.] // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.

47. Sluchaj vlijanija tireoidnyh gormonov na vozmozhnost» kupirovanija paroksizma fibrillacii-trepetanija predserdij / F.K. Rahmatullo, A.M. Bibarsova, L.A. Bondarenko [i dr.] // Vestnik aritmologii (VA). 2001. № 23. S. 69–70.

48. Izmenenie gemodinamicheskikh i jelektrofiziologicheskikh pokazatelej serdca pod vlijaniem subklinicheskoi disfunkcii witovidnoj zhelezy u bolnyh IBS s pa-roksizmami fibrillacii predserdij / Ju.B. Beljaeva, S. V. Prohorova, S. A. Pchellinceva [i dr.] // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010. T. HVII, № 1. S. 16–17.

УДК 616–074/078:575.174.015.3 (045)

Оригинальная статья

### АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2D6 И CYP2C9, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ ЦИТОХРОМА P-450, СО СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**В.Б. Бородулин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра биохимии, профессор, доктор медицинских наук; **О.В. Шевченко** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Е.Н. Бычков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и наркологии, кандидат медицинских наук; **А.Р. Киселев** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук; **О.В. Решетько** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **О.М. Посненкова** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **А.В. Саратцев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, отдел биомедицинских исследований, младший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **О.Э. Лосев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, отдел инновационной деятельности, интеллектуальной собственности и внедрения, начальник, кандидат медицинских наук.

### ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF CYP2D6 AND CYP2C9 GENES ENCODING P-450 PROTEINS OF CYTOCHROME WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**V.B. Borodulin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Biochemistry, Professor, Doctor of Medical Science; **O.V. Shevchenko** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E.N. Bychkov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Psychiatry and Narcology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A.R. Kiselev** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science; **O.V. Reshetko** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **O.M. Posnenkova** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **A.V. Saratsev** — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, Department of Biomedical Research, Junior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **O.E. Losev** — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of Department of Innovation and Intellectual Property Introduction, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 31.10.2012 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

**Бородулин В.Б., Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Киселев А.Р., Решетько О.В., Посненкова О.М., Саратцев А.В., Лосев О.Э.** Ассоциация полиморфизма генов CYP2D6 и CYP2C9, кодирующих белки цитохрома P-450, со степенью артериальной гипертензии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 933–937.

Полиморфизм генов семейства цитохрома P-450 CYP2, кодирующих белки цитохромов P-450, имеет важное значение для метаболизма гипотензивных препаратов. *Цель:* изучение ассоциаций носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и гена CYP2C9 со степенью АГ. *Материал и методы.* Исследованы образцы ДНК лейкоцитов крови 150 больных АГ без ассоциированных клинических состояний (56% женщин) в возрасте 20–59 лет. Для изучения полиморфизма генов использовался фармакогенетический биочип, разработанный в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Сравнение частот встречаемости признаков выполняли на основе критерия Хи-квадрат. *Результаты.* Выявлено, что гомозиготы по мутантным аллелям A1075C, C430T гена CYP2C9 и G1934A гена CYP2D6 достоверно чаще встречаются среди больных с III степенью АГ ( $p < 0,01$ ). *Заключение.* Исследования генов системы цитохрома P-450 имеют важное клиническое значение для рационализации фармакотерапии АГ. Повышенная частота встречаемости мутантных аллелей генов CYP2D6 и CYP2C9 у больных с III степенью АГ требует особого внимания врача к проблеме эффективности и безопасности применения гипотензивных препаратов у данных пациентов.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, артериальная гипертензия, фармакогенетика, цитохром P-450, биочип.

**Borodulin V.B., Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Kiselev A.R., Reshetko O.V., Posnenkova O.M., Saratsev A.V., Losev O.E.** Association of polymorphism of CYP2D6 and CYP2C9 genes encoding P-450 proteins of cytochrome with arterial hypertension // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 933–937.

Gene polymorphisms of cytochrome P-450 CYP2 encoding proteins of cytochrome P-450 are essential for antihypertensive drugs metabolism. *Purpose:* We study the associations of functionally defective allele variants of CYP2D6 gene and CYP2C9 gene with the degree of arterial hypertension (AH). *Materials and methods:* Samples of DNA of leukocytes of blood of 150 patients with AH without the associated clinical conditions (56% of women) at the age of 20–59

years have been investigated. For the study of polymorphism of genes the pharmacogenetic biochip developed in the Institute of Molecular Biology n.a. V.A. Engelgardt has been used. Comparison of frequencies of occurrence of signs has been carried out on the basis of chi-square criterion. *Results:* It has been revealed that homozygotes by mutant A1075C, C430T alleles of CYP2C9 gene and G1934A of CYP2D6 gene have been significantly more common among patients with hypertension III ( $p=0.01$ ). *Conclusion:* The research works on genes of system of P-450 cytochrome have important clinical value for rationalization of pharmacotherapy of hypertension. The increased frequency of occurrence of mutant allele of CYP2D6 and CYP2C9 genes in patients with hypertension III requires special attention to the problem of efficiency and safety of application of hypotensive drugs for the patients.

**Key words:** gene polymorphism, hypertension, pharmacogenetics, cytochrome P-450, biochip.

**Введение.** Количество пациентов, страдающих от артериальной гипертензии (АГ) и погибающих от ее осложнений, стремительно увеличивается с каждым годом, несмотря на достижения современной кардиологии. Распространенность АГ в мире увеличивается в среднем на 3–4% в год, что соответствует масштабам эпидемии [1]. Основные причины неэффективности фармакотерапии АГ следующие: поздняя выявляемость АГ, трудности изменения образа жизни, низкая приверженность больного к лечению, а также сложность выбора оптимального антигипертензивного препарата в каждом конкретном случае [2]. Реакция пациента на гипотензивную терапию индивидуальна и определяется целым комплексом молекулярно-генетических, демографических, биохимических и физиологических механизмов. Изучение молекулярно-генетических и биохимических факторов, влияющих на эффективность и безопасность гипотензивной фармакотерапии, — чрезвычайно важный шаг на пути к персонализированной терапии данного заболевания.

Большая потребность в фармакогенетических анализах привела к появлению новых технологий, позволяющих считывать и обрабатывать большие объемы биологической информации. Активно внедряется в клиническую медицину методика, разработанная в Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, основанная на гибридизации в микрочипах биологического чипа [3]. Технология анализа генетического полиморфизма предполагает предварительную мультиплексную амплификацию фрагментов ДНК с использованием флуоресцентно меченых праймеров и добавление меченого продукта на биочип, где происходит его гибридизация с иммобилизованными в геле зондами. Принцип действия биологических чипов основан на способности комплементарных оснований образовывать химические связи. В ходе реакции происходит взаимодействие комплементарных цепей ДНК: одна из них (ДНК-проба) с известной последовательностью нуклеотидов зафиксирована на подложке (пластине), а другая одноцепочечная ДНК-мишень (зонд), меченная флуоресцентной меткой, вносится в ДНК-чип. Ячейки с иммобилизованными зондами располагаются на планшете упорядоченными рядами, причем каждая ячейка содержит уникальный индивидуальный зонд и является индивидуальной пробиркой для проведения реакции. Специальное программное обеспечение «ImageWare» вычисляет интенсивности флуоресцентных сигналов в ячейках, определяет, в каких ячейках образовались устойчивые комплексы [4]. Данный метод позволяет анализировать несколько десятков полиморфных вариантов с высокой точностью. Использование биологических микрочипов как метода анализа генома имеет существенные преимущества при изучении патогенетических ме-

ханизмов эссенциальной АГ, а также дает важную информацию о способности организма пациента метаболизировать те или иные антигипертензивные препараты.

Методика с использованием биочипов идеально подходит для определения определенных генетических мутаций при исследовании больших когорт больных АГ, так как данная технология удобна в работе и, что немаловажно, экономически выгодна.

Ведущую роль в метаболизме лекарственных средств играют ферменты системы биотрансформации (цитохром P-450), для которых характерен высокий уровень полиморфизма генов, кодирующих соответствующие ферменты. В геноме человека генетический полиморфизм в большинстве процентов случаев обусловлен однонуклеотидными заменами — SNP (от англ. single nucleotide polymorphism) [5]. Полиморфизм генов может отражаться на эффективности антигипертензивной терапии за счет модификации метаболизма препаратов, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов, на которые они воздействуют. В настоящее время активно изучают влияние полиморфизма генов семейства P-450 CYP2 (в частности, генов CYP2D6 и CYP2C9) на индивидуальную чувствительность к гипотензивным препаратам, так как именно изоферменты этого семейства участвуют в метаболизме основных препаратов, применяющихся в настоящее время для лечения АГ.

*Цель исследования:* изучение ассоциаций носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и гена CYP2C9 со степенью АГ.

**Методы.** Группу обследованных составили 150 больных АГ без ассоциированных клинических состояний (56% женщин) в возрасте от 20 до 59 лет. Диагноз АГ устанавливался до включения в исследование на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины заболевания, факторов риска, данных клинического, лабораторного и инструментального методов обследования, согласно рекомендациям ВНОК 2010 г. Проводились стандартное клинико-инструментальное обследование пациентов, а также ряд дополнительных биохимических и генетических (исследовались образцы ДНК) анализов. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты по степени АГ были разделены на 3 группы: 1-я группа — больные с I степенью АГ (40 человек); 2-я группа — больные со II степенью АГ (46 человек); 3-я группа — с III степенью АГ (64 человека).

Для изучения полиморфизма генов биотрансформации использовался фармакогенетический биочип, разработанный в Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН [3]. Данный биочип позволяет определять полиморфизмы следующих генов биотрансформации: CYP1A1 (WT), CYP2C19 (G681A), CYP2C9 (A1075C, C430T), CYP2D6 (DelA2637, G1934A), GSTM1 (Del), GSTT1 (Del), NAT2 (T341C, C481T, G590A, G857A), MTHFR (C677T, A1298C). Указанная тест-система зарегистрирована

**Ответственный автор:** Шевченко Ольга Валерьевна.  
Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.  
Тел.: (8452) 669840.  
E-mail: shevchenkoov@inbox.ru

Федеральной службой Росздравнадзора и разрешена к применению в клинической диагностике.

В качестве биологического материала в исследовании использовалась периферическая кровь. При этом из лейкоцитов выделяли ДНК с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) в соответствии с инструкцией производителя. Всего было получено 150 образцов биологического материала (по одному на каждого пациента).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета Statistica 6.1. Сравнение частот встречаемости признаков выполняли на основе критерия Хи-квадрат.

**Результаты.** В исследовании из 150 изученных образцов ДНК по полиморфизму гена CYP2D6 лишь в 8% образцов обнаружен генотип A/A по аллельному варианту G1934A, в 60% образцов — генотип G/A, в 32% образцов — генотип G/G. По аллелю DelA2637 в 12% образцов обнаружен генотип DelA (табл. 1). Отметим, что генотипы A/A (G1934A) или DelA (DelA2637) ассоциированы со сниженной активностью или полным отсутствием синтеза белков цитохромов P-450 у носителей [6]. Носительство «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 может сопровождаться увеличением риска нежелательных реакций при применении антигипертензивных препаратов группы  $\beta$ -адреноблокаторов и других фармакологических групп.

Таблица 1

**Распределение полиморфизмов гена CYP2D6 в группе больных АГ, n=150**

Полиморфизм CYP2D6	DelA2637 (-/-)		G1934A		
	A	Del A	G/G	G/A	A/A
Кол-во пациентов, n (%)	132 (88%)	18 (12%)	48 (32%)	90 (60%)	12 (8%)

При изучении полиморфизма гена CYP2C9 по аллельному варианту A1075C генотип C/C был выяв-

лен в 10% образцов ДНК. Генотип T/T по аллельному варианту C430T данного гена идентифицирован в 13% образцов (табл. 2). У пациентов с подобными генотипами может иметь место замедление биотрансформации антагонистов рецепторов ангиотензина.

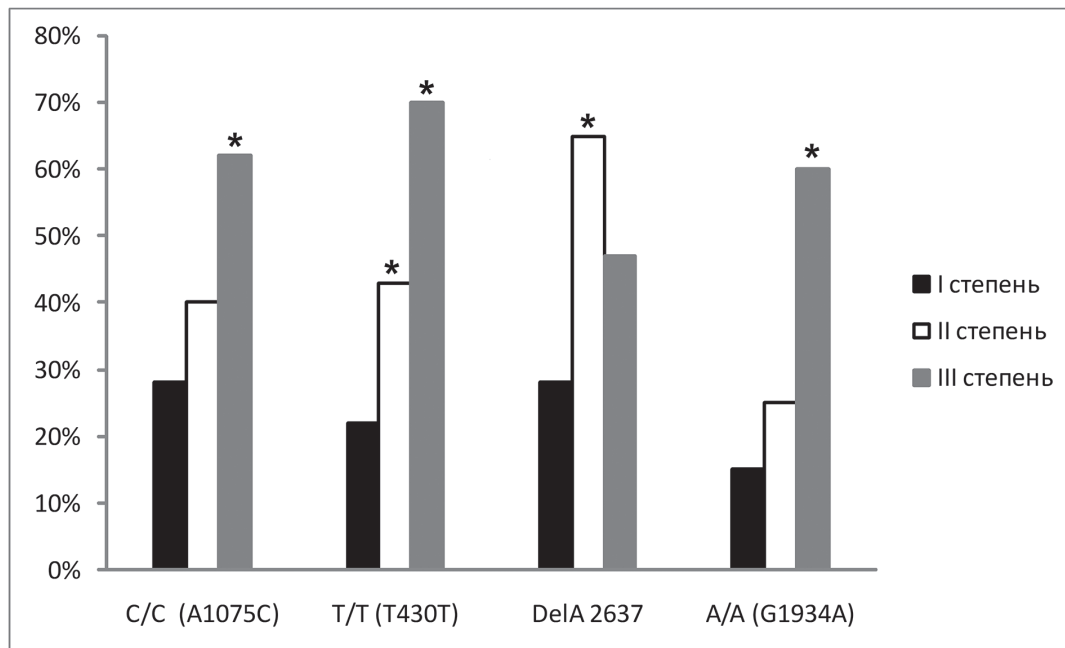
Таблица 2

**Распределение полиморфизмов гена CYP2C9 в группе больных АГ, n=150**

Полиморфизм CYP2C9	A1075C			C430T		
	A/A	A/C	C/C	C/C	C/T	T/T
Кол-во пациентов, n (%)	51 (34%)	84 (56%)	15 (10%)	52 (35%)	78 (52%)	20 (13%)

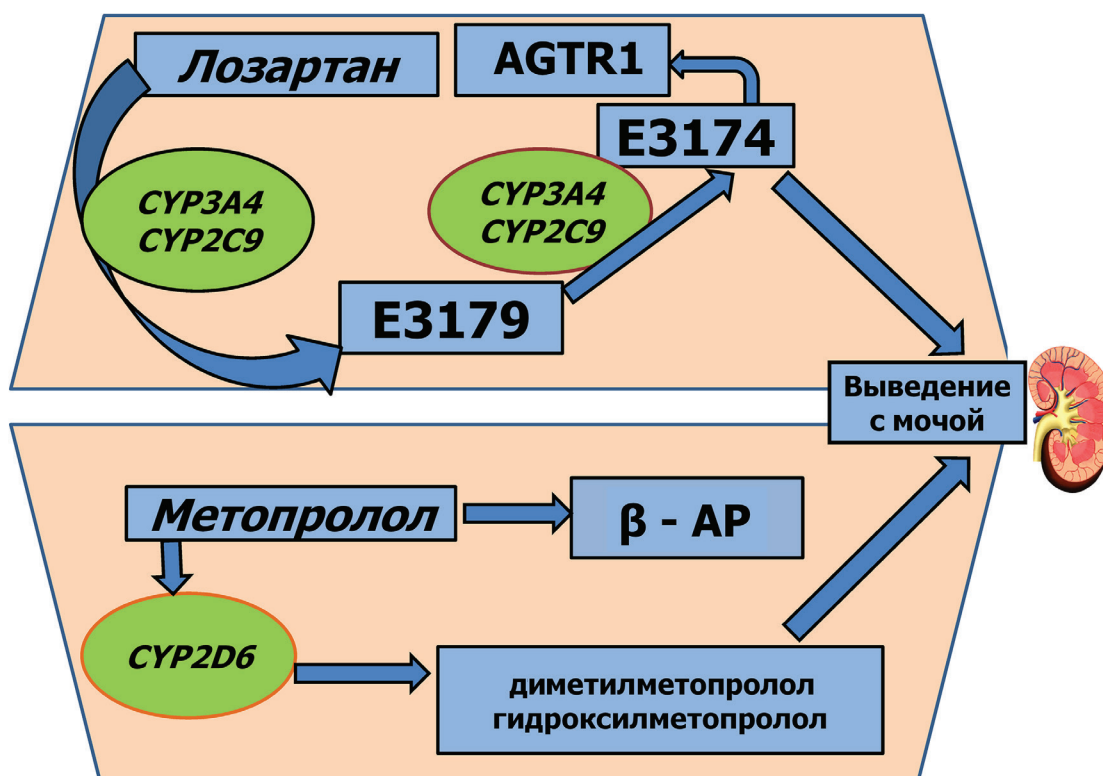
Изучено распределение полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP2D6 среди больных АГ с разной степенью повышения артериального давления (рис. 1). Частота встречаемости аллельного варианта C/C (A1075C) гена CYP2C9 среди больных с I, II и III степенью АГ составила 28, 40 и 62% соответственно. Частота встречаемости аллельного варианта T/T (C430T) гена CYP2C9 среди больных с I, II и III степенью АГ составила 22, 43 и 70% соответственно. Варианты DelA (DelA2637) и A/A (G1934A) гена CYP2D6 встречались с частотой 28, 65, 47 и 15, 25, 60% соответственно у больных I, II, III степенью АГ. Выявлено, что «медленные» метаболизаторы (гомозиготы по мутантным аллелям A1075C, C430T гена CYP2C9 и G1934A гена CYP2D6) статистически значимо чаще встречаются среди больных с III степенью АГ ( $p < 0,01$ ). Для аллеля DelA (DelA2637) гена CYP2D6 такой закономерности не обнаружено.

**Обсуждение.**  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы ангиотензиновых рецепторов в настоящее время широко применяются в терапии АГ. Препараты дан-



**Рис. 1.** Распределение полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP2D6 среди больных с разной степенью повышения АГ.  
Примечание: \* — статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от двух других подгрупп.





**Рис. 2.** Участие ферментов биотрансформации цитохрома P450 в метаболизме лозартана и метопролола.  
*Примечание:* AGTR1 — рецептор 1-го типа к ангиотензину II,  $\beta$ -АР —  $\beta$ -адренорецептор, E3174 — активный метаболит лозартана, CYP3A4 — изофермент цитохрома P-4503A4, CYP2C9 — изофермент цитохрома P-4502C9, CYP2D6 — изофермент цитохрома P-4502D6.

ных групп метаболизируются в организме с помощью ферментов семейства цитохрома P450 (рис. 2).

Главным метаболитом антагонистов рецепторов ангиотензина — лозартана и ирбесартана является цитохром P4502C9 (CYP2C9) — один из ферментов системы детоксикации организма от ксенобиотиков [5]. Анализ полиморфизма гена CYP2C9 стал первым генетическим тестом, официально одобренным в августе 2007 г. Комитетом FDA. Особенно важным для клинической фармакогенетики является тестирование полиморфизма гена CYP2C9, локализованного в локусе 10q24. В отечественной популяции, по данным О.А. Гра и соавторов [7], количество индивидов со сниженной активностью данного фермента составляет 20%. Проведено небольшое количество исследований, посвященных влиянию полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику антагонистов рецепторов ангиотензина. Известно, что с помощью CYP2C9 с образованием промежуточного альдегида (EXP-3179) лозартан метаболизируется до активного метаболита EXP-3174, который обнаруживается в моче. Есть исследования, показывающие, что носительство аллельных вариантов C/C (A1075C) и T/T (C430T) гена CYP2C9 приводит к нарушению образования активного метаболита лозартана EXP-3174 за счет снижения активности CYP2C9 [8].

Цитохром 2D6 (CYP2D6) является одним из ферментов системы очистки организма от ксенобиотиков, участвует в метаболизме большого количества лекарственных препаратов, в том числе липофильных (метопролол, пропранолол, карведилол, тимолол, талинолол) и липофильно-гидрофильных (биспролол, пиндолол, целипролол)  $\beta$ -адреноблокаторов. При этом эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов характеризуется значительной индивидуальной из-

менчивостью [9], которая может быть обусловлена в том числе полиморфизмом гена CYP2D6 [5]. При исследовании здоровых доноров было показано, что средние концентрации метопролола в плазме крови могут отличаться более чем в 10 раз между группами с нормальной и с пониженной метаболической активностью фермента CYP2D6 [10].

Несмотря на то что за последние годы вполне множество исследований, посвященных изучению влияния носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 на фармакокинетику  $\beta$ -адреноблокаторов [11, 12], единой точки зрения по этому вопросу не существует. Очевидно, что полиморфизм гена CYP2D6 существенно влияет на фармакокинетику некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов, что связано с замедлением их биотрансформации, а значит, и побочными реакциями. Принимая во внимание, что, по нашим данным, около 10–13% больных АГ относятся к «медленным» метаболитам по этому ферменту, очевидна необходимость в генетическом тестировании гена CYP2D6 при обследовании указанных пациентов. Клиническое значение данного метода состоит прежде всего в том, что при обнаружении дефектного аллельного варианта гена CYP2D6, в целях предупреждения побочных реакций  $\beta$ -адреноблокаторов, необходимо начинать лечение с минимальных доз либо вообще отказаться от препаратов этой группы.

Выявленная в нашем исследовании ассоциация III степени повышения артериального давления у больных АГ с повышенной частотой встречаемости аллелей генов CYP2D6 и CYP2C9, приводящих к нарушению метаболизма гипотензивных препаратов, требует особого внимания со стороны кардиологов. Наличие подобных генетических мутаций

может обусловить значительное снижение эффективности гипотензивного лечения (в частности,  $\beta$ -адреноблокаторами и блокаторами ангиотензиновых рецепторов) и повышение частоты побочных эффектов.

**Заключение.** Исследования генов системы цитохрома P-450 имеют важное клиническое значение для индивидуализации лечения больных АГ, в частности для выбора наиболее оптимальных антигипертензивных препаратов (например,  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и их доз для эффективной и безопасной фармакотерапии. Повышенная частота встречаемости мутантных аллелей генов CYP2D6 и CYP2C9 у больных с III степенью АГ требует особого внимания врача к проблеме эффективности и безопасности применения у данных пациентов гипотензивных препаратов.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках диссертационного исследования О.В. Шевченко и не имеет коммерческой заинтересованности физических или юридических лиц. Возможность изучения полиморфизма генов в ходе исследования была предоставлена ООО «Геночип» (г. Саратов).

#### Библиографический список

1. Global burden of hypertension: analysis of worldwide / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Renoylds [et al.] // *Lancet*. 2005. Vol. 365. С. 217–223.
2. Костюкевич О.И. Терапия артериальной гипертензии: трудности, с которыми сталкивается практикующий врач, и пути их преодоления // *Российский медицинский журнал*. 2010. № 9. С. 560–565.
3. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации / А.С. Готов, Т.В. Наседкина, Т.Э. Иващенко [и др.] // *Мол. биол.* 2005. Т. 39, № 3. С. 403–412.
4. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской лабораторной диагностике / Д.А. Грядун, Д.В. Зименков, В.М. Михайлович [и др.] // *Медицинский алфавит. Лаборатория*. 2009. № 3. С. 10–14.
5. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С. В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.
6. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension / I. Zineh, A.L. Beitelshes, A. Gaedigk [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 76, Iss. 6. P. 536–544.
7. Polymorphisms in xenobiotic: metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients / O.A. Gra, A.S. Glotov, E.A. Nikitin [et al.] // *American Journal of Hematology*. 2008. Vol. 83, № 4. P. 279–287.
8. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 71. P. 89–98.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.; СПб: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2002. 926 с.
10. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes / J. Huang, S. K. Chuang, C. L. Cheng [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 65. Iss. 4. P. 402–407.
11. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects / H. Wuttke, T. Rau, R. Heide [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 72, Iss. 4. P. 429–437.
12. Полиморфный маркер G1846A ген CYP2D6 не ассоциирован с развитием нежелательных лекарственных реакций при применении метопролола у больных со стенокардией напряжения / Р.Е. Казаков, И.В. Игнатьев, Г.В. Раменская [и др.] // *Медицинская генетика*. 2008. № 9. С. 32–39.

#### Translit

1. Global burden of hypertension: analysis of worldwide / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Renoylds [et al.] // *Lancet*. 2005. Vol. 365. S. 217–223.
2. Kostjuevich O.I. Terapija arterial'noj gipertenzii: trudnosti, s kotorymi stalkivaetsja praktikujujij vrach, i puti ih preodolenija // *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2010. № 9. S. 560–565.
3. Sozdanie biochipa dlja analiza polimorfizma v genah sistemy biotransformacii / A.S. Glotov, T.V. Nasedkina, T.Je. Ivawenko [i dr.] // *Mol. biol.* 2005. T. 39, № 3. S. 403–412.
4. Tehnologija gidrogelevyh biochipov i ee primenenie v medicinskoj laboratornoj diagnostike / D.A. Grjadunov, D.V. Zimenkov, V.M. Mihajlovich [i dr.] // *Medicinskij alfavit. Laboratorija*. 2009. № 3. S. 10–14.
5. Metabolizm lekarstvennyh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoj mediciny / V.G. Kukes, S. V. Grachev, D.A. Sychev, G. V. Ramenskaja. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 304 s.
6. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension / I. Zineh, A.L. Beitelshes, A. Gaedigk [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 76, Iss. 6. P. 536–544.
7. Polymorphisms in xenobiotic: metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients / O.A. Gra, A.S. Glotov, E.A. Nikitin [et al.] // *American Journal of Hematology*. 2008. Vol. 83, № 4. P. 279–287.
8. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 71. P. 89–98.
9. Metelica V.I. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh lekarstvennyh sredstv. 2-e izd., pererab. i dop. M.; SPb: ZAO «Izdatel'stvo BINOM», «Nevskij dialekt», 2002. 926 s.
10. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes / J. Huang, S. K. Chuang, C. L. Cheng [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 65. Iss. 4. P. 402–407.
11. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects / H. Wuttke, T. Rau, R. Heide [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 72, Iss. 4. P. 429–437.
12. Polimorfnyj marker G1846A gen CYP2D6 ne associirovan s razvitiem nezhelatel'nyh lekarstvennyh reakcij pri primenenii metoprolola u bol'nyh so stenokardiej naprjazhenija / R.E. Kazakov, I.V. Ignat'ev, G.V. Ramenskaja [i dr.] // *Medicinskaja genetika*. 2008. № 9. С. 32–39.

УДК 616. 348–002. 44: 577. 11 / . 12] — 074 (045)

Оригинальная статья

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЛЕКТИНОВ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

**А. А. Маркова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; **Е. И. Кашкина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **Г. Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук.