



*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России*

---

# **Персонализированная фармакотерапия: значение «омиксных» биомаркеров**

**Сычев Д.А.**

*Москва*



«Все назначается три раза в  
день кроме слабительных и  
снотворных...»

*Б.Е. Вотчал, академик АМН  
СССР, заведующий кафедрой  
терапии ЦОЛИУВ, 1961 г.*

# План доклада

- Предпосылки к персонализации фармакотерапии
- Персонализированная фармакотерапия в стратегических документах
- «Омиксные» биомаркеры для персонализированной фармакотерапии (ФГ) и методология их изучения
- Выявление проблем, которые можно решить с помощью персонализированной фармакотерапии на основе «омиксных» биомаркеров
- Выбор «биомаркеров / генов- кандидатов» (ФГ)
- Оценка ассоциаций ФГ биомаркеров с ответом на лекарство
- Алгоритмы использования ФГ биомаркеров для персонализации фармакотерапии
- Подходы к имплементации ФГ биомаркеров в клиническую практику
- Другие «омиксные» биомаркеры для персонализированной фармакотерапии
- От персонализированной медицины к прецизионной
- Результативность научной деятельности

# **Предпосылки к персонализации фармакотерапии**

# Предпосылки к персонализации фармакотерапии (1)

Много лекарственных  
препаратов

Есть методология  
доказательной медицины  
(EBM)

**ЖНВЛП**

**2019- 735 ЛП\***

**2018- 699 ЛП**

- Нормативная база использования клинических рекомендаций (изменения в ФЗ 489, приказ МЗ №103Н)
- В Рубрикаторе МЗ - 214 клинических рекомендаций\*\*
- На сайте Федеральной электронной медицинской библиотеки - более 1200 клинических рекомендаций

\* Распоряжение Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №2738-р

Но в РФ есть проблемы с  
безопасностью применения  
лекарственных препаратов...

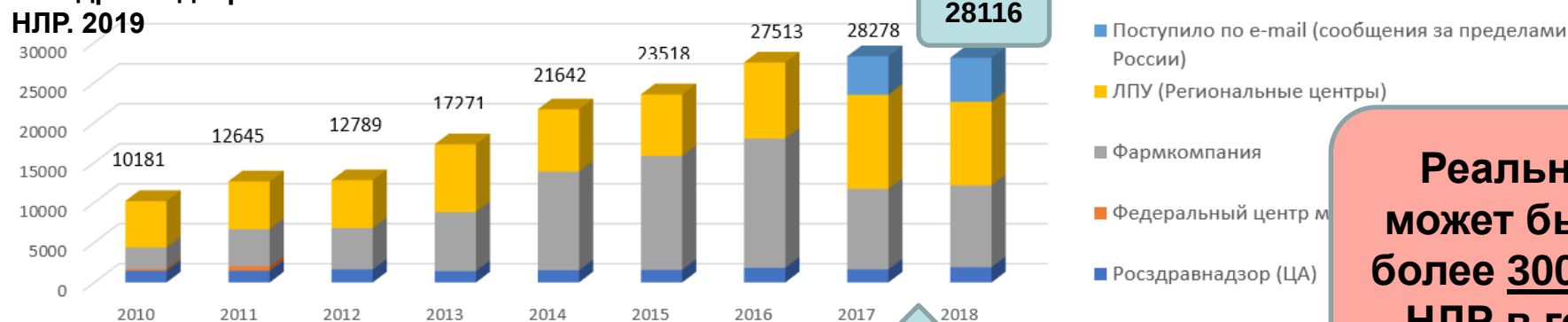
\*\* <http://cr.rosminzdrav.ru>

\*\*\* <http://www.femb.ru/>

# Предпосылки к персонализации фармакотерапии (2)

Глаголев С.В. Данные Росздравнадзора о НЛР. 2019

Спонтанные сообщения о нежелательных реакциях, 2010– 2018 гг.



**Реально  
может быть  
более 300000  
НЛР в год**

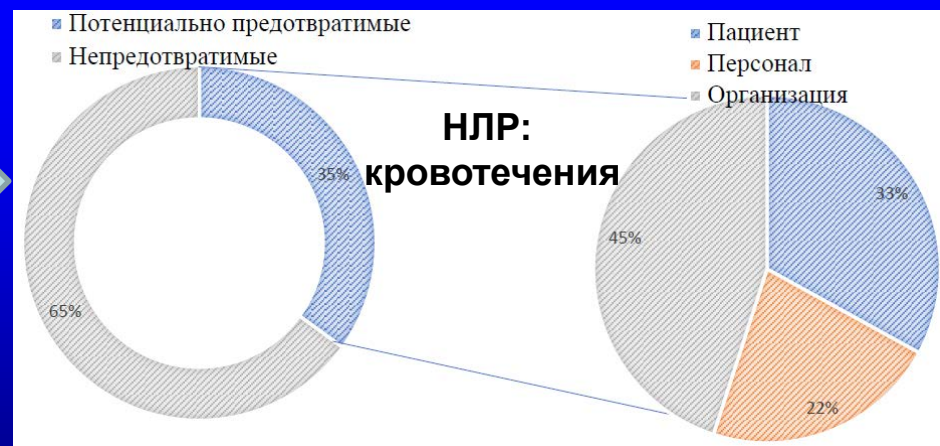
**Активный мониторинг методом GGT увеличивает выявление НЛР в 10 раз\***

\*Nazarenko GI, Kleymenova EB, Payushchik SA, Otdelenov VA, Sychev DA. Ter Arkh. 2016;88(9):23-30

**SJR – 0,15 Q4**

**65% НЛР не предотвратимы**  
(на примере кровотечений на  
при применении  
антикоагулянтов)\*\*

**В их основе лежит  
индивидуальная  
чувствительность  
к лекарственным  
препаратам**



**IF – 0,14 Q4**

\*\* Chernov A.A., Kleymenova E.V., Sychev D.A., Yashina L.P., Nigmatkulova M.D., Otdelenov V.A., Payushchik S.A. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):501-508.

Факторы,  
определяющие  
индивидуальную  
чувствительность к  
лекарственным  
препаратам

50%

Возраст

Тяжесть течения  
основного  
заболевания

Сопутствующие  
заболевания,  
особенно печени и  
почек

Совместно  
применяемые ЛС и  
БАДы

Особенности питания

Вредные привычки:  
алкоголь

Индивидуальный  
ответ  
на лекарство

Генетические  
особенности  
пациента

50%

SJR – 1,09 Q1

# **Персонализированная фармакотерапия в стратегических документах**

## Стратегия научно-технологического развития РФ (2016)



УКАЗ

ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации

В соответствии со статьей 18<sup>1</sup> Федерального закона от 28 июня 2014 г. № 172-ФЗ «О стратегическом планировании в Российской Федерации» постановляю:

1. Утвердить прилагаемую Стратегию научно-технологического развития Российской Федерации.

2. Правительству Российской Федерации: утвердить в 3-месячный срок по согласованию с президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию план мероприятий по реализации Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации;

осуществлять контроль за реализацией названной Стратегии.

3. Рекомендовать органам государственной власти субъектов Российской Федерации руководствоваться положениями Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации при осуществлении своей деятельности в этой сфере, предусмотрев внесение необходимых изменений в государственные программы субъектов Российской Федерации.

4. Настоящий Указ вступает в силу со дня его подписания.



Президент  
Российской Федерации В.Путин

Москва, Кремль  
1 декабря 2016 года  
№ 642



2 100032 85424 9

Медицина  
3-4-5Р

Приоритетные  
направления развития:

«Переход к персонализированной медицине... в т.ч. за счет рационального применения лекарственных препаратов...»

## Стратегия развития здравоохранения в РФ на период до 2025 года (2019)



УКАЗ

ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года

В соответствии со статьей 17 Федерального закона от 28 июня 2014 г. № 172-ФЗ "О стратегическом планировании в Российской Федерации" постановляю:

1. Утвердить прилагаемую Стратегию развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года.

2. Правительству Российской Федерации в 6-месячный срок утвердить план мероприятий по реализации Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года.

3. Рекомендовать органам государственной власти субъектов Российской Федерации руководствоваться положениями Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года при осуществлении своей деятельности в сфере охраны здоровья граждан, предусмотрев внесение необходимых изменений в стратегии социально-экономического развития субъектов Российской Федерации.

4. Настоящий Указ вступает в силу со дня его подписания.



Президент  
Российской Федерации В.Путин

Москва, Кремль  
6 июня 2019 года  
№ 254

2 100032 85424 9

«...развитие персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях...  
... разработка и внедрение методов персонализированной фармакотерапии»



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

24 апреля 2018 г.

№ 186

Москва

Об утверждении  
Концепции предиктивной, превентивной  
и персонализированной медицины

Приказываю:

Утвердить прилагаемую Концепцию предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

Министр

В.И. Скворцова



«Под персонализированной медициной понимают медицину, в основе которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами...»

# «Омиксные» биомаркеры для персонализированной фармакотерапии (ФГ) и методология их изучения

## Концентрация лекарства

**SJR – 1,09 Q1**

Zhestovskaja AS, Kukes VG,  
Sychev DA.  
EPMA J. 2013 May 11;4(1):13

Что организм  
пациента делает с  
лекарством?

**ФАРМАКИКИНЕТИКА**

**Всасывание (absorption)**

**Распределение (distribution)**

**Метаболизм (metabolism)**

**Выведение (elimination)**

**A**

Транспортеры (P-гр, SLCO1B1 и т.д.)

**D**

Транспортеры (P-гр, SLCO1B1 и т.д.)

**M**

Ферменты I фазы (CYP) и II фазы

**E**

Транспортеры (P-гр, SLCO1B1 и т.д.)

**Правильный ответ на  
лекарственное средство зависит  
от его концентрации в организме**

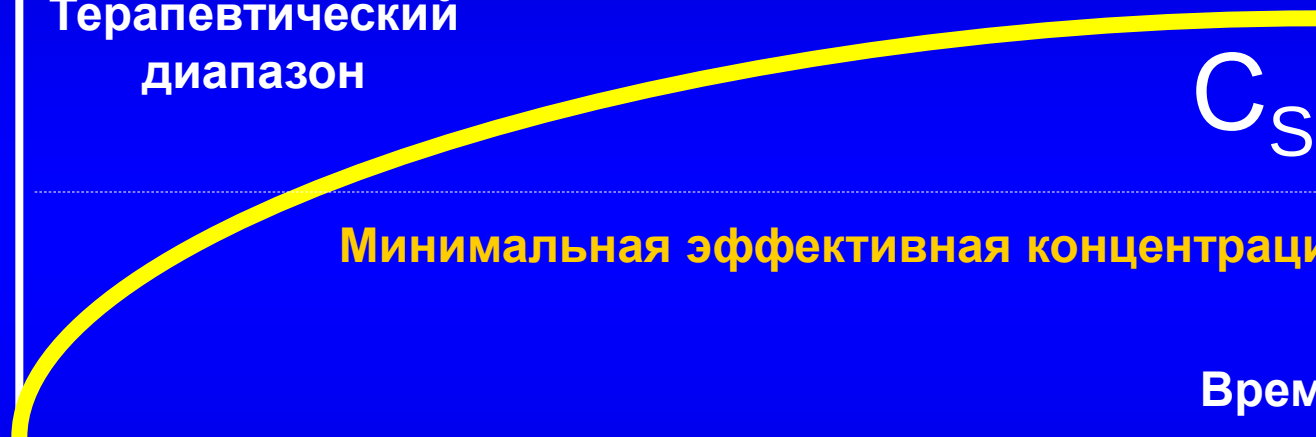
**Минимальная токсическая концентрация**

Терапевтический  
диапазон

**Минимальная эффективная концентрация**

$C_{ss}$

**Время**



# Биомаркеры индивидуальных ADME-процессов для персонализации выбора и применения лекарств

## ФАРМАКО-ГЕНОМИКА

- Фармако-генетическое (ФГ) тестирование (ПЦР)
- Секвенирование нового поколения (NGS)

## ФАРМАКО-ТРАНКРИПТОМИКА

- Экспрессия- мРНК в т.ч. в лимфоцитах крови (ПЦР)
- МикроРНК плазменные (ПЦР)

## ФАРМАКО-МЕТАБОЛОМИКА

- ТЛМ- Css (ВЭЖХ)
- Фенотипирование CYP, транспортеров (ВЭЖХ)

«Априорные» технологии (кроме ТЛМ)

«Постериорные» технологии

**SJR – 0,99 Q1**

**1969 - 2019 гг.:  
50 лет НИЦ-НИИ**



## **НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО**

- **Молодой коллектив**
- **Мультидисциплинарная команда исследователей**
- **Межкафедральная и межуниверситетская координация исследований в области персонализированной медицины**

**Отдел молекулярной  
медицины**

**Отдел персонализированной  
медицины**

**Отдел изучения вирусных  
гепатитов**

**Группа биомедицинских  
технологий**

**Группа регенеративной  
медицины**



# Направления разработок в области персонализированной фармакотерапии в РМАНПО (2013-2019 гг.)

## «Новые» лекарственные средства

- Прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан, ривароксабан)
- «Новые» антиагреганты: тикагрелор, прасугрел

## «Старые» лекарственные средства

- Антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол)
- Антиагреганты: клопидогрел
- Статины
- Амлодипин
- Бета-адреноблокаторы (при циррозе, глаукоме)
- ИПП
- Гипогликемические средства из группы СМ
- Нейролептики (типичные и атипичные в т.ч. у подростков)
- Антидепрессанты (СИОЗС)
- Транквилизаторы
- Осельтамивир

- Системные ГКС (при эндокринной офтальмопатии)
- Ингаляционные ГКС
- H1-гистаминовые блокаторы
- Метотрексат при РА
- Обезболивающие (НПВС, трамадол)
- Противотуберкулезные ЛП
- Тамоксифен и таксаны (при РМЖ)

Все ЛП в  
перечне  
ЖНВЛП

## «Новые» и «старые» отечественные оригинальные лекарственные средства

- Феназепам
- ...

# Этапы разработки подходов к персонализированной фармакотерапии на основе «омиксных» биомаркеров

Выявление проблем, которые можно решить с помощью персонализированной фармакотерапии на основе «омиксных» биомаркеров

Активный мониторинг  
НЛР- GGT

Оценка ассоциаций генотип /  
активность ADME /  
концентрация ЛС /  
эффективность и  
безопасность в КИ

+ мета-анализы КИ

Разработка алгоритма  
персонализации / «проверка»  
алгоритма на «пригодность» в  
данной популяции с учетом  
этнического состава

- Ген-кандидат подход (PharmGKB)
- GWAS- перспектива

Клиническая валидация  
алгоритмов персонализации в  
рандомизированных  
сравнительных КИ

+ мета-анализы КИ

Имплементация: трансфер  
методик, выбор приоритетных для  
внедрения регионов, СППР,  
формирование компетенций

**SJR – 0,38 Q3**

Выявление проблем, которые можно  
решить с помощью  
персонализированной  
фармакотерапии на основе  
«омиксных» биомаркеров

## Global trigger tool in child psychiatry: treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode

Метод глобальных триггеров впервые использован для мониторинга безопасности терапии в детском психиатрическом стационаре



Биобанк

Регистр пациентов

Структура НПР, выявленных у подростков с острым психотическим эпизодом



# **Выбор «биомаркеров / генов-кандидатов» (ФГ)**

# Гены-кандидаты, полиморфизмы определяют чувствительность к варфарину

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Варфарин  
метаболизируется в  
печени под действием  
CYP2C9

*CYP2C9\*2,  
CYP2C9\*3*

## ФАРМАКОДИНАМИКА

Варфарин влияет на  
цикл витамина К через  
ингибирование  
VKORC1 в печени

*-1639G/A VKORC1*

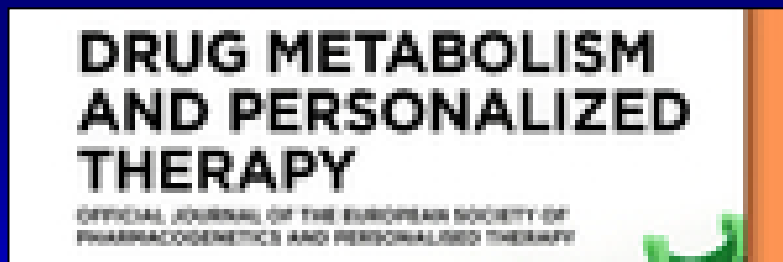
CYP4F2 инактивирует  
восстановленный  
витамин К в печени

*CYP4F2 V433M  
rs2108622*

### Ассоциированы:

- с величиной средней дозы, поддерживающей МНО 2-3
  - нестабильностью МНО
  - скоростью подбора дозы
- кровотечениями в период подбора дозы

**SJR – 0,44 Q3**



**SJR – 0,28 Q2**

## **Which cytochrome P450 metabolizes phenazepam? Step by step in silico, in vitro and in vivo studies**

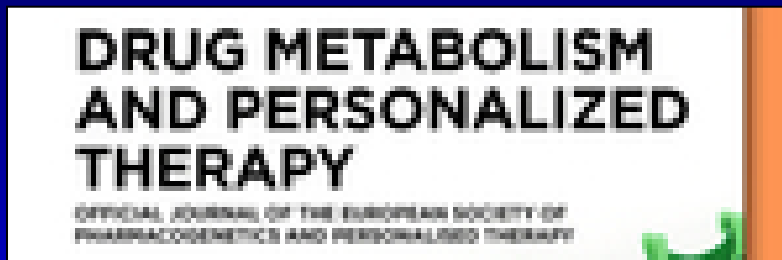
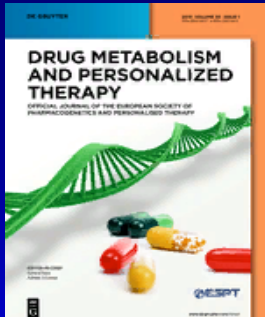
Был успешно апробирован метод выбора генов-кандидатов на основе in silico и in vitro моделирования метаболизма препарата на доклинической стадии

Исследованный препарат – отечественный анксиолитик феназепам

Установлено, что основной путь метаболизма феназепама – изофермент CYP3A

Данные подтверждены в клиническом фармакогенетическом исследовании

# **Оценка ассоциаций ФГ биомаркеров с ответом на лекарство**



**SJR – 0,28 Q2**

## The *ABCB1*, *CYP2C19*, *CYP3A5* and *CYP4F2* genetic polymorphisms and platelet reactivity in the early phases of acute coronary syndromes

- В раннюю фазу ОКС с ЧКВ доля резистентных к клопидогрелу пациентов в 3 раза выше среди носителей аллельного варианта *CYP2C19*\*2
- Носительство полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5* *CYP4F2* не влияло на антиагрегантный эффект клопидогрела

| Genotype         | PRU value, mean $\pm$ SD | p-Value |
|------------------|--------------------------|---------|
| <i>ABCB1</i>     |                          |         |
| <i>rs1045642</i> |                          |         |
| CC               | 187.0 $\pm$ 26.6         | 0.123   |
| CT+TT            | 165.5 $\pm$ 54.9         |         |
| <i>rs4148738</i> |                          |         |
| CC               | 169.2 $\pm$ 52.8         | 0.946   |
| CT+TT            | 170.1 $\pm$ 50.9         |         |
| <i>CYP2C19</i>   |                          |         |
| <i>rs4244285</i> |                          |         |
| GG               | 166.0 $\pm$ 50.8         | 0.038   |
| GA+AA            | 190.7 $\pm$ 48.2         |         |
| <i>rs4986893</i> |                          |         |
| GG               | 170.0 $\pm$ 50.9         | –       |
| GA+AA            | –                        |         |
| <i>rs1224856</i> |                          |         |
| CC               | 176.8 $\pm$ 44.1         | 0.064   |
| CT+TT            | 153.8 $\pm$ 62.3         |         |
| <i>CYP4F2</i>    |                          |         |
| <i>rs2108622</i> |                          |         |
| CC               | 174.8 $\pm$ 51.0         | 0.407   |
| CT+TT            | 165.3 $\pm$ 51.0         |         |



**Журнал неврологии и психиатрии им.  
С.С. Корсакова**

**SJR – 0,15 Q4**

## **[Genetic and non-genetic factors of laboratory resistance to clopidogrel in patients with ischemic stroke]**

- Между группами пациентов с ишемическим инсультом чувствительных и резистентных к клопидогрелу выявлены значимые парадоксальные различия по частоте CYP2C19\*2
- В двух случаях геморрагических осложнений на фоне применения клопидогрела выявлен полиморфизм CYP2C19\*17

**SJR – 0,97 Q2**

# The impact of *ABCB1* (rs1045642 and rs4148738) and *CES1* (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty

This article was published in the following Dove Press journal:  
Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Dmitriy Alekseevich Sychev,<sup>1</sup>  
Alexander Nikolaevich Levanov,<sup>2</sup>  
Tatiana Vladimirovna Shelekhova,<sup>2</sup>

**Background:** Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are commonly used for prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in orthopedic patients. Despite known safety and high potency of NOACs, potential interactions of NOACs with genetic polymorphisms are poorly

Пиковая равновесная  
концентрация дабигатрана  
была выше при  
определенном сочетании  
генотипов

Пациенты после  
эндопротезирования



# Influence of *ABCB1* and *CYP3A5* gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke

Alexander Valerevich Kryukov<sup>1</sup>  
Dmitry Alekseevich Sychev<sup>1</sup>  
Denis Anatolevich Andreev<sup>2</sup>  
Kristina Anatolievna Ryzhikova<sup>1</sup>  
Elena Anatolievna Grishina<sup>1</sup>  
Anastasia Vladislavovna Ryabova<sup>1</sup>  
Mark Alekseevich Loskutnikov<sup>3</sup>  
Valeriy Valerevich Smirnov<sup>4</sup>  
Olga Dmitrievna Konova<sup>1</sup>  
Irina Andreevna Matsneva<sup>2</sup>  
Pavel Olegovich Bochkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of General Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>L.A. Vorobobov City Clinical Hospital, Moscow, Russia; <sup>4</sup>NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

**Table 2** Apixaban pharmacokinetics depending on *ABCB1* (*rs1045642*) genotypes

| Parameters                                          | Genotypes   |             |             | p-value<br>(Kruskal–Wallis) | p-value<br>CC–CT | p-value<br>CC–TT | p-value<br>CT–TT |
|-----------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                                     | CC (n=5)    | CT (n=9)    | TT (n=3)    |                             |                  |                  |                  |
| $C_{max}$ (ng/mL), geometric mean (CV%)             | 175.9 (40)  | 97.0 (54)   | 148.2 (39)  | 0.383                       | 0.162            | 0.881            | 0.518            |
| $AUC_{(0, \tau)}$ (ng·h/mL), geometric mean (CV%)   | 1314.5 (38) | 822.4 (58)  | 1192.6 (45) | 0.501                       | 0.257            | 0.881            | 0.518            |
| $AUC_{(0, \infty)}$ (ng·h/mL), geometric mean (CV%) | 2733.5 (52) | 2182.9 (82) | 7063.9 (67) | 0.127                       | 0.380            | 0.121            | 0.068            |
| $T_{max}$ (hours), median (min; max)                | 4 (1;4)     | 3 (1;4)     | 3 (2;4)     | 0.888                       | 0.623            | 0.873            | 0.847            |
| $t_{1/2}$ (hours), mean (SD)                        | 11.7 (7.1)  | 16.8 (13.9) | 30.5 (23.2) | 0.320                       | 0.380            | 0.121            | 0.433            |

**Table 4** Apixaban pharmacokinetics depending on *CYP3A5* (*rs776746*) genotypes

| Parameters                                          | Genotypes   |             | p-value |
|-----------------------------------------------------|-------------|-------------|---------|
|                                                     | GG (n=14)   | AG (n=3)    |         |
| $C_{max}$ (ng/mL), geometric mean (CV%)             | 116.5 (53)  | 170.0 (22)  | 0.362   |
| $AUC_{(0, \tau)}$ (ng·h/mL), geometric mean (CV%)   | 940.1 (54)  | 1395.9 (21) | 0.509   |
| $AUC_{(0, \infty)}$ (ng·h/mL), geometric mean (CV%) | 2745.8 (86) | 2775.3 (17) | 0.840   |
| $T_{max}$ (hours), median (min; max)                | 3.5 (1; 4)  | 2 (1; 3)    | 0.156   |
| $t_{1/2}$ (hours), mean (SD)                        | 18.4 (15)   | 11.1 (2.5)  | 0.633   |

Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, Loskutnikov MA, Smirnov VV, Konova OD, Matsneva IA, Bochkov PO. Pharmgenomics Pers Med. 2018 Mar 22;11:43-49.

Denis S. Fedorinov\*, Karin B. Mirzaev, Violetta R. Mustafina, Dmitriy A. Sychev,  
Nadezda R. Maximova, Jana V. Chertovskikh, Nyurguiana V. Popova,  
Sardana M. Tarabukina and Zoya A. Rudykh

## Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (*CYP2D6*\*4) and C100T (*CYP2D6*\*10) of the *CYP2D6* gene in coronary heart disease patients taking $\beta$ -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA)

**SJR – 0,28 Q2**

**Table 2:** Dependence of the dose of bisoprolol on the carrier of the polymorphic markers G1846A and C100T of the *CYP2D6* gene.

| Dose of bisoprolol                                        | ≤2.5 mg  | >2.5 mg   | p-Value | Odds ratio | 95% Confidence interval |
|-----------------------------------------------------------|----------|-----------|---------|------------|-------------------------|
| Polymorphic marker                                        |          |           |         |            |                         |
| <i>CYP2D6</i> *4(G1846), n= 32                            |          |           |         |            |                         |
| GA                                                        | 5 (15.6) | 1 (3.1)   | 0.029   | 11.25      | 1.124–112.6             |
| GG                                                        | 8 (25)   | 18 (56.3) |         |            |                         |
| <i>CYP2D6</i> *10(C100T), n= 32                           |          |           |         |            |                         |
| CT                                                        | 6 (18.8) | 4 (12.5)  | 0.244   | 3.214      | 0.6813–15.164           |
| CC                                                        | 7 (21.8) | 15 (46.9) |         |            |                         |
| <i>CYP2D6</i> *4(G1846A)/ <i>CYP2D6</i> *10(C100T), n= 32 |          |           |         |            |                         |
| 1846GA/100CT                                              | 8 (25)   | 4 (12.5)  | 0.03    | 6          | 1.248–28.851            |
| 1846GG/100CC                                              | 5 (15.6) | 15 (46.9) |         |            |                         |

*CYP2D6*\*4 c.G1846A (rs3892097); *CYP2D6*\*10 c.C100T (rs1065852). p-Values were calculated using two-sided Fisher's exact test. CI, confidence interval.

Носительство *CYP2D6*\*4 (особенно в сочетании с *CYP2D6*\*10) ассоциировано с низкой подобранной дозой биспролола (менее 2,5 мг/сутки)

Fedorinov DS, Mirzaev KB, Mustafina VR, Sychev DA, Maximova NR, Chertovskikh JV, Popova NV, Tarabukina SM, Rudykh ZA. Drug Metab Pers Ther. 2018 Dec 19;33(4):195-200.

# Effects of *ABCB1* rs1045642 polymorphisms on the efficacy and safety of amlodipine therapy in Caucasian patients with stage I–II hypertension

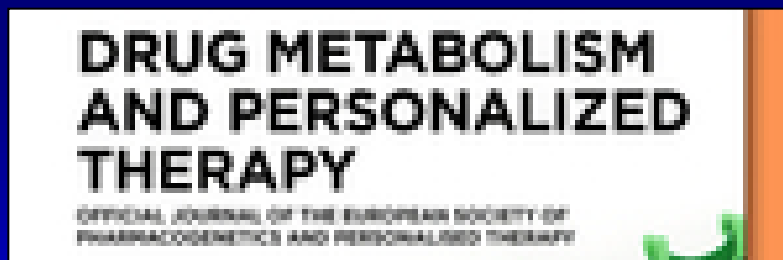
**Table 6** Antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with rs1045642 *ABCB1* polymorphisms

| Antihypertensive efficacy criteria                                             | Total number per group (n=100) | CC (n=17) | CT (n=53)  | TT (n=30)  | Intergroup differences, Mann–Whitney U test, P-value |          |          | Intergroup differences, Kruskal–Wallis one-way ANOVA, P-value |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------|------------|------------|------------------------------------------------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                                |                                |           |            |            | CC vs CT                                             | CC vs TT | CT vs TT |                                                               |
| Patients with a normalization of BP (reduction of SBP <140 mmHg, DBP <90 mmHg) | 33 (33)                        | 2 (11.8%) | 18 (34.0%) | 13 (43.3%) | 0.02                                                 | 0.02     | 0.05     | 0.04                                                          |
| Patients with reduction of SBP ≥20 mmHg and/or DBP ≥10 mmHg                    | 33 (33)                        | 6 (35.3%) | 17 (32.0%) | 10 (33.3%) | 0.35                                                 | 0.5      | 0.35     | 0.04                                                          |
| Patients with reduction of SBP <20 mmHg and/or DBP <10 mmHg                    | 34 (34)                        | 9 (52.9%) | 18 (34.0%) | 7 (23.4%)  | 0.02                                                 | 0.04     | 0.05     | 0.04                                                          |
| Patients who required dosage increase                                          | 34 (34)                        | 9 (52.9%) | 18 (34.05) | 7 (23.4%)  | 0.02                                                 | 0.04     | 0.05     | 0.04                                                          |

**Note:** Data are reported as mean ± SD.

**Abbreviation:** BP, blood pressure.

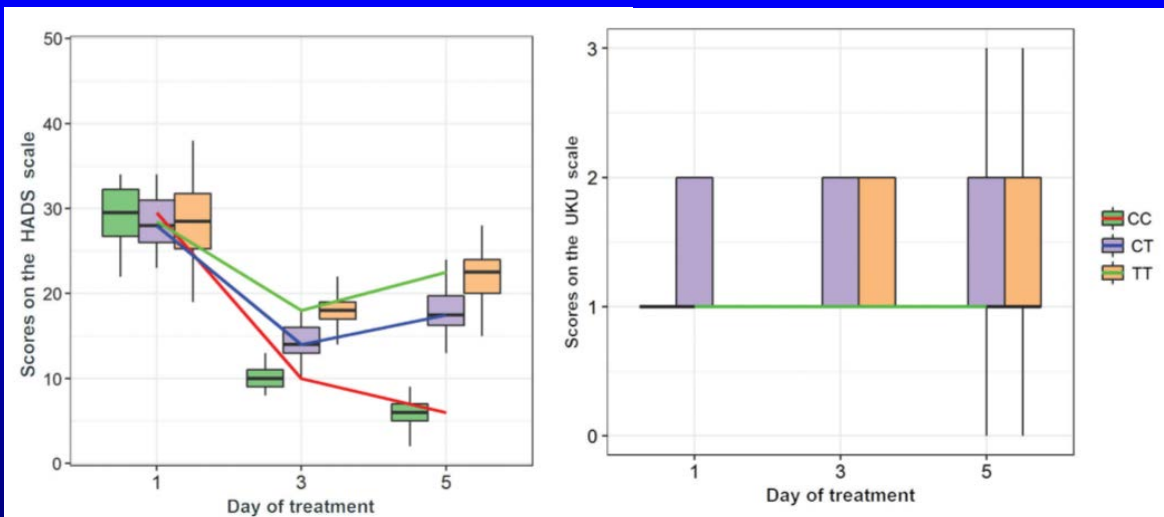
Полиморфизм гена *ABCB1* (C3435T) ассоциирован в более выраженным антигипертензивным эффектом амлодипина



**SJR– 0,28 Q2**

# Effects of CYP2C19\*17 polymorphisms on the efficacy and safety of bromodigyrochlorophenylbenzodiazepine in patients with anxiety disorder and comorbid alcohol use disorder

Показано влияние полиморфизма гена CYP2C19\*17 на эффективность и безопасность отечественного бензодиаземина феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя



Zastrozhin MS, Antonenko AP, Nesterenko EV, Seyfullaeva LI, Mustafina VR, Esakova AP, Grishina EA, Sorokin AS, Skryabin VY, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA. Drug Metab Pers Ther. 2018 Dec 19;33(4):187-194.

Dmitriy A. Sychev, Irina S. Burashnikova\* and Ruslan E. Kazakov

# 1846G>A polymorphism of *CYP2D6* gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study

**SJR– 0,28 Q2**

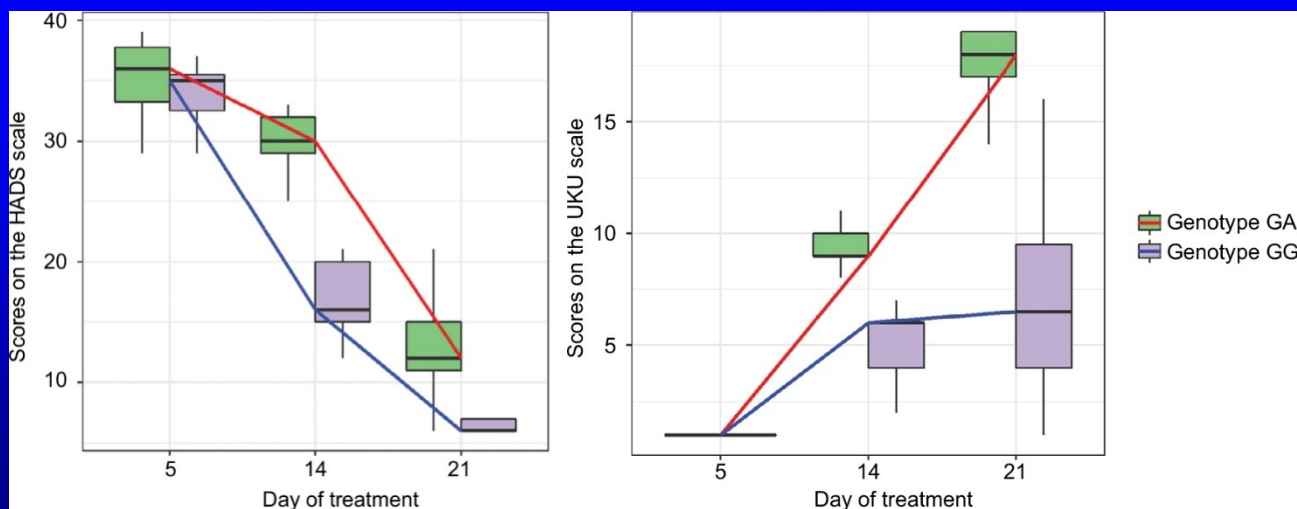
**Table 4:** Frequency of genotypes and alleles of the *CYP2D6* gene by polymorphic marker 1846G>A in schizophrenic patients receiving haloperidol monotherapy with and without extrapyramidal side effects.

| <i>CYP2D6</i> genotype     | EPD+ (n=27)               |      | EPD– (n=27)                |      | p-Value |
|----------------------------|---------------------------|------|----------------------------|------|---------|
|                            | n                         | %    | n                          | %    |         |
| 1846GG                     | 12                        | 44.4 | 22                         | 81.5 | 0.01    |
| 1846GA                     | 14                        | 51.9 | 4                          | 14.8 | 0.008   |
| 1846AA                     | 1                         | 3.7  | 1                          | 3.7  |         |
| Hardy-Weinberg equilibrium | $\chi^2 = 1.6$ (p > 0.05) |      | $\chi^2 = 1.69$ (p > 0.05) |      | –       |
| 1846G                      | 38                        | 70.4 | 48                         | 88.9 | 0.03    |
| 1846A                      | 16                        | 29.6 | 6                          | 11.1 | 0.03    |

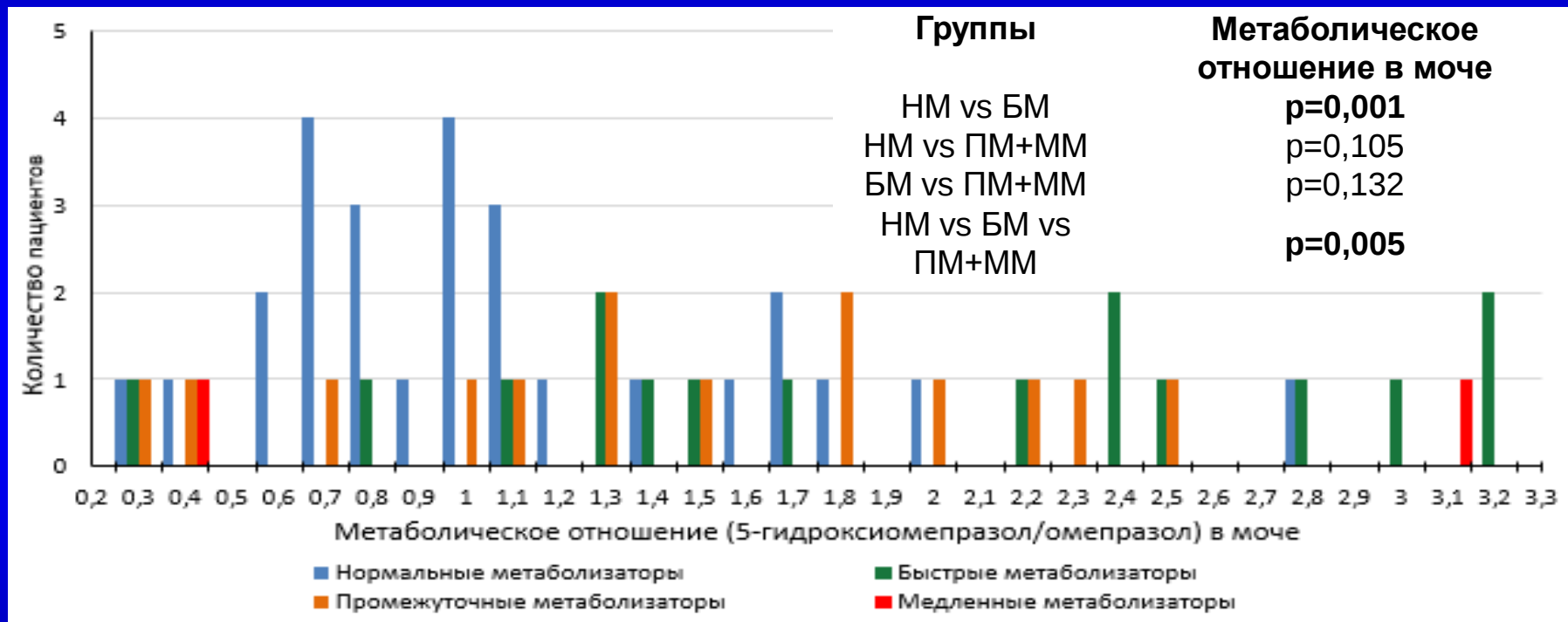
Носительство *CYP2D6*\*4 (особенно в сочетании с *CYP2D6*\*10) ассоциировано с более высоким риском развития экстрапирамидных нарушений при применении галоперидола

## Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder

Выявлено влияние полиморфизма CYP2D6\*4 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с алкогольной зависимостью



## Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients

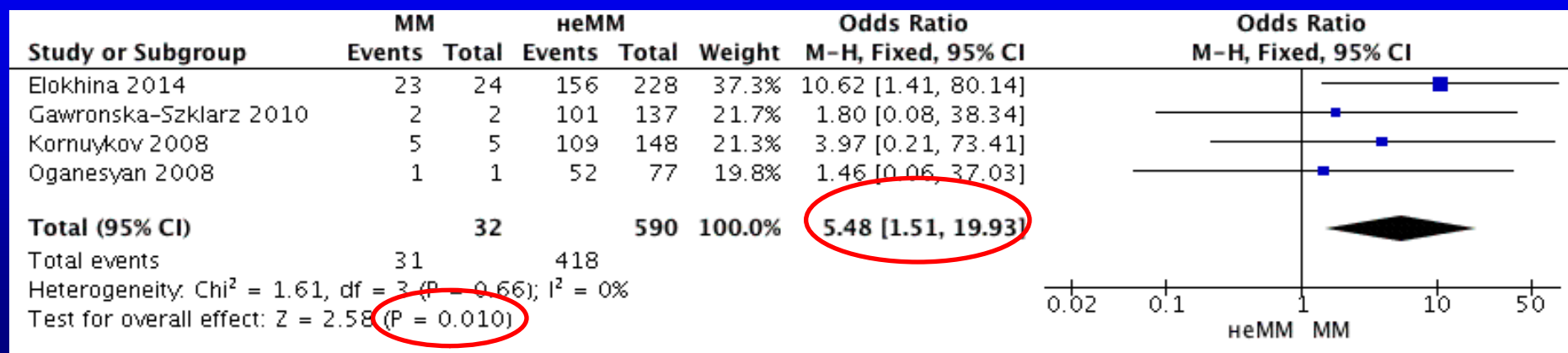


Установлена связь между генотипом по CYP2C19 и метаболическим отношением 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол



## [Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis]

- Нормальные метаболизаторы по CYP2C19 имеют вдвое меньше шансов на успешную эрадикацию *H. pylori* по сравнению с объединенной группой медленных и промежуточных метаболизаторов по CYP2C19
- Достоверно более высокие шансы (в 5,5 раз) на эффективную эрадикационную терапию получены у медленных метаболизаторов по сравнению с объединенной группой промежуточных и нормальных метаболизаторов по CYP2C19



# **Алгоритмы использования ФГ биомаркеров для персонализации фармакотерапии**

# Алгоритмы персонализированной фармакотерапии на основе ФГ биомаркеров

Персонализация на основе ФГ биомаркера / биомаркеров и других факторов

Данные о ФГ биомаркерах принимаются к сведению врача для персонализации

Персонализация на основе ФГ биомаркера

The screenshot shows the WarfarinDosing website interface. It includes a sidebar with navigation links like 'Warfarin Dosing', 'Clinical Trial', 'Outcomes', etc. The main area is titled 'Required Patient Information' and contains fields for Age, Sex, Ethnicity, Race, Weight, Height, Smokes, Liver Disease, Indication, Baseline INR, Target INR, and various genetic markers. The 'Genetic Information' section shows results for VKORC1, CYP2C9, and CYP2C19, with some markers marked as 'Not available/pending'.

## POPular Risk Score

|                                         |                     |
|-----------------------------------------|---------------------|
| VerifyNow P2Y12-assay                   |                     |
| High platelet reactivity (PRU ≥236)     | 2                   |
| CYP2C19 Metabolizer status              |                     |
| Extensive Metabolizer (*1/*1)           | 0                   |
| Intermediate Metabolizer (*1/*2, *1/*3) | 1                   |
| Poor Metabolizer (*2/*2, *2/*3, *3/*3)  | 2                   |
| Diabetes Mellitus                       | 0.5                 |
| (Adjoined) Length of Stent(s) >30mm     | 0.5                 |
| Left Ventricular Ejection Fraction <30% | 0.5                 |
| Treatment:                              |                     |
| Score <2: Clopidogrel                   | Score ≥2: Prasugrel |

| Выбор – варфарин                                                 | Выбор - НОАК                                             |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Стабильное и хорошо контролируемое МНО                           | Предшествующий прием варфарина с плохим контролем МНО    |
| КК < 30 мл/мин                                                   | Нормальная почечная функция или средние ее нарушения     |
| Низкая стоимость лекарства является для пациента критической     | Стоимость не является определяющим фактором для пациента |
| Хороший комплаенс                                                | Отсутствие возможности рутинного мониторинга МНО         |
| ЖК-кровотечение в анамнезе                                       | Необходимость в быстром начале действия                  |
| Сопутствующая терапия ингибиторами или индукторами CYP3A4 и P-gp | Предпочтения пациента                                    |

Скрытые множественные аллели CYP2C9 и VKORC1, изменяющие чувствительность к варфарину

SJR – 0,38 Q3





ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
Основан в 1923 году

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

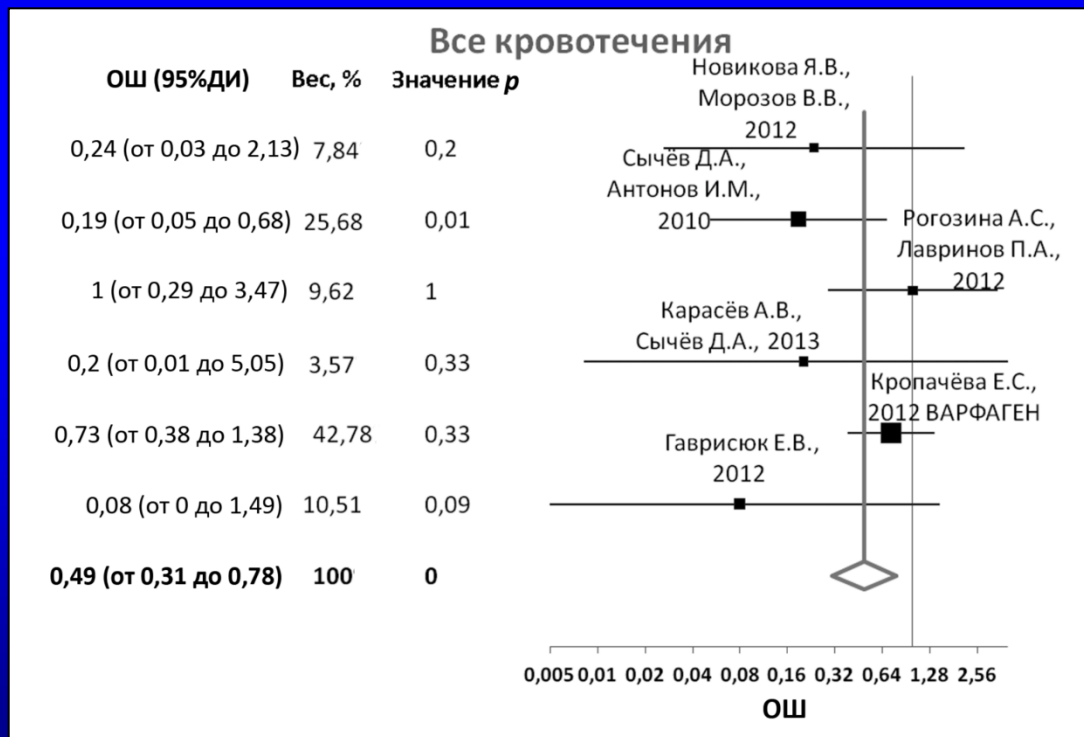
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Основан в 1923 году

**SJR – 0,15 Q4**

## Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый мета-анализ отечественных проспективных исследований

Показано, что применение персонализированного алгоритма подбора дозы значительно снижает риск развития кровотечений при назначении варфарина



Dmitriy Alexeyevich Sychev, Aleksandr Vladimirovich Rozhkov\*, Anna Viktorovna Ananichuk and Ruslan Evgenyevich Kazakov

# Evaluation of genotype-guided acenocoumarol dosing algorithms in Russian patients

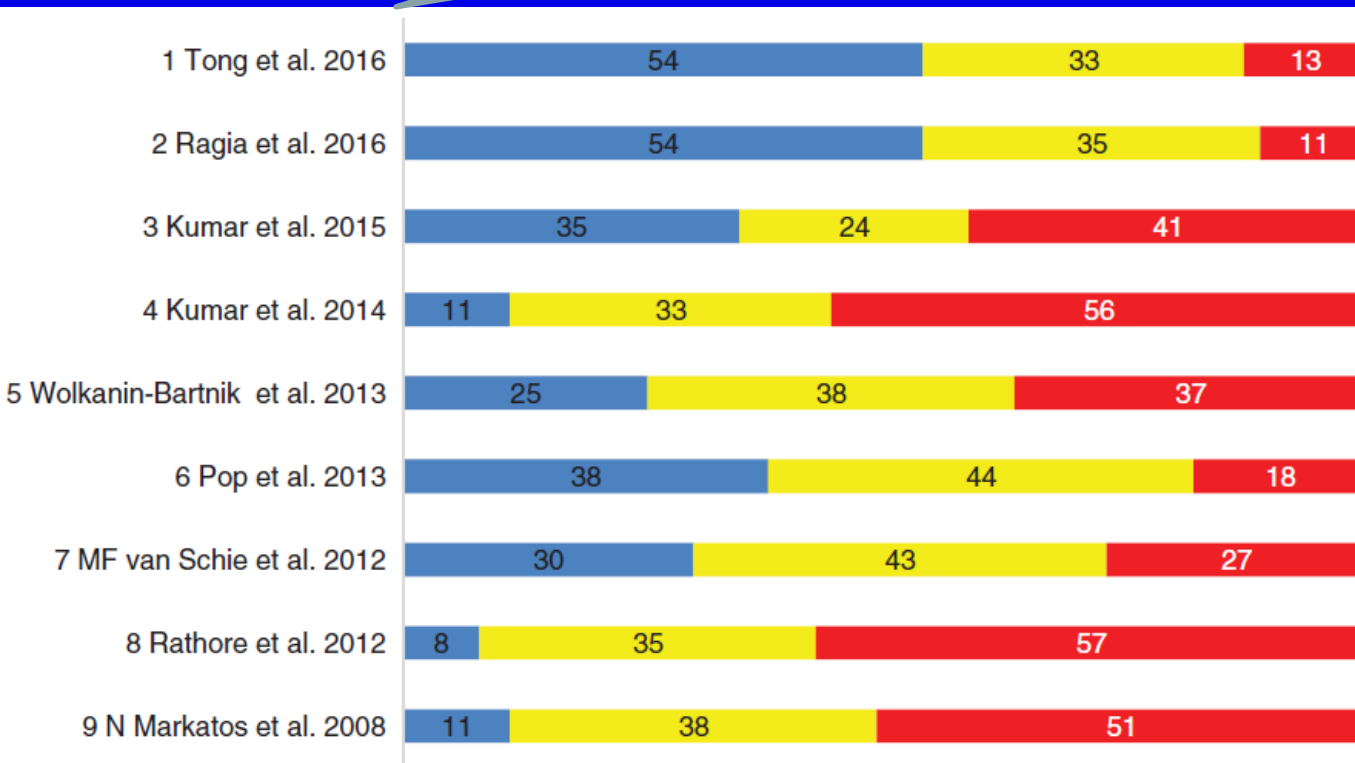
DOI 10.1515/dmpt-2016-0043

Received December 13, 2016; accepted March 28, 2017

dosing formula of acenocoumarol maintenance  
Russian patients.

**SJR – 0,902 Q2**

Ни один из разработанных за рубежом алгоритмов персонализации дозирования аценокумарола у пациентов с ФП на основе ФГ стетирования (по CYP2C9, CYP4F2, GGCX, ABCB1, VLORC1) «не подходит» российским пациентам!



«Лучший» алгоритм, «попадание» у 44% российских пациентов!

**Figure 1:** Percentages of patients with underestimated (blue), ideal (yellow), and overestimated (red) calculated doses of acenocoumarol.

# Алгоритм выбора НОАК на основе ФГ тестирования (Крюков А.В., Сычев Д.А., 2017)

Выбор между варфарином и НОАК на основе ФГ  
тестирования с учетом других факторов

CYP2C9\*2/CYP2C9\*3  
и  
А аллель гена  
VKORC1<sup>1</sup>

выбор в  
пользу НОАК

Наличие  
полиморфизмов  
гена ABCB1<sup>2,3</sup>

rs4148738

rs2032582

rs1045642

Прогнозирование  
повышения пиковой  
равновесной  
концентрации  
апиксабана

Повышение риска  
желудочно-  
кишечных  
кровотечений при  
применении  
ривароксабана ?

???

Наличие  
полиморфизмов  
гена CES1<sup>4</sup>

rs2244613

rs8192935

Прогнозирование снижения  
остаточной равновесной  
концентрации дабигатрана  
и снижения риска  
кровотечений

Отсутствие  
полиморфизмов,  
связанных с  
чувствительностью  
к варфарину

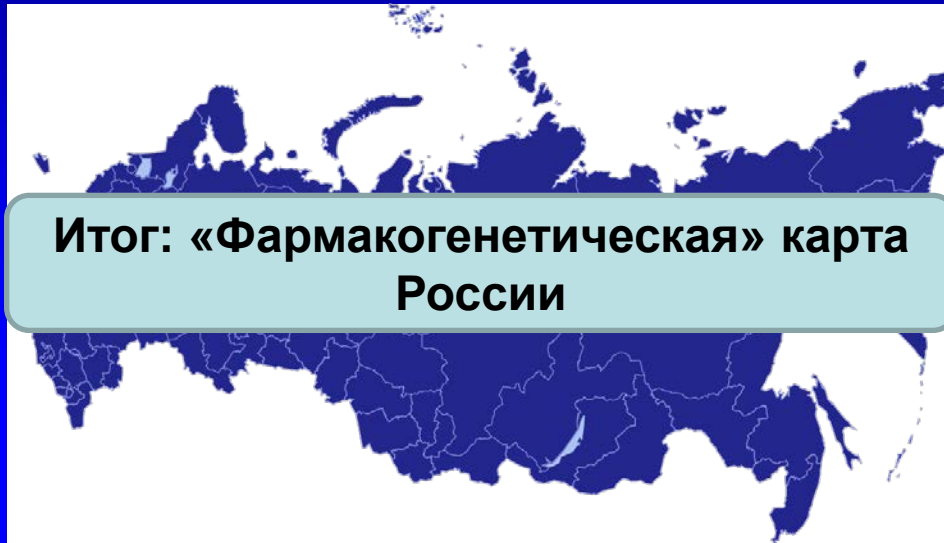
Расчет индивидуальной наиболее вероятной  
поддерживающей дозы варфарина с учетом  
генотипов по CYP2C9 и VKORC1 с помощью  
[warfarindosing.org](http://warfarindosing.org).

Позволяет ускорить подбор дозы варфарина,  
может снизить риск кровотечений, тромбозов,  
повторных госпитализаций и является  
экономически оправданным<sup>5,6</sup>

1. Mazur-Bialy AI et al. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1\*2A and the CYP2C9\*3/\*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants. // Thromb Res. 2013. Vol.131.№3. P.279-80.  
2. Dimatteo C. et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. // Thromb. Res. 2016. Vol. 145. P. 24–26.  
3. Ing Lorenzini K. et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. // Front. Pharmacol. 2016. Vol. 7. P. 494.  
4. Paré G. et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. // Circulation. 2013. Vol. 127. № 13. P. 1404–1412.  
5. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. // J Am Coll Cardiol. 2011 Vol.57, №5. P.612-8.  
6. You JH. Pharmacoeconomic evaluation of warfarin pharmacogenomics. //Expert Opin Pharmacother. 2011. Vol.12. №3. P.435-41.

# **Подходы к имплементации ФГ биомаркеров в клиническую практику**

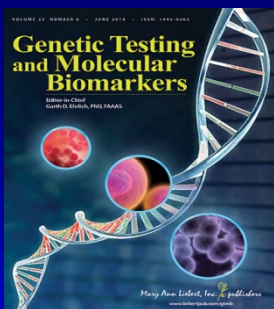
# Фармакогенетические исследования - оценка частот полиморфизмов в различных этнических группах 2016-2019 гг. в рамках исследований РМАНПО



Приоритетность внедрения ФГ тестирования в регионах РФ

Учет этнической чувствительности для разработки протоколов лечения на региональном уровне

- **Якутия:** якуты (Чертовских Я.В., 2016, 2017)
- **Дагестан:** аварцы, лакцы, даргинцы, кумыки, табасаранцы (Мирзаев К.Б., 2016, 2017)
- **Северная Осетия:** осетины (Рыжикова К.А., 2017)
- **Кабардино-Балкария:** кабардинцы, балкарцы (Созаева Ж.А., 2017)
- **Иркутская область:** буряты (Китаева Е.Ю., 2017)
- **Дальний Восток:** нанайцы (Шуев Г.В., 2017)
- **Кемеровская область:** шорцы (Мальцева Н.В., Колбаско А.В., 2017)
- **Другие в перспективе:** чеченцы, ингуши, татары, мордва, чуваша, крымские татары, украинцы



# Genetic Testing and Molecular Biomarkers

**SJR – 0,44 Q3**

## Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan

- Выявлены статистически значимые различия в распространенности полиморфизмов генов системы ADME среди русских популяций по сравнению с тремя этническими группами Республики Дагестан
- Данные, полученные в исследовании, помогут оценить приоритетность внедрения генотипирования в определенных регионах

| SNP        | Генотип | Аварцы, n (%) | Лакцы, n (%) | Даргинцы, n (%) |
|------------|---------|---------------|--------------|-----------------|
| CYP2C19*2  | *1/*1   | 69 (77)       | 34 (74)      | 45 (90)         |
|            | *1/*2   | 20 (22)       | 11 (24)      | 5 (10)          |
|            | *2/*2   | 1 (1)         | 1 (2)        | 0 (0)           |
| CYP2C19*3  | *1/*1   | 90 (100)      | 44 (96)      | 50 (100)        |
|            | *1/*3   | 0 (0)         | 2 (4)        | 0 (0)           |
|            | *3/*3   | 0 (0)         | 0 (0)        | 0 (0)           |
| CYP2C19*17 | *1/*1   | 57 (63)       | 28 (61)      | 27 (54)         |
|            | *1/*17  | 30 (33)       | 17 (37)      | 22 (44)         |
|            | *17/*17 | 3 (4)         | 1 (2)        | 1 (2)           |
| CYP2C9*3   | *1/*1   | 65 (72)       | 31 (67)      | 34 (68)         |
|            | *1/*3   | 22 (24)       | 12 (26)      | 15 (30)         |
|            | *3/*3   | 3 (4)         | 3 (7)        | 1 (2)           |
| CYP2D6*4   | *1/*1   | 67 (74)       | 29 (63)      | 31 (62)         |
|            | *1/*4   | 23 (26)       | 17 (37)      | 19 (38)         |
|            | *4/*4   | 0 (0)         | 0 (0)        | 0 (0)           |
| SLCO1B1*5  | *1/*1   | 64 (71)       | 38 (83)      | 41 (82)         |
|            | *1/*5   | 26 (29)       | 7 (15)       | 8 (16)          |
|            | *5/*5   | 0 (0)         | 1 (2)        | 1 (2)           |
| ABCB1      | CC      | 16 (18)       | 4 (8)        | 8 (16)          |
|            | CT      | 48 (53)       | 21 (46)      | 21 (42)         |
|            | TT      | 26 (29)       | 21 (46)      | 21 (42)         |

Denis S. Fedorinov\*, Karin B. Mirzaev, Dmitriy V. Ivashchenko, Ilyas I. Temirbulatov, Dmitriy A. Sychev, Nadezda R. Maksimova, Jana V. Chertovskih, Nyurguiana V. Popova, Ksenia S. Tayurskaya and Zoya A. Rudykh

## Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A *CYP2C19* gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia)

**SJR – 0,28 Q2**

**Table 1:** Polymorphism frequencies of gene *CYP2C19* in Yakut and Russian ethnic groups with ACS.

| Genotypes and alleles, n (%)      | All patients with ACS | Russians          | Yakuts              | p-Value |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|---------|
| Number of patients, n             | 411                   | 143               | 268                 |         |
| <i>CYP2C19</i> *2 (681G>A), n (%) |                       |                   |                     |         |
| GG                                | 296 (72.02)           | 120 (83.92)       | 176 (65.67)         | <0.05   |
| GA                                | 112 (27.25)           | 22 (15.38)        | 90 (33.58)          | <0.05   |
| AA                                | 3 (0.73)              | 1 (0.70)          | 2 (0.75)            | 1       |
| <i>CYP2C19</i> *3 (636G>A), n (%) |                       |                   |                     |         |
| GG                                | 380 (92.46)           | 133 (93.00)       | 247 (92.16)         | 0.846   |
| GA                                | 31 (7.54)             | 10 (7.00)         | 21 (7.84)           | 0.846   |
| AA                                | 0                     | 0                 | 0                   |         |
| Allele frequency, % (95% CI)      |                       |                   |                     |         |
| 681A                              |                       | 8.39 (5.18–11.60) | 17.53 (14.31–20.75) | 0.001   |
| 636A                              |                       | 3.50 (1.37–5.63)  | 3.92 (2.28–5.56)    | 0.840   |

Генетически  
детерминированная  
резистентность к  
клопидогрелу

*CYP2C19*\*2 c.G681A (rs4244285); *CYP2C19*\*3 c.G636A (rs4986893). p-Values were calculated using two-sided Fisher's exact test. CI, confidence interval.

## Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLC01B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations

- Показаны статистически значимые различия в частоте клинически-значимых полиморфизмов системы ADME в этнической группе нанайцев (Дальневосточный федеральный округ) по сравнению с русскими московского региона

**Table 2** Comparison of frequencies of SNPs between Nanai and Russian groups

|            | *X, n (%) |            | P-value* | OR   | 95% CI      |
|------------|-----------|------------|----------|------|-------------|
|            | Nanai     | Russian    |          |      |             |
| CYP2C9*3   | 8 (5.7)   | 74 (5.8)   | 1        | 0.99 | 0.47–2.1    |
| CYP2C19*2  | 34 (24.3) | 158 (12.3) | 0.0002   | 2.29 | 1.5–3.48    |
| CYP2C19*3  | 12 (8.6)  | 2 (0.3)    | <0.0001  | 27.1 | 5.98–122.59 |
| CYP2C19*17 | 3 (2.1)   | 531 (27.3) | <0.0001  | 0.06 | 0.02–0.18   |
| CYP2D6*4   | 2 (1.4)   | 224 (17.4) | <0.0001  | 0.07 | 0.02–0.28   |
| ABCB1      | 63 (45)   | 315 (54.3) | 0.059    | 0.69 | 0.48–0.99   |
| SLCO1B1*5  | 33 (23.6) | 466 (21.8) | 0.69     | 1.11 | 0.74–1.66   |

# Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis

**Высокая генетическая гетерогенность по rs2244613 в этнических группах в России может обуславливать различную чувствительность к дабигатрану и служить основой создания локальных формуляров по фармакотерапии с учётом национального состава региона**

| Этническая группа                                     | Русские | Аварцы  | Даргинцы | Лакцы  | Кабардинцы | Балкарцы | Осетины | Марийцы | Мордва  | Чуваши  | Буряты  | Нанайцы |
|-------------------------------------------------------|---------|---------|----------|--------|------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Русские                                               | -       | 0,0309  | 0,0332   | 0,8940 | 0,0066     | 0,2811   | 0,7997  | 0,0014  | 0,4264  | 0,0129  | <0,0001 | <0,0001 |
| Аварцы                                                | -       | -       | 0,7992   | 0,1798 | 0,7625     | 0,2957   | 0,0077  | 0,7150  | 0,0023  | 0,8568  | <0,0001 | <0,0001 |
| Даргинцы                                              | -       | -       | -        | 0,1322 | 1,0000     | 0,2573   | 0,0156  | 1,0000  | 0,0062  | 0,6509  | 0,0003  | <0,0001 |
| Лакцы                                                 | -       | -       | -        | -      | 0,0767     | 0,5958   | 0,7034  | 0,0577  | 0,4346  | 0,1557  | <0,0001 | <0,0001 |
| Кабардинцы                                            | -       | -       | -        | -      | -          | 0,1241   | 0,0007  | 1,0000  | 0,0001  | 0,5153  | <0,0001 | <0,0001 |
| Балкарцы                                              | -       | -       | -        | -      | -          | -        | 0,1308  | 0,0729  | 0,0521  | 0,2736  | <0,0001 | <0,0001 |
| Осетины                                               | -       | -       | -        | -      | -          | -        | -       | <0,0001 | 0,5946  | 0,0009  | <0,0001 | <0,0001 |
| Марийцы                                               | -       | -       | -        | -      | -          | -        | -       | -       | <0,0001 | 0,4073  | <0,0001 | <0,0001 |
| Мордва                                                | -       | -       | -        | -      | -          | -        | -       | -       | -       | 0,0002  | <0,0001 | <0,0001 |
| Чуваши                                                | -       | -       | -        | -      | -          | -        | -       | -       | -       | -       | <0,0001 | <0,0001 |
| Буряты                                                | -       | -       | -        | -      | -          | -        | -       | -       | -       | -       | -       | 0,0127  |
| Нанайцы                                               | -       | -       | -        | -      | -          | -        | -       | -       | -       | -       | -       | -       |
| Результаты сравнения с участниками исследования RE-LY |         |         |          |        |            |          |         |         |         |         |         |         |
| RE-LY                                                 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001  | 0,0094 | <0,0001    | <0,0001  | <0,0001 | <0,0001 | 0,0005  | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |

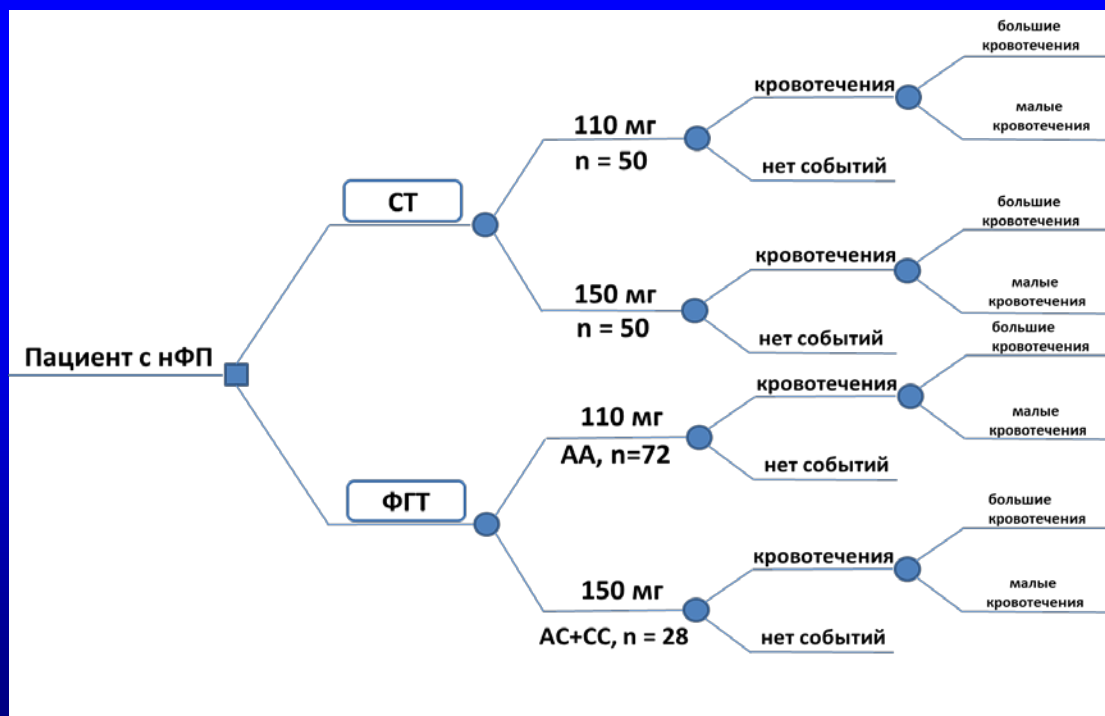


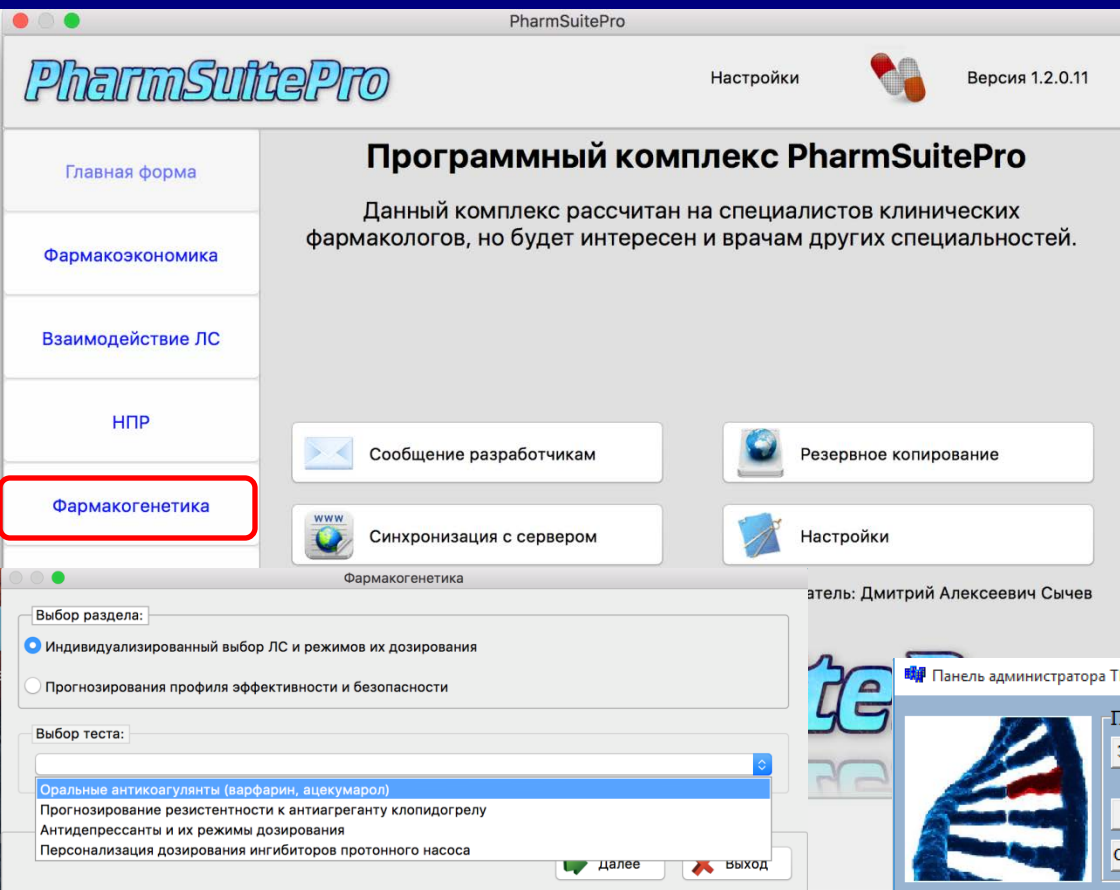
**SJR – 0,15 Q4**

# [Comparative clinical and economic evaluation of pharmacogenetic testing application for dabigatran in patients with atrial fibrillation]

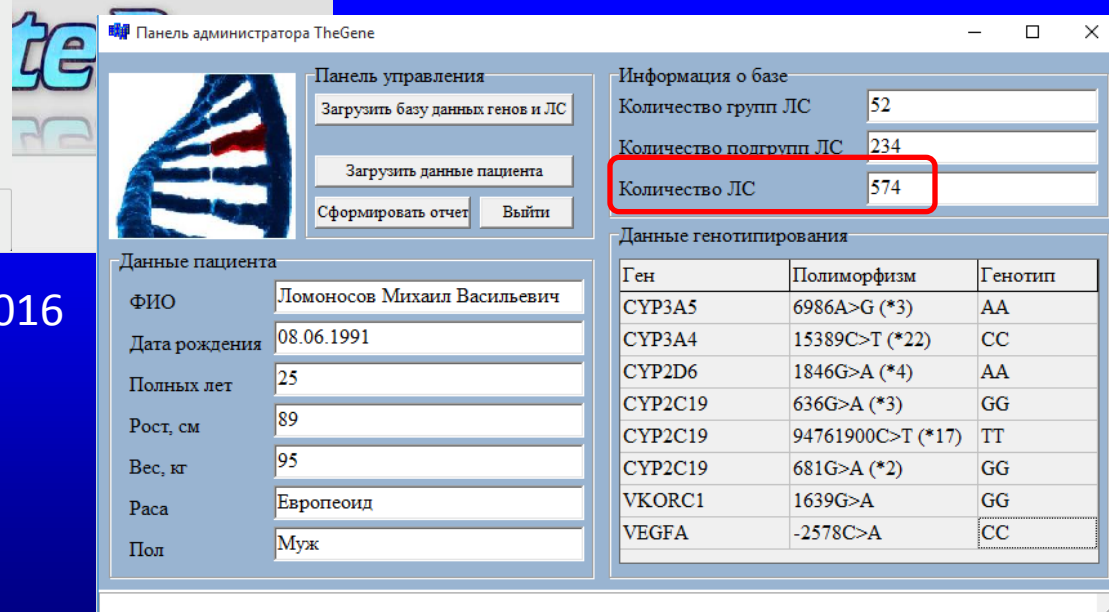
• Оптимизация режима дозирования дабигатрана по результатам тестирования по *rs2244613* может снизить относительный риск развития кровотечений

• Стратегия фармакотерапии с использованием предварительного тестирования по *rs2244613* экономически более выгодная по сравнению со стратегией без тестирования





# Компьютеризированные СППР: клиническая интерпретация результатов ФГ тестирования

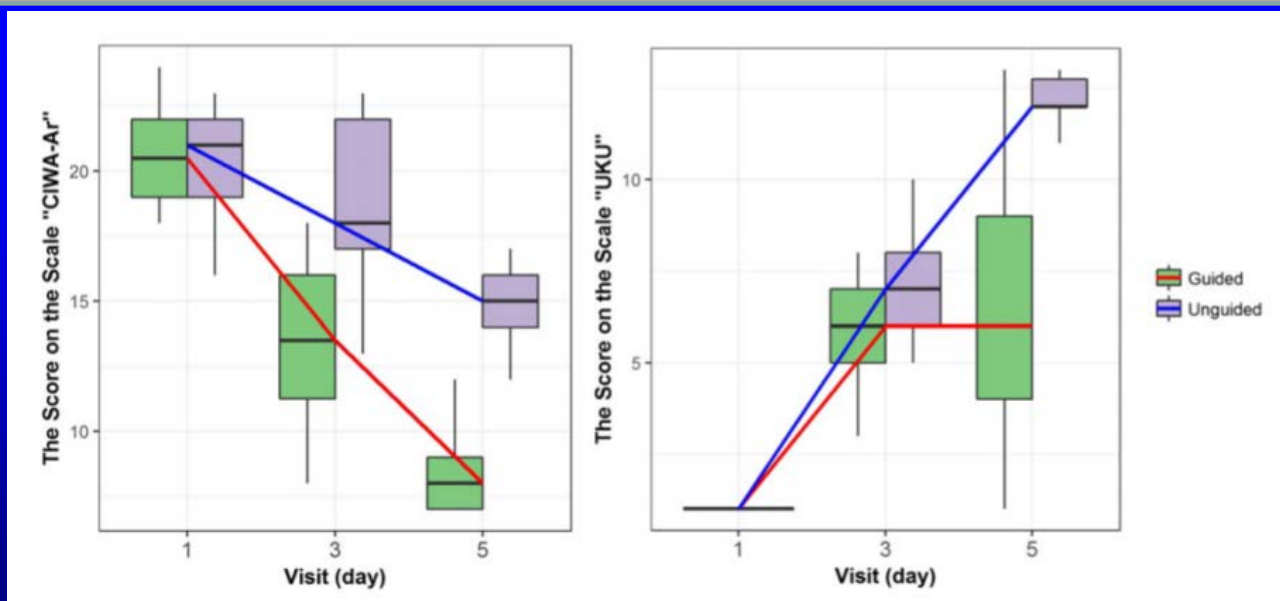


Цветов В.М., Кетова Г.Г., Сычев Д.А., 2016

Застрожин М.С., Сычев Д.А., 2017

## Using a personalized clinical decision support system for bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine dosing in patients with anxiety disorders based on the pharmacogenomic markers

Продemonстрировано влияние имплементации фармакогенетической системы поддержки принятия решений в терапии пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью



# Формирование компетенций

Школа молодых ученых по фармакогенетике: ежемесячные заседания, тьюторство, написание тезисов и статей совместно со студентами (действует с 2014 года) - 60 участников.

Ежегодная Всероссийская Зимняя Школа по фармакогенетике – проводится с 2018 года-отобранных 80 участников.

Цикл повышения квалификации «Клиническая фармакогенетика» – проводится с 2015 года в РМАНПО - обучено более 300 врачей.

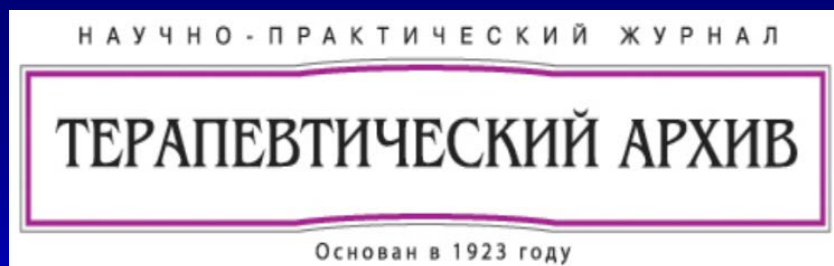
Разработка методологии внедрения технологий персонализированной медицины в клиническую практику – Good Pharmacogenomics Practice



ЭКСПЕРТ  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ  
МЕДИЦИНЫ

АТЛАС  
НОВЫХ  
ПРОФЕССИЙ

# Другие «омиксные» биомаркеры для персонализированной фармакотерапии



**SJR – 0,15 Q4**

# [Micro-RNA as a new biomarker of activity of the cytochrome system P-450: importance for predicting the antiplatelet action of P2Y12 receptor inhibitors]

МикроРНК-короткие некодирующие РНК, регулируют экспрессию генов ADME

Биомаркер

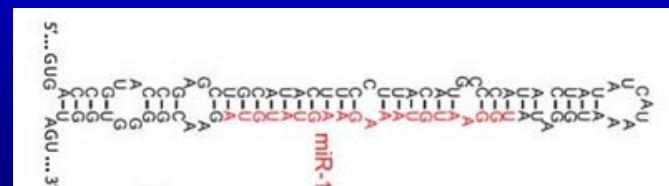
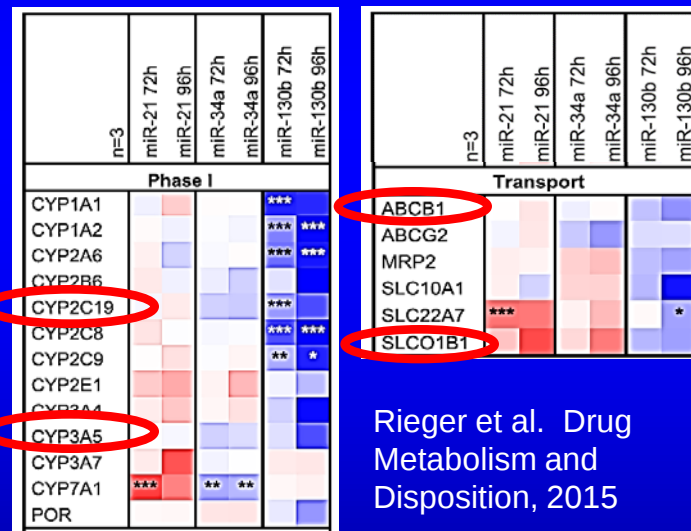
Гены-кандидаты системы ADME

МикроРНК

*CYP2C19*  
*CYP2C9*  
*CYP2D6*  
*CYP3A4/5*  
*ABCB1*  
*SLCO1B1*

Фенотип пациента

Ответ на лекарственный препарат



Рыткин Э.И., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. (в печати)

## The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo

This article was published in the following Dove Press journal:  
Drug Design, Development and Therapy

Dmitrij A Sychev,<sup>1</sup> Ghulam  
Md Ashraf,<sup>2</sup> Andrey A  
Svistunov,<sup>3</sup> Maksim L  
Maksimov,<sup>4</sup> Vadim V Tarasov,<sup>3</sup>  
Vladimir N Chubarev,<sup>3</sup>  
Vitalij A Otdelenov,<sup>1</sup> Natal'ja  
P Denisenko,<sup>1</sup> George E  
Barreto,<sup>5,6</sup> Giumrakch Aliev<sup>7-9</sup>

**Abstract:** Cytochrome (CYP) 450 isoenzymes are the basic enzymes involved in Phase I biotransformation. The most important role in biotransformation belongs to CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2A12. Inhibition and induction of CYP isoenzymes caused by drugs are important and clinically relevant pharmacokinetic mechanisms of drug interaction. Investigation of the activity of CYP isoenzymes by using phenotyping methods (such as the determination of the concentration of specific substrates and metabolites in biological fluids) during drug administration provides the prediction of negative side effects caused by drug interaction. In clinical practice, the process of phenotyping of CYP isoenzymes and some endogenous substrates in the ratio of cortisol to 6 $\beta$ -hydroxycortisol in urine for the evaluation of CYP3A4 activity has been deemed to be a quite promising, safe and minimally invasive method for patients nowadays.

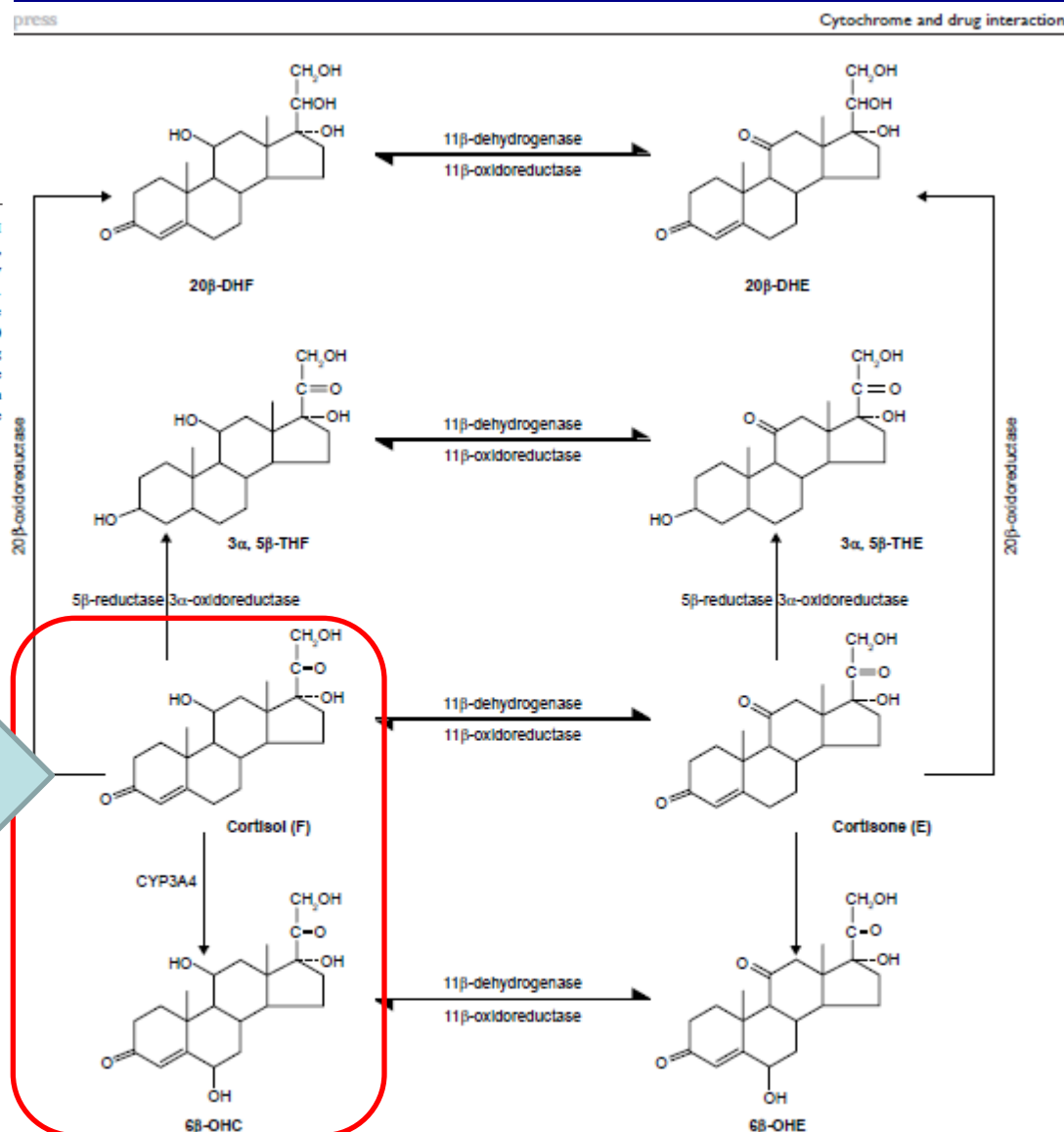
**Keywords:** cytochrome CYP450, drug interaction, drug metabolism, phenotyping

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies, Moscow, Russia; <sup>2</sup>King Fahd Medical Research Center, King Abdulaziz

Оценка активности СУРЗА по отношению коризол / 6-бета-гидрокортизол в моче- чем больше отношением, тем меньше активность СУРЗА

**SJR – 3,153 Q1**

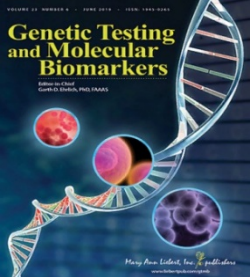
Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, Maksimov ML, Chubarev VN, Otdelenov VA, Denisenko NP, Barreto GE. Drug Des Devel Ther. 2018 May 8;12:1147-1156



### Figure 4 Metabolic conversion of cortisol

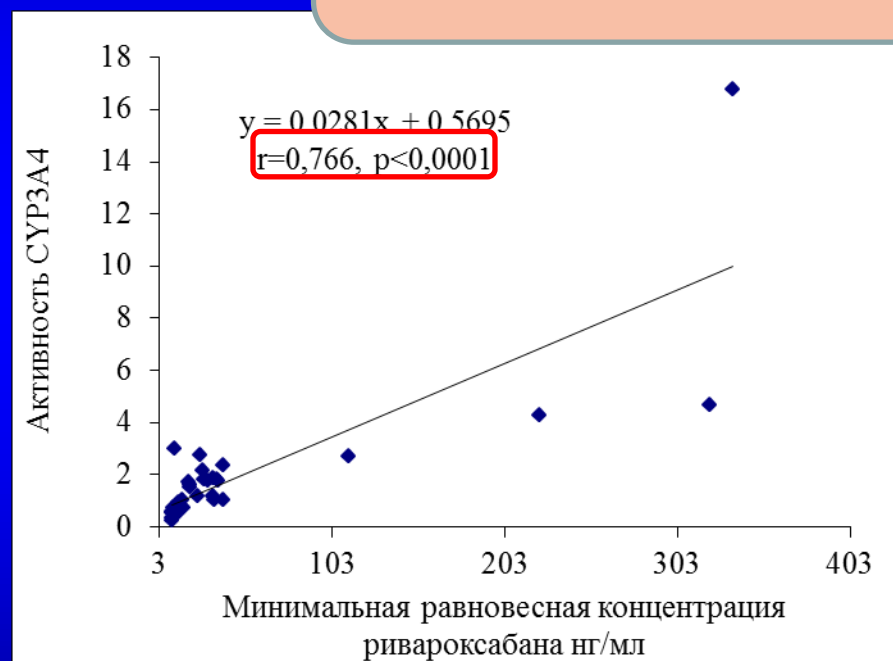
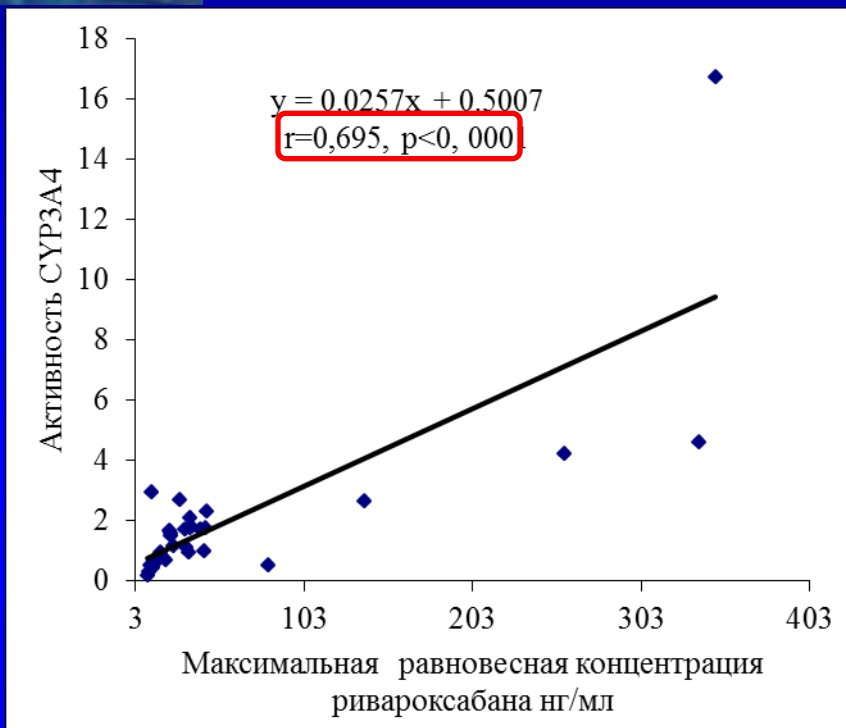
Note: Data from Gray et al.<sup>80</sup>

Abbreviations: DHF, 20 $\beta$ -DHF (20 $\beta$ -dihydrocortisol); DHE, 20 $\beta$ -DHE(20 $\beta$ -dihydrocortisone); THF, 3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -THF (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -tetrahydrocortisol); THE, 3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -THE (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -tetrahydrocortisone); OHC, 6  $\beta$ -OHC(6  $\beta$ -hydrocortisol); OHE, 6  $\beta$ -OHE(6  $\beta$ -hydrocortisone).



# Взаимосвязь уровней равновесных концентраций ривароксабана и активностью СУР3А (кортизол / 6-бета-гидрокортизол в моче)

Пациенты с тромбозом глубоких вен



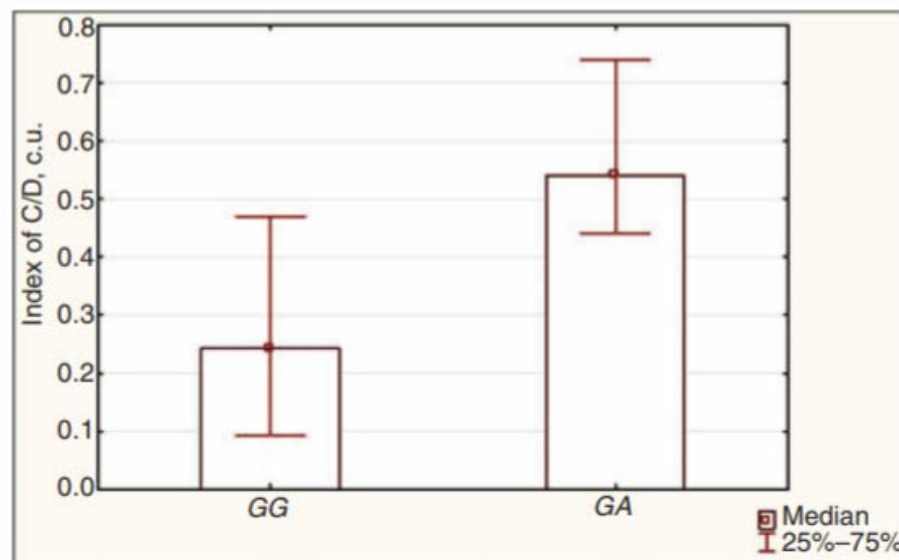
- Не обнаружено взаимосвязи между уровнями равновесных концентраций ривароксабана и динамикой тромбов по данным УЗДГ
- Но с кровотечениями обнаружено

**SJR – 0,44 Q3**

## Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration

Зависимость скорости биотрансформации галоперидола от активности CYP2D6 также была продемонстрирована (с помощью эндогенного субстрата пинолина и его метаболита в моче)

Полиморфизм CYP2D6 может оказывать влияние на эффективность и безопасность галоперидола

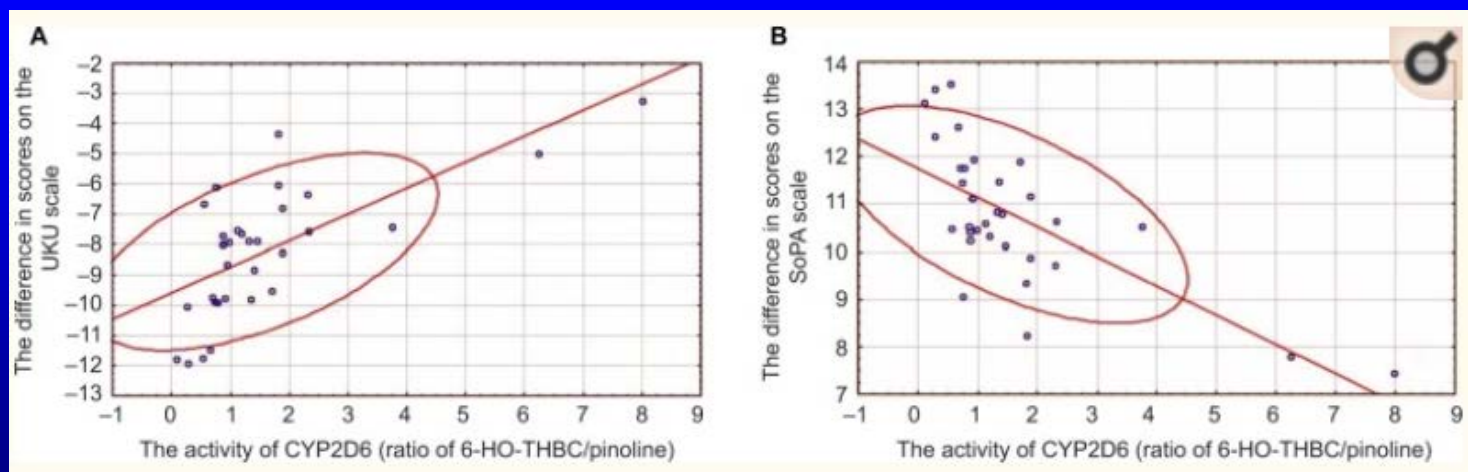


**Figure 1:** Concentration/dose index in patients with GG and GA genotypes on polymorphic marker CYP2D6 (1846G>A).

Sychev DA, Zastrozhin MS, Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Smirnov VV, Grishina EA, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Markov DD, Skryabin VY, Snalina NE, Nosikova PG, Savchenko LM, Bryun EA. Drug Metab Pers Ther. 2017 Sep 26;32(3):129-136.

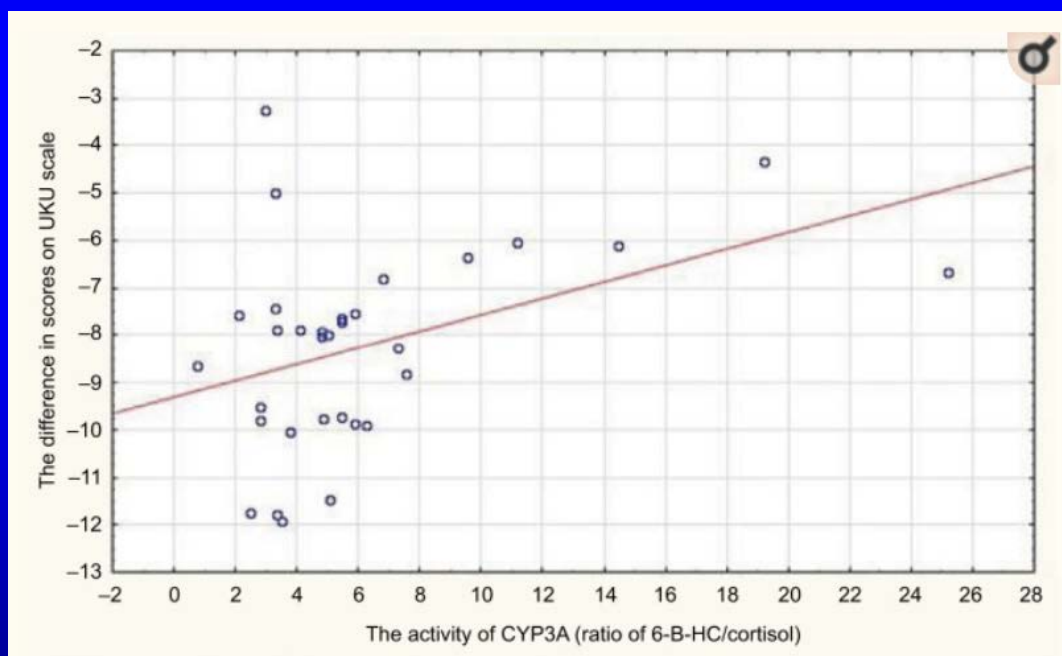
## The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction

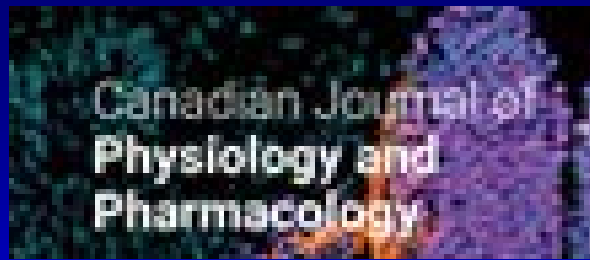
Показано влияние активности CYP2D6 (оцененной с помощью метаболического отношения пинолина и его метаболита в моче) на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов с алкогольной зависимостью



## **CYP3A4 activity and haloperidol effects in alcohol addicts**

Показано  
существование слабой  
корреляции между  
эффективностью и  
безопасностью  
галоперидола у  
активностью CYP3A4

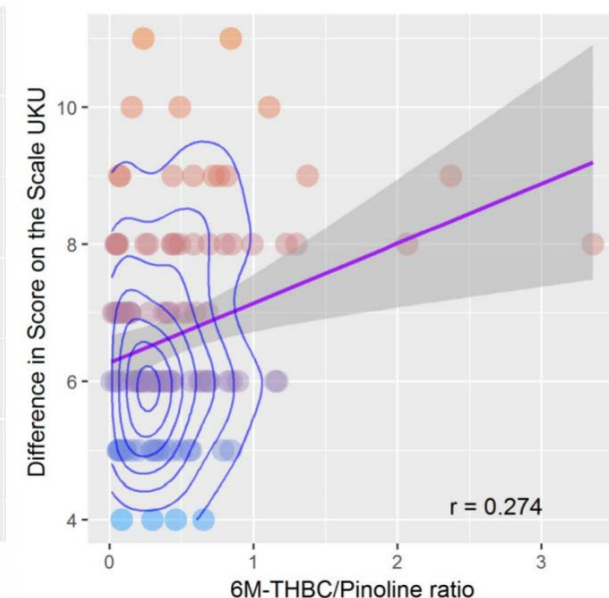
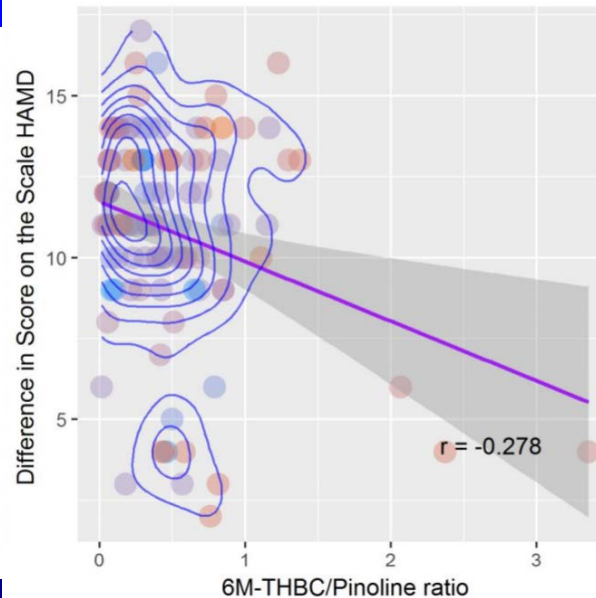
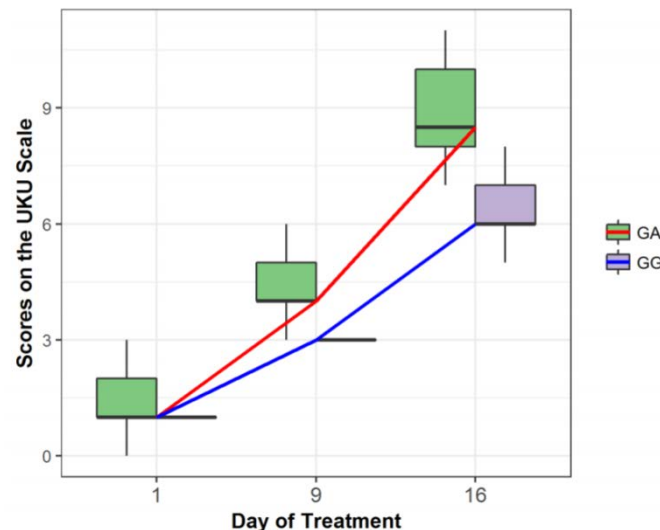




**SJR – 0.65 Q2**

## Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder

Оценено влияние активности CYP2D6, а также полиморфизма кодирующего гена на эффективность и безопасность миртазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью



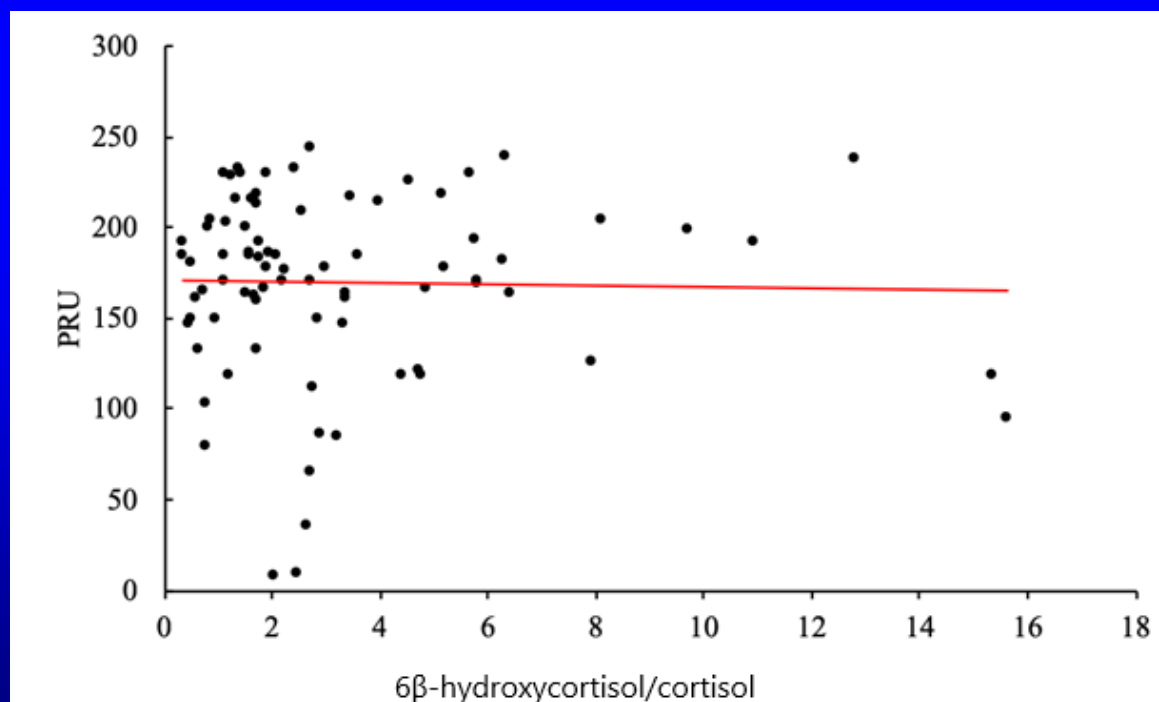


Molecular Biology Reports  
<https://doi.org/10.1007/s110>

**SJR – 0,76 Q2**

## Genotyping and phenotyping CYP3A4\CYP3A5: no association with antiplatelet effect of clopidogrel

Генотипирование и измерение активности системы изоферментов CYP3A4\CYP3A5 не позволяет предсказывать антиагрегантный эффект клопидогрела



## **Do *CYP2C19* and *ABCB1* gene polymorphisms and low *CYP3A4* isoenzyme activity have an impact on stent implantation complications in acute coronary syndrome patients?**

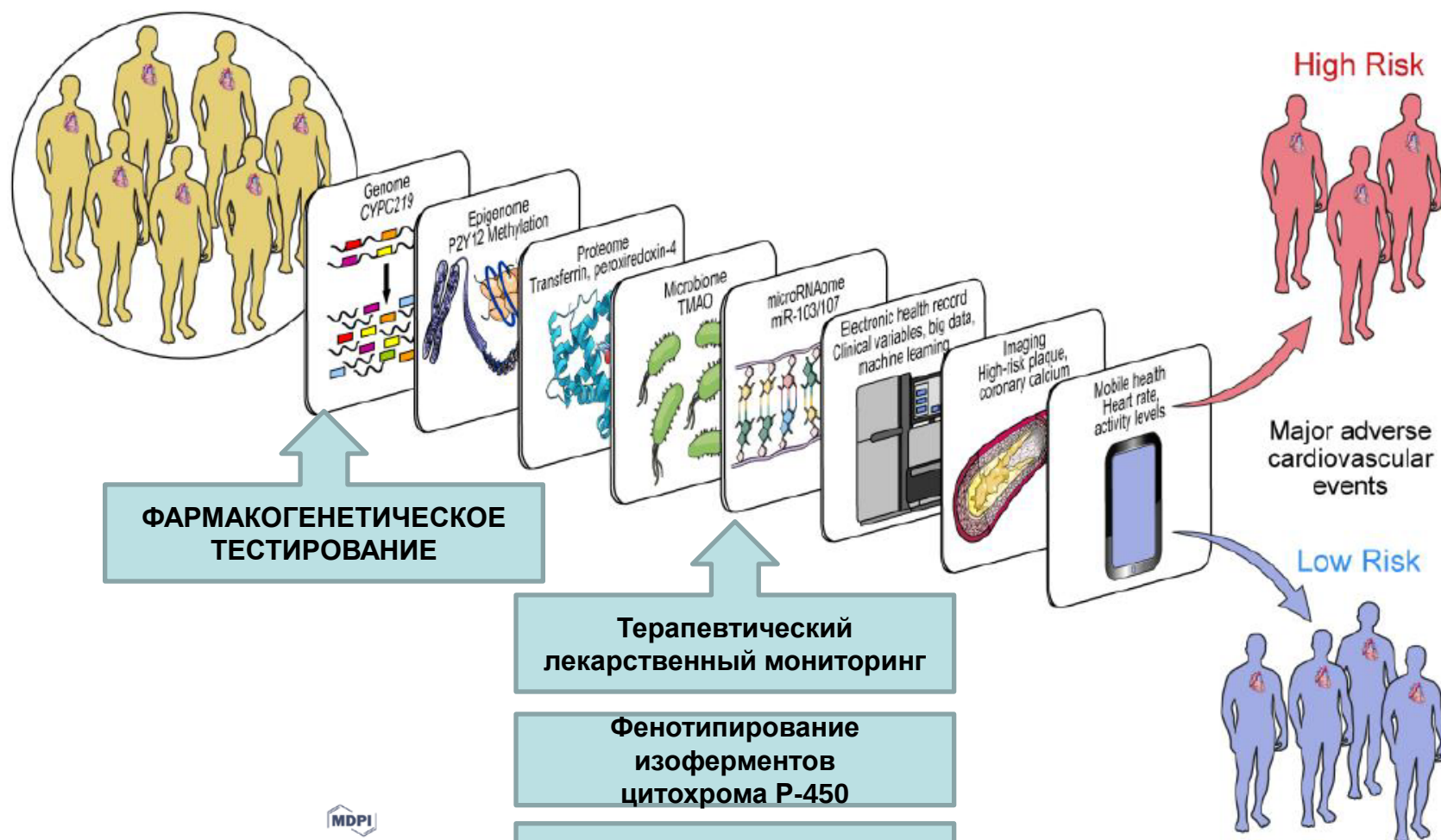
- Носительство полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP2C19* не ассоциировано с риском развития тромбоза стента на фоне терапии клопидогрелом
- Измерение активности системы изоферментов *CYP3A4*\ *CYP3A5* может стать полезным для прогнозирования риска развития тромбоза стента на фоне терапии клопидогрелом

## **CYP3A and CYP2C19 activity in urine in relation to CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients taking omeprazole**

- Установлена связь между генотипом по CYP2C19 и активностью CYP3A, измеренной по метаболическому отношению 6 $\beta$ -гидрокортизол/кортизол в моче, у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки
- В объединенной группе медленных и промежуточных метаболизаторов активность CYP3A была достоверно ниже, чем у нормальных, а также быстрых метаболизаторов по CYP2C19

| Группы            | Метаболическое отношение в моче |
|-------------------|---------------------------------|
| HM vs BM          | p=0,790                         |
| HM vs PM+MM       | p=0,006                         |
| BM vs PM+MM       | p=0,018                         |
| HM vs BM vs PM+MM | p=0,014                         |

# Переход от персонализированной фармакотерапии к прецизионной



# **Результативность научной деятельности**

# Научная коллаборация НИИ и выполняемые проекты

**НИИ молекулярной и  
персонализированной  
медицины РМАНПО**

15 кафедр РМАНПО,  
20 аспирантов,  
5 докторантов

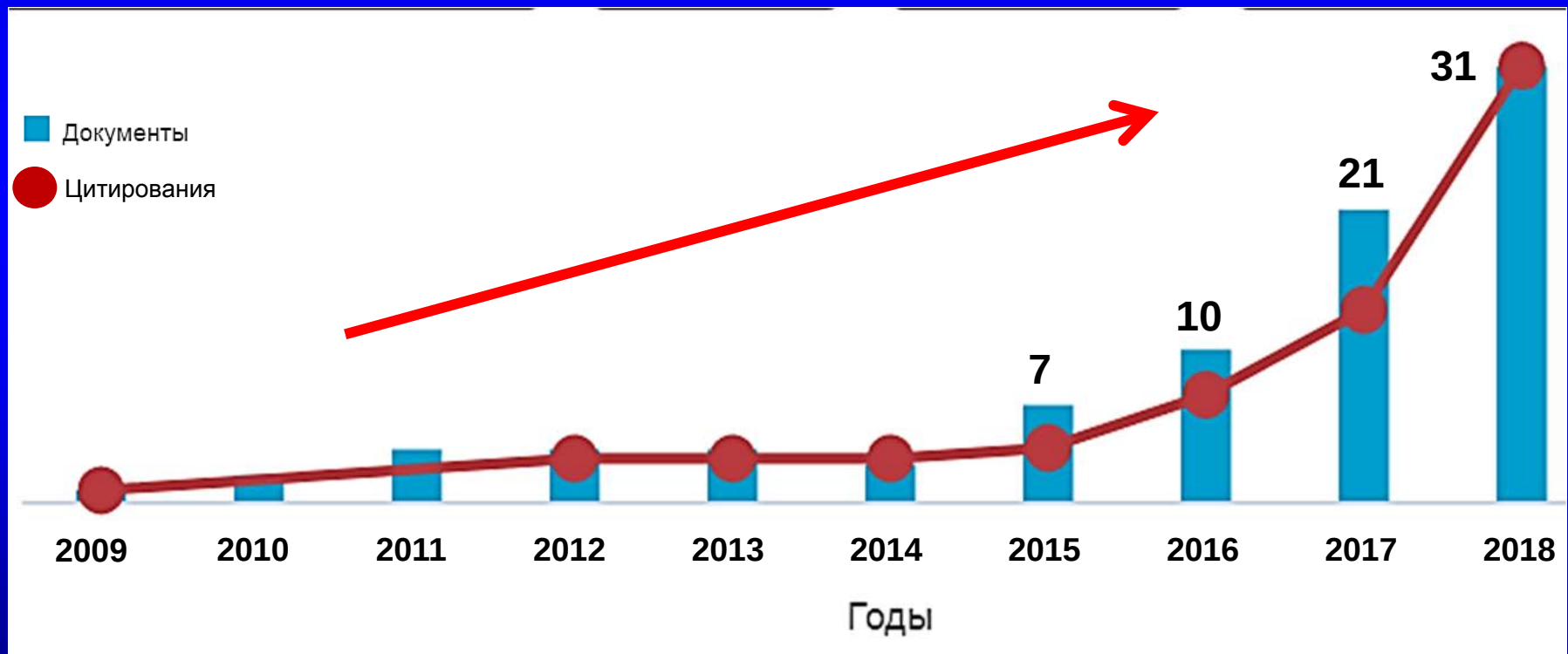
18 научных,  
образовательных  
организаций и  
биомедицинских  
холдингов

Государственное  
задание Минздрава  
России (4)

Гранты РФ (4), РФФИ  
(2), Президента РФ (2),  
региональные (2)

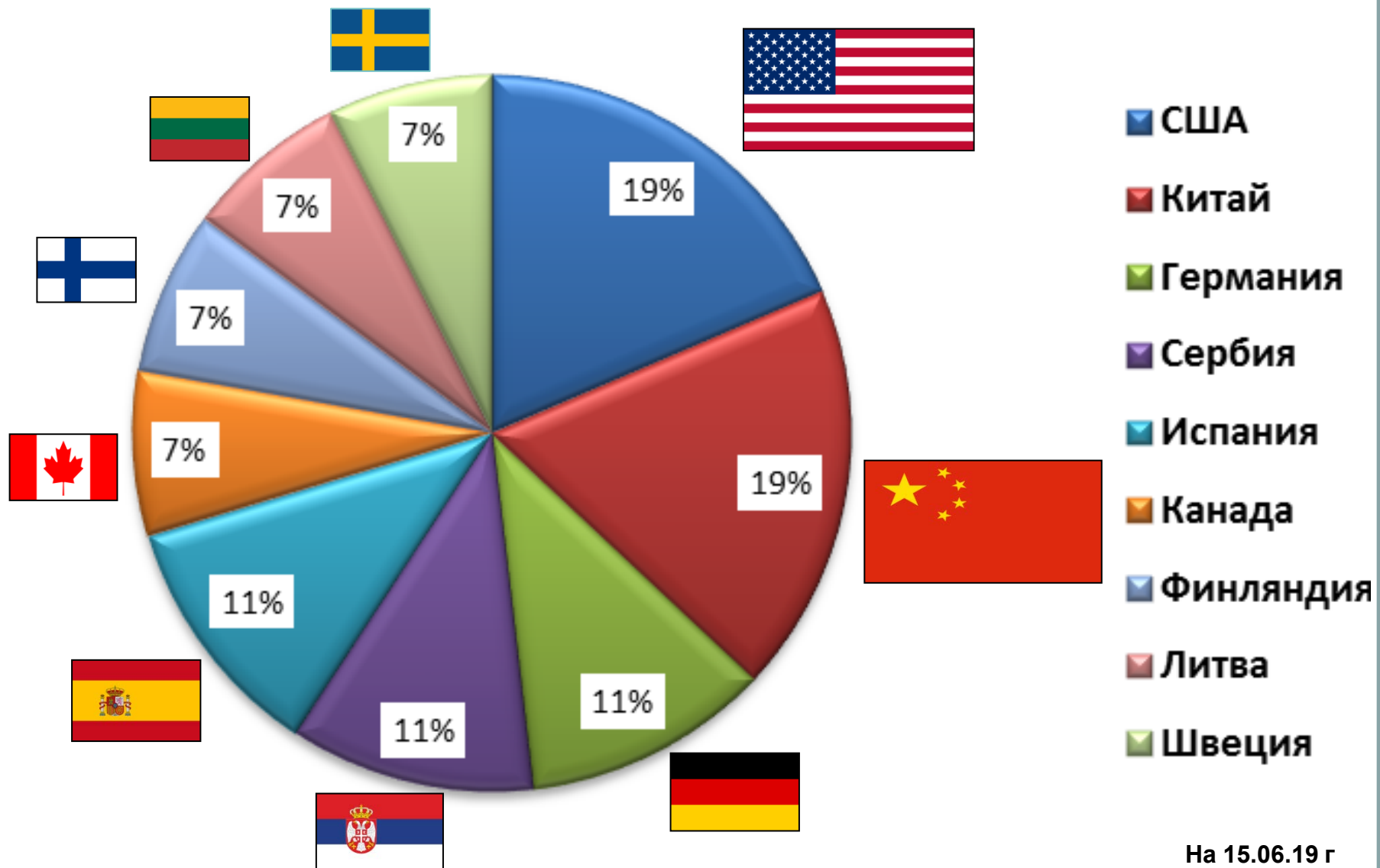
НИР (3), разработка и  
валидация новых  
биомаркеров (2)

# Публикационная активность по данным Scopus\*:



\* Поиск по ID руководителя научной группы Sychev D.A.

# Структура цитирований исследований коллектива за рубежом по данным Scopus:



На 15.06.19 г

# Результаты интеллектуальной деятельности

## Получено

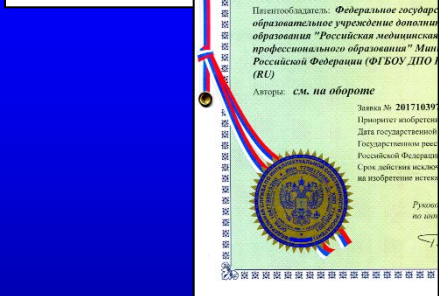
2 патента на изобретения

1 свидетельство о государственной регистрации базы данных

1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

## Одобрено

5 патентов на изобретение – способы персонализации терапии антипсихотиками на основе результатов фармакогенетического тестирования



# Благодарности учителям



Академик РАН  
В.Г. Кукес



Академик РАН  
В.И. Петров



Академик РАН  
Л.К. Мошетова

Кафедре клинической фармакологии и терапии РМАНПО,  
другим кафедрам РМАНПО, принимающим участие в НИР,  
НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО

# Команда

Герасименко М.Ю., д.м.н., проф.  
Гришина Е.А., к.б.н., доц.  
Мирзаев К.Б., к.м.н.  
Застрожин М.С., к.м.н.  
Рыжикова К.А.  
Шуев Г.Н.

Денисенко Н.П., к.м.н.  
Иващенко Д.В., к.м.н.  
Шевченко Р.В., к.б.н.  
Созаева Ж.А.  
Рыткин Э.И.  
Чернов А.В.

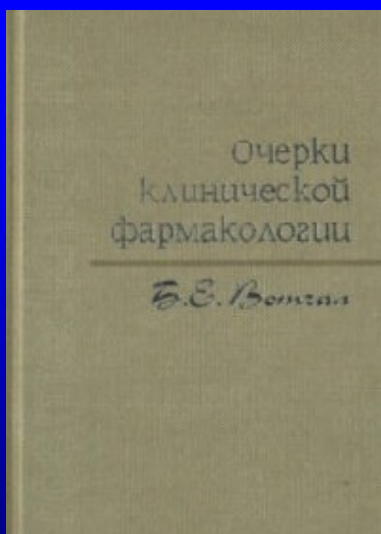
Крюков А.В., к.м.н.  
Бочков П.О., к.б.н.  
Пименова Ю.А.  
Абдуллаев Ш.П.  
Федоринов Д.О.





«Клиническая фармакология  
выявляет индивидуальные  
различия в действии  
лекарств в зависимости от  
состояния больного и деталей  
патогенеза заболевания.

Это создает основания для  
борьбы с самым большим  
недостатком фармакотерапии  
— шаблоном»



*Б.Е. Вотчал, 1962 г.*

Сычев Дмитрий Алексеевич  
Dmitry.alex.sychev@gmail.com



<https://rmapo.ru>

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ И ТЕРПЕНИЕ!**