

52. Teggatz E. G., Zhang G., Zhang A. Y., Yi F., Li N., Zou A. P., Li P. L. Role of cyclic ADP-ribose in Ca<sup>2+</sup>-induced Ca release and vasoconstriction in small renal arteries // *Microvasc. Res.* – 2005. – Vol. 70, № 1-2. – P. 65-75.

53. Titova E., Ostrowski R. P., Kevil C. G., Tong W., Rojas H., Sowers L. C., Zhang J. H., Tang J. Reduced brain injury in CD18-deficient mice after experimental intracerebral hemorrhage // *J. Neurosci. Res.* – 2008. – Vol. 86, №14. – P. 3240-3245.

54. Wagner C., Hansch G. M., Stegmaier S., Deneffle B., Hug F., Schoels M. The complement receptor 3, CR3 (CD11b/CD18), on T lymphocytes: activation-dependent up-regulation and regulatory function // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 10. – P. 236-242.

55. Wei W., Graeff R., Yue J. Roles and mechanisms of the CD38/cyclic adenosine diphosphate ribose/Ca(2+) signaling pathway // *World J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 58-67.

56. Whitton P. S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 150, № 8. – P. 963-976.

57. Ying W. Roles of NAD(+), PARP-1, and sirtuins in cell death, ischemic brain injury, and synchrotron radiation X-ray-induced tissue injury // *Scientifica (Cairo)*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-11.

58. Zhang L., Zhang Z. G., Zhang R. L., Lu M., Krams M., Chopp M. Effects of a selective CD11b/CD18 antagonist and recombinant human tissue plasminogen activator treatment alone and in combination in a rat embolic model of stroke // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 7. – P. 1790-1795.

59. Zhang W., Dallas S., Zhang D., Guo J.P., Pang H., Wilson B., Miller D. S., Chen B., Zhang W., McGeer P. L., Hong J. S., Zhang J. Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein // *Glia*. – 2007. – Vol. 55, № 11. – P. 1178-1188.

60. Zocchi E., Usai C., Guida L., Franco L., Bruzzone S., Passalacqua M., De Flora A. Ligand-induced internalization of CD38 results in intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization: role of NAD<sup>+</sup> transport across cell membranes // *FASEBJ*. – 1999. – Vol. 13. – P. 273-283.

## Сведения об авторах

Малиновская Наталья Александровна – доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: reg.kgmu@gmail.com.

Прокопенко Семен Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru.

Комлева Юлия Константиновна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru.

Панина Юлия Анатольевна – аспирант кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yulia.panina@list.ru.

Пожиленкова Елена Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, исполнительный директор НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: pozhilenkova@yandex.ru.

Рябконов Роман Владимирович – студент 6 курса, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 22807693; e-mail: r-ryabokon@mail.ru.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

© КОТЛОВСКИЙ М. Ю., ПОКРОВСКИЙ А. А., КОТЛОВСКАЯ О. С., ОСЕДКО А. В., ОСЕДКО О. Я., ТИТОВАН. М., ТИТОВ В. Н., КОТЛОВСКИЙ Ю. В., ТРИФОНОВА О. Ю., ДЫГАЙ А. М.

УДК 575.224.22; 615.272.4.

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ТРАНСПОРТЕРА OATP1B1 НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СТАТИНОВ

М. Ю. Котловский<sup>1</sup>, А. А. Покровский<sup>1,2</sup>, О. С. Котловская<sup>1</sup>, А. В. Оседко<sup>1</sup>, О. Я. Оседко<sup>1</sup>, Н. М. Титова<sup>2</sup>, В. Н. Титов<sup>3</sup>, Ю. В. Котловский<sup>1</sup>, О. Ю. Трифонова<sup>4</sup>, А. М. Дыгай<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. – д. м. н., проф. Ю. В. Котловский; <sup>2</sup>ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет Министерства образования и науки РФ, ректор – акад. РАН Е. А. Ваганов; <sup>3</sup>ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, генеральный директор – акад. РАМН Е. И. Чазов; <sup>4</sup>ФГБУ НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга, директор – акад. РАМН А. М. Дыгай.

**Резюме.** Важность мембранных транспортеров для фармакокинетики получает все большее признание за последнее десятилетие. Генетические полиморфизмы транспортеров лекарственных средств связаны с межличностными различиями в распределении, эффективности и токсичности фармпрепаратов. В этом научном обзоре рассматриваются современные знания об экспрессии, функционировании белка OATP1B1 и о влиянии полиморфизмов гена OATP1B1 на эффективность и безопасность статинов.

**Ключевые слова:** OATP1B1, полиморфизм, фармакогенетика, статин.

## INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF OATP1B1 TRANSPORTER TO THE PHARMACOKINETICS AND THERAPEUTIC EFFECTS OF STATINS

M. Y. Kotlovskiy<sup>1</sup>, A. A. Pokrovskiy<sup>1,2</sup>, O. S. Kotlovskaya<sup>1</sup>, A. V. Osedko<sup>1</sup>, O. Y. Osedko<sup>1</sup>, N. M. Titova<sup>2</sup>, V. N. Titov<sup>3</sup>,  
Y. V. Kotlovskiy<sup>2</sup>, O. Y. Trifonova<sup>4</sup>, A. M. Dygai<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of Ministry of health of the Russian Federation  
Central science-research laboratory; <sup>2</sup>Siberian Federal University of Ministry of education and science of the Russian  
Federation; <sup>3</sup>Russian Cardiology Research and Production Complex of Ministry of health of the Russian Federation;  
<sup>4</sup>State Establishment Scientific – Research Institute of Pharmacology named after E.D.Goldberg  
Siberian department of Russian academy of medical sciences

**Abstract.** *The importance of membrane transporters for pharmacokinetics is increasingly recognized during last ten years. Genetic polymorphisms of transporters of drugs are related to interpersonal differences in the distribution, efficacy and toxicity of pharmaceuticals. In this scientific review are discussed the current knowledge about expression, functioning of protein OATP1B1 and about gene polymorphisms OATP1B1 influence on the efficacy and safety of statins.*

**Key words:** *OATP1B1, polymorphism, pharmacogenetics, statin.*

Хорошо известно, что кинетика и терапевтический эффект лекарственных препаратов индивидуальны, зависят от образа жизни, возраста, пола, этнической принадлежности, состояния здоровья, питания, взаимодействий применяемых лекарств и индивидуальных особенностей метаболизма. По некоторым оценкам, от 50 до 90% неблагоприятных фармакологических эффектов определяется генетическими особенностями индивидов [39]. Для оптимизации фармакотерапии приобретает первостепенное значение изучение индивидуальных генетических различий, лежащих в основе вариабельности ответа организма на тот или иной препарат. Выявление полиморфных маркеров, ассоциированных с изменением реакции организма на лекарственные средства, разработка методов генотипирования больных и внедрение персонализированного подхода в практическую медицину лежат в основе фармакогеномики, занимающейся индивидуализацией фармакотерапии. До настоящего времени индивидуализация фармакотерапии, главным образом, связывалась с ингибированием или индукцией ферментов, метаболизирующих лекарственные средства семейством цитохромов P450, из которых CYP3A4 — главный изофермент, участвующий в метаболизме статинов. Снижение активности этого фермента может происходить вследствие его недостаточной экспрессии или ингибирования другими лекарственными препаратами, что может увеличить биодоступность статинов, а, следовательно, и риск миотоксичности [8]. Клинически различаются два основных фенотипа цитохромов — быстрые и медленные метаболизаторы. У медленных метаболизаторов генотип гомозиготен по рецессивному аллелю, то есть несет два аллеля, определяющих снижение экспрессии и/или активности фермента. С точки зрения вариабельности генетической последовательности, CYP3A4 имеет довольно низкие частоты полиморфизмов и, соответственно, медленные метаболизаторы встречаются в популяции довольно редко. Поэтому индивидуальная фармакотерапия будет, главным образом, определяться не генетическими особенностями, а типом лекарственных средств, принимаемых пациентом и эндогенными низкомолекулярными соединениями, окисляющимися на данной изоформе цитохрома P450. В отличие от CYP3A4, ген белка-транспортера OATP1B1 имеет очень высокий процент полиморфных локусов, обуславливая большую вариабельность скоростей поставки статинов в клетки, играя

тем самым решающее значение в статин-индуцируемых побочных эффектах. Являясь специализированным белком, охватывающим липидный бислой, участвуя в транслокации химических веществ через мембрану, белок-транспортер OATP1B1 извлекает лекарственные соединения из воротной вены и поставляет их в гепатоциты. Транспортер OATP1B1, ранее известный как OATP2, OATP-C, и LST-1, в основном экспрессируется на синусоидальной мембране гепатоцитов человека [1, 16, 23]. По своей структуре это гликопротеин, состоящий из 691 аминокислотного остатка, с 12 пронизывающими мембрану доменами и большой пятой экстрацеллюлярной петлей [3, 14]. Из более чем 400 мембранных транспортеров, представляющих два основных суперсемейства — транспортеры растворенных веществ (Solute carriers, SLC) и ATP-связывающие белки — транслокаторы (ATP-binding cassette, ABC), описанных в геноме человека (рис. 1), лишь первое суперсемейство имеет отношение к вторично активному транспорту статинов в клетки печени [11].

Транспортеры семейства ABC принимают участие уже в выведении продуктов метаболизма из гепатоцитов. Например, белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1, известный также как P-гликопротеин), играет важную роль в оттоке метаболитов в желчь (рис. 2), в которой могут выделяться и метаболиты статинов из клеток печени [27].

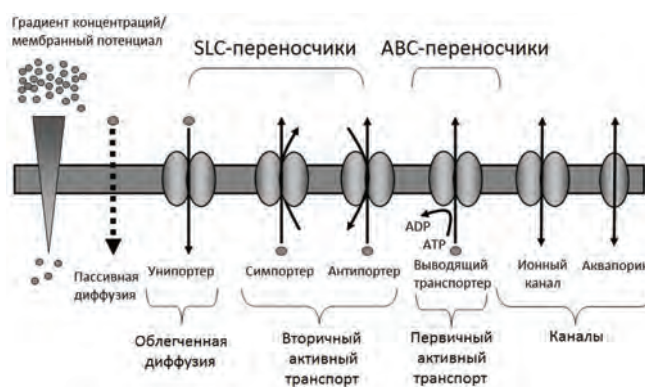


Рис. 1. Классификация SLC-переносчиков (Solute carriers, SLCs), ATP-связывающих белков-транслокаторов (ATP-binding cassette, ABC) и ионных каналов в плазматической мембране [43].

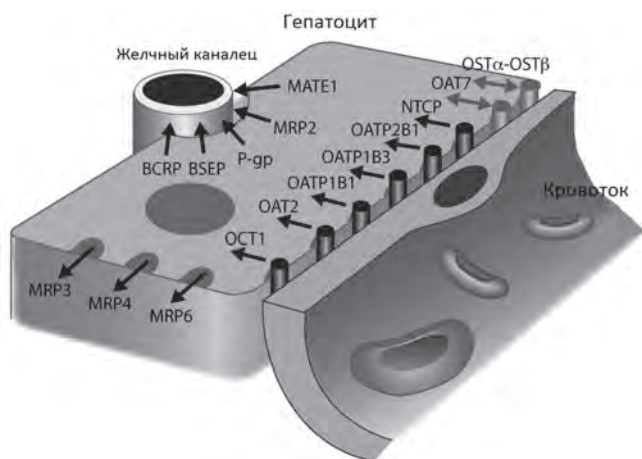


Рис. 2. Транспортеры эндогенных веществ и ксенобиотиков, экспрессирующиеся на синусоидальной и каналикулярной мембране гепатоцитов человека. BCRP, белок устойчивости к раку молочной железы; BSEP, транспортер желчных солей; P-gp, P-гликопротеин; MRP, белок ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью; MATE – белок множественной лекарственной и токсинной экстрюзии; NTCP, Na<sup>+</sup> таурохолат котранспортирующий полупептид; OAT, транспортер органических анионов; OATP, полупептиды, транспортирующие органические анионы; OAT1, транспортер органических катионов; OSTα- OSTβ, транспортер органических гетеромеров [34].

Функциональные замены, которые приводят к изменениям экспрессии генов, происходят во всех областях генома. Однуклеотидные полиморфизмы (SNPs – single nucleotide polymorphisms) в кодирующей области гена могут быть синонимичными, это означает, что их наличие не приводит к замене закодированной аминокислоты в белке. Результатом же не синонимичного полиморфизма является замена одной аминокислоты на другую. Хотя оба типа SNPs могут оказывать влияние на деятельность транспортера, наличие не синонимичной замены с большей вероятностью будет иметь функциональные последствия. Не синонимичный SNP может привести к неправильному фолдингу белка, сдвигу его полярности или некорректному фосфорилированию. SNPs не кодирующей области гена менее предсказуемы и включают в себя варианты замены в интронах, промоторе и 3'-нетранслируемой области. Они могут влиять на сплайсинг или регуляцию гена транспортера. SNP в области промотора может изменить сайты связывания транскрипционных факторов, что приведет к изменению экспрессии транспортера [12, 38].

**Роль полиморфизмов транспортеров в фармакокинетики и терапевтическом эффекте статинов**

Фармакокинетика статинов включает их поглощение, окисление, распределение и выведение из клеток печени и далее из организма. Эти процессы определяют циркуляцию, клеточный и плазменный уровень статинов, их физиологическую и фармакологическую активность. Наличие SNP, приводящего к замене одной аминокислоты

на другую в белке-транспортере, и само состояние мембраны клетки может изменить экспрессию транспортера и кинетику статинов. В настоящее время существует два подхода к изучению влияния транспортеров на кинетику статинов. Первый – выявление их влияния *in vitro*. При этом могут использоваться различные клеточные линии в исследованиях экспрессии путем трансфекции кДНК транспортера, после которой клеточное поглощение лекарственного средства сравнивается с не трансфекционными клетками. Некоторые системы экспрессии используют двойную трансфекцию, при помощи которой функционирование поглощающих и выводящих транспортеров может быть изучено одновременно [46]. Функционирование единичного транспортера также может быть изучено *in vitro* при помощи селективных ингибиторов, если таковые существуют [9]. Пассивная диффузия вещества и дополнительные транспортеры, существующие в клеточных линиях, могут осложнить интерпретацию данных. При дальнейшей характеристике функций транспортера могут быть полезны исследования на животных, однако существуют видоспецифичные различия и поэтому экстраполяция данных на человека может быть сомнительной [26]. Большое количество не синонимичных и синонимичных полиморфизмов было обнаружено в процессе исследований, некоторые из них оказывают влияние на транспортную функцию *in vitro* и *in vivo*. Большинство SNPs, связанных с изменением транспортной функции белка, охватывает трансмембранные области или 5-ю внеклеточную петлю OATP1B1. Эффекты некоторых *SLCO1B1* полиморфизмов на транспортную функцию предположительно являются субстратзависимыми [20, 24, 47]. Одним из самых характерных полиморфизмов *SLCO1B1* является *c.521T>C*, который приводит к замене аланина на валин в 174 положении аминокислотной последовательности (Val174Ala) белка. Другой распространенный SNP – *c.388A>G*, его наличие приводит к замене аминокислоты в положении 130 (Asn130Asp). Полиморфизмы *c.388A>G* и *c.521T>C* находятся в неустойчивой связи друг с другом и существуют вместе в различных *SLCO1B1*-гаплотипах. Гаплотипы *c.388A-521T* известны как \*1A, *c.388G-521T* как \*1B, *c.388A-521C* как \*5 и *c.388G-521C* как \*15 (рис. 3).

Одни из первых *in vitro* исследований показали, что \*5 и \*15 гаплотипы были связаны с заметным снижением поглощения статинов. К ним относятся: аторвастатин, церивастатин, правастатин [20, 22, 47]. Дальнейшие исследования аллеля *c.521C* человека выявили связанное с ним увеличение концентрации в плазме правастатина и кислотной формы симвастатина при приеме 40 мг препарата группой волонтеров [25, 30, 36, 37, 41]. В исследовании аторвастатина и розувастатина участники принимали по 20 и 10 мг соответственно. Результаты исследования неожиданно показали, что *SLCO1B1* генотип имеет больший эффект на аторвастатин, чем на более гидрофильный розувастатин [40]. Полиморфизм *c.521T>C* также оказывает заметное влияние на фармакокинетику питавастатина. В серии исследований была показана линейная зависимость в широком диапазоне доз (от 1-8 мг) [5, 7, 18]. Степень фармакокинетического взаимодействия между аторвастатином и рифампицином также зависит от *SLCO1B1* генотипа [15]. Во множестве исследований *c.521C* генотип

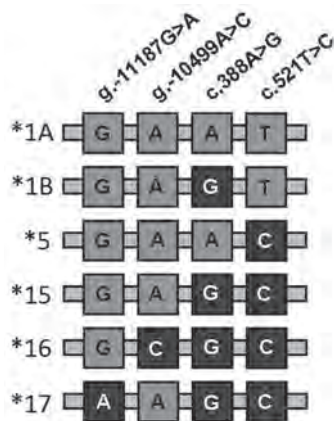


Рис. 3. Схематическое изображение функционально отличных *SLCO1B1* гаплотипов [45].



упоминается как вариант с низкой активностью, так как он связан со сниженным поглощением большого количества субстратов OATP1B1 *in vitro* и заметным увеличением плазменных концентраций, с уменьшением орального клиренса *in vivo* по сравнению с \*1A гаплотипом.

В серии фармакокинетических исследований было изучено влияние с.521T>C полиморфизма на эффект флувастатина, правастатина, симвастатина, аторвастатина и розувастатина у одних и тех же 32 здоровых лиц молодого возраста, что позволило прямо сравнить статины между собой [35, 40, 41]. Стоит отметить, что наибольший эффект был замечен у гидроксикислоты симвастатина, которая является его активной формой (в 3,2 раза увеличилась средняя область под плазменной кривой зависимости времени-концентрации (AUC) у гомозиготных носителей с.521C.) *SLCO1B1* генотип оказал заметное влияние и на аторвастатин, несколько меньший эффект на правастатин и розувастатин, но не имел существенного влияния на флувастатин. Эти различия между статинами могут быть частично объяснены вкладом других поглощающих транспортеров печени, а также различными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами статинов. Основываясь на этих выводах и на зависимости токсического эффекта статинов от концентрации в скелетных мышцах, весьма вероятно, что низкая активность \*5 и \*15 *SLCO1B1*-гаплотипов связана с повышенным риском статин-индуцированной миопатии [29, 41].

Наиболее убедительные данные клинического значения полиморфизмов *SLCO1B1* получены из недавнего исследования всего генома. Авторы скринировали около 300 тысяч генетических вариантов во всем геноме у 85 пациентов с миопатией на фоне приема 80 мг симвастатина и 90 пациентов группы контроля, у которых не развилось данное осложнение на фоне приема соответствующего препарата. Исследователям удалось достоверно определить, что генотип, содержащий аллель с.521T>C, увеличивает риск развития миопатии у пациентов в 4,5 раза. Более чем 60 % случаев миопатии возникли из-за носительства с.521C аллельного варианта гена. Большой риск развития миопатии наблюдался у лиц пожилого возраста и женского пола. Кроме того, с.521C аллель был связан со сниженным эффектом симвастатина на холестерин, а с.388G аллель — с несколько увеличенным эффектом [44]. Недавние исследования показали, что даже при низких дозах статинов (аторвастатин, симвастатин, правастатин) полиморфизм с.521T>C опосредует возникновение побочных эффектов [49], а статин-индуцированная миопатия, связанная с с.521T>C аллельным вариантом, намного чаще возникает на фоне приема симвастатина [2].

Воздействие с.388A>G полиморфизма и гаплотипа \*1B на деятельность OATP1B1 является спорным. Например, фармакокинетика розувастатина не была затронута гаплотипом *SLCO1B1* \*1B [4, 25], в отличие от питавастатина, уровень которого в плазме увеличился на 47% при приеме здоровыми добровольцами 2 мг/сут. Совместное применение питавастатина и грейпфрутового сока привело к небольшому, но значительному увеличению концентрации в плазме еще на 14% [17]. В другом исследовании \*1B гаплотип был связан с повышением активности OATP1B1 *in vivo*: плазменные концентрации правастатина примерно на 30-40% ниже у носителей гаплотипа \*1B, чем у лиц с \*1A/\*1A генотипом [28, 30]. Возможно, противоречивые результаты можно частично объяснить субстратспецифичным эффектом полиморфизма или

использованием различных систем экспрессии, различных экспериментальных условий. Более того, по крайней мере, у европеоидов, гаплотипы, включающие с.388A>G и с.521T>C, могут быть подразделены *g*-11187G>A и *g*-10499A>C полиморфизмами, расположенными в промоторной области, на два других, особых и функционально значимых гаплотипа: \*16 и \*17 (рис. 4) [36]. В недавнем исследовании было показано, что полиморфизм *g*-11187A>G, а также \*17 *SLCO1B1*-гаплотип (с.11187A-388G-521C) значительно увеличивают  $C_{max}$  и AUC питавастатина [50]. Предполагают, что аллельный вариант *g*-11187A>G связан со снижением активности белка-транспортера OATP1B1 *in vivo* [36].

В недавнем исследовании при участии 420 пациентов с гиперхолестеролемией с.463C>A полиморфизм был связан с повышенной гиполипидемической эффективностью флувастатина. При приеме 80 мг препарата пациенты, гомозиготные по с.463C генотипу ( $n = 294$ ), показали значительно меньшее снижение холестерина липопротеинов низкой плотности и более высокий его уровень после лечения (-31,5%, 138 мг/дл) относительно гетерозиготных носителей генотипа C/A (-36,2%, 126 мг/дл;  $n = 111$ ), а также гомозиготных носителей генотипа A/A (-41%, 115 мг/дл,  $n = 15$ ). [6]. Тем не менее, в довольно раннем исследовании этот вариант не оказывал влияния на транспортную активность OATP1B1 *in vitro* [47]. Возможно, влияние данного полиморфизма на активность транспортера может быть связано с сильным неравновесным сцеплением между с.463C>A и с.388A>G (т.е. \*1B гаплотипом) и требует подтверждения в дальнейших исследованиях [42].

Другие, менее изученные функциональные аллельные варианты гена *SLCO1B1*, были также идентифицированы. Полиморфизмы с.217T>C (Phe73Leu), с.245T>C (Val82Ala), с.467A>G (Glu156Gly), с.1058T>C (Ile353Thr), с.1294A>G (Asn432Asp), с.1463G>C (Gly488Ala), с.1964A>G (Asp655Gly) и с.2000A>G (Glu667Gly) были связаны со сниженной транспортной функцией белка OATP1B1 *in vitro*. Тем не менее, их клиническое значение является либо незначительным, либо неустановленным, отчасти из-за того, что большинство из них имеют низкие частоты аллелей [33, 42]. Влияние различных полиморфизмов на действие статинов представлено в табл. 1.

Статины, как правило, хорошо переносятся, но в редких случаях могут вызывать миопатию, которая довольно часто возникает на фоне высокой концентрации препарата [32]. Степень выраженности статин-индуцируемой миопатии может варьироваться от бессимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы, легкой и относительно частой миалгии до редкого и опасного для жизни рабдомиолиза. Жалобы на миалгию предъявляют приблизительно 5-10% пациентов. Частота возникновения рабдомиолиза колеблется от 0,001 до 0,005% в год [13]. Исследования по фармакогенетике *SLCO1B1* и OATP1B1-опосредованным лекарственным взаимодействиям показали, что нарушение деятельности белка-транспортера приводит к снижению поглощения клетками печени, повышению концентрации в плазме и изменению ответа организма на воздействие многих статинов различной природы и химической структуры. Особое внимание следует обратить на пациентов, которые несут аллельные варианты гена *SLCO1B1* и принимают препараты, такие как амиодарон или гемфиброзил. Лекарственные взаимодействия в совокупности с генетическими полиморфизмами могут оказывать различное

Таблица 1

Влияние различных полиморфизмов гена *SLCO1B1* на эффект статинов

ОНП-маркер	Замена нуклеотида	Замена аминокислоты	Частота аллелей, %			Влияние на функцию		Источники литературы
			европеоиды	африканцы	азиаты	in vitro	in vivo	
rs4149015	g.-11187G>A	-	0-14	0-6	0-18	N/A	↓	36
rs56101265	c.217T>C	Phe73Leu	0-2	0	0	↓	N/A	21, 31, 37, 47
rs56061388	c.245T>C	Val82Ala	0-2	0	0	↓	N/A	21, 31, 37, 48
rs2306283	c.388A>G	Asn130Asp	30-57	46-91	55-89	↓↔	↑↔↓	5, 25, 30, 36, 37, 47, 48
rs2306282	c.452A>G	Asn151Ser	0-3	0-2	0-4	N/A	N/A	19, 37
rs11045819	c.463C>A	Pro155Thr	11-25	2-15	0-5	↔	↓↔	5, 31, 37, 47, 48
rs72559745	c.467A>G	Glu156Gly	0-2	0	0	↓	N/A	21, 31, 37, 47
rs4149056	c.521T>C	Val174Ala	6-27	1-9	8-22	↓	↓	5, 19, 21, 25, 31, 36, 37, 47, 48
rs55901008	c.1058T>C	Ile353Thr	0-2	0	0	↓	N/A	21, 31, 37, 47
rs56387224	c.1294A>G	Asn432Asp	0-1	0	0	↓↔	N/A	21, 31, 37, 47
rs72559748	c.1385A>G	Asp462Gly	0-1	0	0	↓↔	N/A	21, 31, 37, 47
N/A	c.1454G>T	Cys485Phe	0	N/A	1	N/A	N/A	21, 37, 47
rs59502379	c.1463G>C	Gly488Ala	1-9	2-19	0	↓	N/A	21, 31, 36, 37, 47, 48
rs71581988	c.1628T>G	Leu543Trp	0	N/A	0-1	N/A	↓	10, 29
rs71581941	c.1738C>T	Arg580Stop	0,8-1,2	N/A	N/A	N/A	N/A	47
rs34671512	c.1929A>C	Leu643Phe	3-10	5-22	0-6	↔	↔	21, 31, 36, 48
rs56199088	c.1964A>G	Asp655Gly	0-2	0	0	↓	N/A	21, 31, 37, 47
rs55737008	c.2000A>G	Glu667Gly	0-2	0-34	0	↔	N/A	21, 31, 37, 47

Примечание:

↔ не приводит к изменению функции белка-транспортера; ↓ указывает на уменьшение активности; ↑ увеличивает активность белка-транспортера; N/A – данные отсутствуют. Частота аллелей гена *SLCO1B1* показана в диапазоне значений различных популяций, описанных в литературе.

влияние на фармакокинетику. Массовое назначение статинов, которые произвели революцию в кардиологии, требует разработку методов профилактики и лечения статин-индуцируемой миопатии. Генотипирование с.521T>C аллельного варианта уже может быть рекомендовано для повышения эффективности и безопасности статиновой терапии. Другие полиморфизмы, такие как с.388A>G и с.463C>A, а также различные их сочетания в гаплотипах, нуждаются в дополнительных исследованиях, которые позволят более полно охарактеризовать изменчивость гена *SLCO1B1*.

## Литература

1. Abe T., Kakyō M., Tokui T., Nakagomi R., Nishio T., Nakai D., Nomura H., Unno M., Suzuki M., Naitoh T., Matsuno S., Yawo H. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1 // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, № 24. – P. 17159-17163.
2. Brunham L.R., Lansberg P.J., Zhang L., Miao F., Carter C., Hovingh G.K., Visscher H., Jukema J.W., Stalenhoef A.F., Ross C.J., Carleton B.C., Kastelein J.J., Hayden M.R. Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin // *Pharmacogenomics J.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 233-237.
3. Chang C., Pang K.S., Swaan P.W., Ekins S. Comparative pharmacophore modeling of organic anion transporting polypeptides: a meta-analysis of rat Oatp1a1 and human OATP1B1 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 314, № 2. – P. 533-541.
4. Choi J.H., Lee M.G., Cho J.Y., Lee J.E., Kim K.H., and Park K. Influence of OATP1B1 genotype on the pharmacokinetics of rosuvastatin in Koreans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 83, № 2. – P. 251-257.
5. Chung J.Y., Cho J.Y., Yu K.S., Kim J.R., Oh D.S., Jung H.R., Lim K.S., Moon K.H., Shin S.G., Jang I.J. Effect of OATP1B1

(*SLCO1B1*) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 342-350.

6. Couvert P., Giral P., Dejager S., Gu J., Huby T., Chapman M.J., Bruckert E., and Carrie A. Association between a frequent allele of the gene encoding OATP1B1 and enhanced LDL-lowering response to fluvastatin therapy // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 9. – P. 1217-1227.

7. Deng J.W., Song I.S., Shin H.J., Yeo C.W., Cho D.Y., Shon J.H., and Shin J.G. The effect of *SLCO1B1*\*15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by *SLCO1B1*\*15 // *Pharmacogenet Genomics.* – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 424-433.

8. Evans M., Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? // *Drug. Saf.* – 2002. – Vol. 25, № 9. – P. 649-663.

9. Funk C. The role of hepatic transporters in drug elimination // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 363-379.

10. Furihata T., Satoh N., Ohishi T., Ugajin M., Kameyama Y., Morimoto K., Matsumoto S., Yamashita K., Kobayashi K., Chiba K. Functional analysis of a mutation in the *SLCO1B1* gene (c.1628T>G) identified in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy // *Pharmacogenomics J.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 185-93.

11. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., Benet L.Z., Brouwer K.L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K.M. Membrane transporters in drug development // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 215-236.

12. Glaeser H., Bailey D.G., Dresser G.K., Gregor J.C., Schwarz U.I., McGrath J.S., Jolicœur E., Lee W., Leake B.F., Tirona R.G., Kim R.B. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 362-370.

13. Graham D.J., Staffa J.A., Shatin D., Andrade S.E., Schech S.D., La Grenade L., Gurwitz J.H., Chan K.A., Goodman M.J., and Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, № 21. – P. 2585-2590.
14. Hagenbuch B., Meier P.J. The superfamily of organic anion transporting polypeptides // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2003. – Vol. 1609, № 1. – P. 1-18.
15. He Y.J., Zhang W., Chen Y., Guo D., Tu J.H., Xu L.Y., Tan Z.R., Chen B.L., Li Z., Zhou G., Yu B.N., Kirchheiner J., Zhou H.H. Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of SLCO1B1 521T>C polymorphism // *Clin. Chim. Acta*. – 2009. – Vol. 405, № 1–2. – P. 49-52.
16. Hsiang B., Zhu Y., Wang Z., Wu Y., Sasseville V., Yang W.P., Kirchgessner T.G. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters // *J. Biol. Chem*. – 1999. – Vol. 274, № 52. – P. 37161-37168.
17. Hu M., Mak V.W., Yin O.Q., Chu T.T., Tomlinson B. Effects of grapefruit juice and SLCO1B1 388A>G polymorphism on the pharmacokinetics of pitavastatin // *Drug Metab. Pharmacokinet*. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 104-108.
18. Ieiri I., Suwannakul S., Maeda K., Uchamaru H., Hashimoto K., Kimura M., Fujino H., Hirano M., Kusuhara H., Irie S. SLCO1B1 (OATP1B1, an uptake transporter) and ABCG2 (BCRP, an efflux transporter) variant alleles and pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2007. – Vol. 82, № 5. – P. 541-547.
19. Iida A., Saito S., Sekine A., Mishima C., Kondo K., Kitamura Y., Harigae S., Osawa S., Nakamura Y. Catalog of 258 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding three organic anion transporters, three organic anion-transporting polypeptides, and three NADH:ubiquinone oxidoreductase flavoproteins // *J. Hum. Genet*. – 2001. – Vol. 46, № 11. – P. 668-683.
20. Iwai M., Suzuki H., Ieiri I., Otsubo K., Sugiyama Y. Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) // *Pharmacogenetics*. – 2004. – Vol. 14, № 11. – P. 749-757.
21. Jada S.R., Xiaochen S., Yan L.Y., Xiaoqiang X., Lal S., Zhou S.F., Ooi L.L., Chowbay B. Pharmacogenetics of SLCO1B1: haplotypes, htSNPs and hepatic expression in three distinct Asian populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 2007. – Vol. 63, № 6. – P. 555-563.
22. Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K., Hosokawa M., Chiba K. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1\*5, SLCO1B1\*15 and SLCO1B1\*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 513-522.
23. König J., Cui Y., Nies AT., Keppler D. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2000. – Vol. 278, № 1. – P. G156-164.
24. König J., Seithel A., Gradhand U., Fromm M.F. Pharmacogenomics of human OATP transporters // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. – 2006. – Vol. 372, № 6. – P. 432-443.
25. Lee E., Ryan S., Birmingham B., Zalikowski J., March R., Ambrose H., Moore R., Lee C., Chen Y., Schneck D. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 330-341.
26. Lu H., Choudhuri S., Ogura K., Csanaky I.L., Lei X., Cheng X., Song P.X., Klaassen C.D. Characterization of organic anion transporting polypeptide 1b2-null mice: essential role in hepatic uptake/toxicity of phalloidin and microcystin-LR // *Toxicol. Sci*. – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 35-45.
27. Ma Q., Lu A.Y. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine // *Pharmacol. Rev*. – 2011. – Vol. 63, № 2. – P. 437-459.
28. Maeda K., Ieiri I., Yasuda K., Fujino A., Fujiwara H., Otsubo K., Hirano M., Watanabe T., Kitamura Y., Kusuhara H., Sugiyama Y. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2006. – Vol. 79, № 5. – P. 427-439.
29. Morimoto K., Oishi T., Ueda S., Ueda M., Hosokawa M., Chiba K. A novel variant allele of OATP-C (SLCO1B1) found in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy // *Drug Metab. Pharmacokinet*. – 2004. – Vol. 19, № 6. – P. 453-455.
30. Mwinyi J., John A., Bauer S., Roots I., Gerloff T. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2004. – Vol. 75, № 5. – P. 415-421.
31. Mwinyi J., Kopke K., Schaefer M., Roots I., Gerloff T. Comparison of SLCO1B1 sequence variability among German, Turkish, and African populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 2008. Vol. 64, № 3. – P. 257-266.
32. Neuvonen P.J., Niemi M., and Backman J.T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2006. – Vol. 80, № 6. – P. 565-581.
33. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs // *Pharmacogenomics*. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 787-802.
34. Niemi M., Pasanen M.K., and Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake // *Pharmacol. Rev*. – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 157-181.
35. Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2006. – Vol. 80, № 4. – P. 356-366.
36. Niemi M., Schaeffeler E., Lang T., Fromm M.F., Neuvonen M., Kyrklund C., Backman J.T., Kerb R., Schwab M., Neuvonen P.J., Eichelbaum M., Kivistö K.T. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1) // *Pharmacogenetics*. – 2004. – Vol. 14, № 7. – P. 429-440.
37. Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2003. – Vol. 73, № 6. – P. 554-565.
38. Nozawa T., Minami H., Sugiura S., Tsuji A., Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms // *Drug. Metab. Dispos*. – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 434-439.

39. Ozdemir V., Kalow W., Tang B.K. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method // *Pharmacogenetics*. – 2000. – Vol. 10, № 5. – P. 373-388.

40. Pasanen M.K., Fredrikson H., Neuvonen P.J., Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 82, № 6. – P. 726-733.

41. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2006. – Vol. 16, № 12. – P. 873-879.

42. Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1 // *Pharmacogenomics*. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 19-33.

43. Petzinger E., Geyer J. Drug transporters in pharmacokinetics. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 372, № 6. – P. 465-475.

44. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 8. – P. 789-799.

45. Shikata E., Yamamoto R., Takane H., Shigemasa C., Ikeda T., Otsubo K., Ieiri I. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin // *J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 52, №2. – P. 117-122.

46. Shitara Y., Horie T., Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 425-446.

47. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 38. – P. 35669-35675.

48. Thompson J.F., Man M., Johnson K.J., Wood L.S., Lira M.E., Lloyd D.B., Banerjee P., Milos P.M., Myrand S.P., Paulauskis J., Milad M.A., Sasiela W.J. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 352-358.

49. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I., Ali S., Reed C.R., Salisbury B.A., and Ginsburg G.S. The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 17. – P. 1609-1616.

50. Zhou Q., Chen Q.X., Ruan Z.R., Yuan H., Xu H.M., Zeng S. CYP2C9\*3(1075A > C), ABCB1 and SLCO1B1 genetic polymorphisms and gender are determinants of inter-subject variability in pitavastatin pharmacokinetics // *Pharmazie*. – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 187-194.

### References

1. Abe T., Kakyo M., Tokui T., Nakagomi R., Nishio T., Nakai D., Nomura H., Unno M., Suzuki M., Naitoh T., Matsuno S., Yawo H. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1 // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, № 24. – P. 17159-17163.

2. Brunham L.R., Lansberg P.J., Zhang L., Miao F., Carter C., Hovingh G.K., Visscher H., Jukema J.W., Stalenhoef A.F., Ross C.J., Carleton B.C., Kastelein J.J., Hayden M.R. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin // *Pharmacogenomics J.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 233-237.

3. Chang C., Pang K.S., Swaan P.W., Ekins S. Comparative pharmacophore modeling of organic anion transporting polypeptides: a meta-analysis of rat Oatp1a1 and human OATP1B1 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 314, №2. – P. 533-541.

4. Choi J.H., Lee M.G., Cho J.Y., Lee J.E., Kim K.H., and Park K. Influence of OATP1B1 genotype on the pharmacokinetics of rosuvastatin in Koreans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 83, № 2. – P. 251-257.

5. Chung J.Y., Cho J.Y., Yu K.S., Kim J.R., Oh D.S., Jung H.R., Lim K.S., Moon K.H., Shin S.G., Jang I.J. Effect of OATP1B1 (SLCO1B1) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 342-350.

6. Couvert P., Giral P., Dejager S., Gu J., Huby T., Chapman M.J., Bruckert E., and Carrie A. Association between a frequent allele of the gene encoding OATP1B1 and enhanced LDL-lowering response to fluvastatin therapy // *Pharmacogenomics*. – 2008. – Vol. 9, № 9. – P. 1217-1227.

7. Deng J.W., Song I.S., Shin H.J., Yeo C.W., Cho D.Y., Shon J.H., and Shin J.G. The effect of SLCO1B1\*15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by SLCO1B1\*15 // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 424-433.

8. Evans M., Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? // *Drug. Saf.* – 2002. – Vol. 25, № 9. – P. 649-663.

9. Funk C. The role of hepatic transporters in drug elimination // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 363-379.

10. Furihata T., Satoh N., Ohishi T., Ugajin M., Kameyama Y., Morimoto K., Matsumoto S., Yamashita K., Kobayashi K., Chiba K. Functional analysis of a mutation in the SLCO1B1 gene (c.1628T>G) identified in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy // *Pharmacogenomics J.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 185-93.

11. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., Benet L.Z., Brouwer K.L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K.M. Membrane transporters in drug development // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 215-236.

12. Glaeser H., Bailey D.G., Dresser G.K., Gregor J.C., Schwarz U.I., McGrath J.S., Jolicoeur E., Lee W., Leake B.F., Tirona R.G., Kim R.B. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 362-370.

13. Graham D.J., Staffa J.A., Shatin D., Andrade S.E., Schech S.D., La Grenade L., Gurwitz J.H., Chan K.A., Goodman M.J., and Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, № 21. – P. 2585-2590.

14. Hagenbuch B., Meier P.J. The superfamily of organic anion transporting polypeptides // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2003. – Vol. 1609, № 1. – P. 1-18.

15. He Y.J., Zhang W., Chen Y., Guo D., Tu J.H., Xu L.Y., Tan Z.R., Chen B.L., Li Z., Zhou G., Yu B.N., Kirchheiner J., Zhou H.H. Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of SLCO1B1 521T>C polymorphism // *Clin. Chim. Acta*. – 2009. – Vol. 405, № 1-2. – P. 49-52.

16. Hsiang B., Zhu Y., Wang Z., Wu Y., Sasseville V., Yang W.P., Kirchgessner T.G. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific

human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, № 52. – P. 37161-37168.

17. Hu M., Mak V.W., Yin O.Q., Chu T.T., Tomlinson B. Effects of grapefruit juice and SLCO1B1 388A>G polymorphism on the pharmacokinetics of pitavastatin // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 104-108.

18. Ieiri I., Suwannakul S., Maeda K., Uchimarui H., Hashimoto K., Kimura M., Fujino H., Hirano M., Kusuhara H., Irie S. SLCO1B1 (OATP1B1, an uptake transporter) and ABCG2 (BCRP, an efflux transporter) variant alleles and pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 82, № 5. – P. 541-547.

19. Iida A., Saito S., Sekine A., Mishima C., Kondo K., Kitamura Y., Harigae S., Osawa S., Nakamura Y. Catalog of 258 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding three organic anion transporters, three organic anion-transporting polypeptides, and three NADH:ubiquinone oxidoreductase flavoproteins // *J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 46, № 11. – P. 668-683.

20. Iwai M., Suzuki H., Ieiri I., Otsubo K., Sugiyama Y. Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) // *Pharmacogenetics.* – 2004. – Vol. 14, № 11. – P. 749-757.

21. Jada S.R., Xiaochen S., Yan L.Y., Xiaoqiang X., Lal S., Zhou S.F., Ooi L.L., Chowbay B. Pharmacogenetics of SLCO1B1: haplotypes, htSNPs and hepatic expression in three distinct Asian populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 6. – P. 555-563.

22. Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K., Hosokawa M., Chiba K. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1\*5, SLCO1B1\*15 and SLCO1B1\*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 513-522.

23. König J., Cui Y., Nies AT., Keppler D. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 1. – P. G156-164.

24. König J., Seithel A., Gradhand U., Fromm M.F. Pharmacogenomics of human OATP transporters // *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 372, № 6. – P. 432-443.

25. Lee E., Ryan S., Birmingham B., Zalikowski J., March R., Ambrose H., Moore R., Lee C., Chen Y., Schneck D. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 330-341.

26. Lu H., Choudhuri S., Ogura K., Csanaky I.L., Lei X., Cheng X., Song P.X., Klaassen C.D. Characterization of organic anion transporting polypeptide 1b2-null mice: essential role in hepatic uptake/toxicity of phalloidin and microcystin-LR // *Toxicol. Sci.* – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 35-45.

27. Ma Q., Lu A.Y. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine // *Pharmacol. Rev.* – 2011. Vol. 63, № 2. – P. 437-459.

28. Maeda K., Ieiri I., Yasuda K., Fujino A., Fujiwara H., Otsubo K., Hirano M., Watanabe T., Kitamura Y., Kusuhara H., Sugiyama Y. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 79, № 5. – P. 427-439.

29. Morimoto K., Oishi T., Ueda S., Ueda M., Hosokawa M., Chiba K. A novel variant allele of OATP-C (SLCO1B1) found in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2004. – Vol. 19, № 6. – P. 453-455.

30. Mwinyi J., Johne A., Bauer S., Roots I., Gerloff T. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 75, № 5. – P. 415-421.

31. Mwinyi J., Kopke K., Schaefer M., Roots I., Gerloff T. Comparison of SLCO1B1 sequence variability among German, Turkish, and African populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. Vol. 64, № 3. – P. 257-266.

32. Neuvonen P.J., Niemi M., and Backman J.T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 80, № 6. – P. 565-581.

33. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs // *Pharmacogenomics.* – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 787-802.

34. Niemi M., Pasanen M.K., and Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake // *Pharmacol. Rev.* – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 157-181.

35. Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 80, № 4. – P. 356-366.

36. Niemi M., Schaeffeler E., Lang T., Fromm M.F., Neuvonen M., Kyrklund C., Backman J.T., Kerb R., Schwab M., Neuvonen P.J., Eichelbaum M., Kivistö K.T. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1) // *Pharmacogenetics.* – 2004. – Vol. 14, № 7. – P. 429-440.

37. Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. – Vol. 73, № 6. – P. 554-565.

38. Nozawa T., Minami H., Sugiura S., Tsuji A., Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms // *Drug. Metab. Dispos.* – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 434-439.

39. Ozdemir V., Kalow W., Tang B.K. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method // *Pharmacogenetics.* – 2000. – Vol. 10, № 5. – P. 373-388.

40. Pasanen M.K., Fredrikson H., Neuvonen P.J., Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 82, № 6. – P. 726-733.

41. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2006. – Vol. 16, № 12. – P. 873-879.

42. Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1 // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 19-33.



43. Petzinger E., Geyer J. Drug transporters in pharmacokinetics. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 372, № 6. – P. 465-475.

44. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy – A Genomewide Study // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 8. – P. 789-799.

45. Shikata E., Yamamoto R., Takane H., Shigemasa C., Ikeda T., Otsubo K., Ieiri I. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin // *J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 52, № 2. – P. 117-122.

46. Shitara Y., Horie T., Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 425-446.

47. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 38. – P. 35669-35675.

48. Thompson J.F., Man M., Johnson K.J., Wood L.S., Lira M.E., Lloyd D.B., Banerjee P., Milos P.M., Myrand S.P., Paulauskis J., Milad M.A., Sasiela W.J. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 352-358.

49. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I., Ali S., Reed C.R., Salisbury B.A., and Ginsburg G.S. The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 17. – P. 1609-1616.

50. Zhou Q., Chen Q.X., Ruan Z.R., Yuan H., Xu H.M., Zeng S. CYP2C9\*3(1075A > C), ABCB1 and SLCO1B1 genetic polymorphisms and gender are determinants of inter-subject variability in pitavastatin pharmacokinetics // *Pharmazie.* – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 187-194.

#### Сведения об авторах

Котловский Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделом газожидкостной, жидкостной и времяпролетной масс-спектрометрии Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: misha11443@gambler.ru.

Покровский Артемий Александрович – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: 13th\_Apostol@mail.ru.

Котловская Ольга Сергеевна – заместитель руководителя по качеству лабораторной службы, научный сотрудник, заведующая лабораторией ПЦР анализа Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: csrl@mail.ru.

Осегко Алексей Владимирович – аспирант Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: alizz@yandex.ru.

Осегко Ольга Яковлевна – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: Osedkoolga@yandex.ru.

Титова Надежда Митрофановна – кандидат биологических наук, профессор ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет.

Адрес: 660041, г. Красноярск, пр. Свободный, г. 79; тел. 8(391)2062165; e-mail: tinamit@mail.ru.

Титов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ.

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, г. 15а; тел. 8(495)4146865; e-mail: vn\_titov@mail.ru.

Котловский Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: office@krasnil.ru.

Трифоновна Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением кардиологии клиники ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга».

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина г. 3; тел. 8(3822)418379; e-mail: nti@pharm.tsu.ru.

Дыгай Александр Михайлович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга».

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, г. 3; тел. 8(3822)418379; e-mail: amd@pharm.tsu.ru.

© ВЕРИГО Я. И., ДЕМКО И. В., ПЕТРОВА М. М., СОБКО Е. А., МАМАЕВА М. Г.

УДК 616.12-005.4:611.018.74-036

## ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА И ЕГО РОЛЬ В ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Я. И. Вериги<sup>1,2</sup>, И. В. Демко<sup>1</sup>, М. М. Петрова<sup>1</sup>, Е. А. Собко<sup>1,2</sup>, М. Г. Мамаева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 2, зав. – д. м. н., проф. И. В. Демко; кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. М. М. Петрова; <sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гл. врач – Е. Е. Корчагин.

**Резюме.** В обзоре представлен анализ литературных данных по изучению проблемы эндотелиальной дисфункции. В качестве потенциального маркера дисфункции эндотелия рассмотрен фактор Виллебранда. Обозначена значимость коррекции дисфункции эндотелия при атеросклерозе.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия, атеросклероз, фактор Виллебранда, прогноз.