

УДК 575.174.015



## Ассоциация носительства полиморфизмов CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22 и CYP3A5\*3 с эффективностью и безопасностью тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Ш.П. Абдуллаев<sup>1,2</sup>, М.Н. Шатохин<sup>1,3</sup>, О.Л. Сигаило<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>1</sup>, П.О. Бочков<sup>1</sup>, С.Н. Тучкова<sup>1</sup>, О.В. Теодорович<sup>1,3</sup>, О.Б. Лоран<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО), 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Россия, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

<sup>3</sup> Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница “РЖД-медицина”», 125310, Россия, г. Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 84

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Получена 25.12.2023

После рецензирования 15.03.2024

Принята к печати 16.04.2024

Тамсулозин является препаратом первой линии в лечении симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Несмотря на высокие оценки эффективности и безопасности, показатели могут варьироваться из-за генетических полиморфизмов генов ферментов, участвующих в метаболизме препарата.

**Цель.** Оценка влияния носительства полиморфизмов генов ферментов группы CYP3A метаболизаторов тамсулозина на эффективность и безопасность терапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено и прошли все этапы 142 пациента с СНМП при установленном диагнозе ДГПЖ (N40 по МКБ-10). Все пациенты получали монотерапию тамсулозином 0,4 мг/сут на протяжении как минимум 8 недель. Для оценки результатов лечения использовали опросник IPSS с определением качества жизни, ультразвуковое исследование предстательной железы с определением объема простаты и остаточной мочи, а также урофлоуметрию. Контроль осуществляли в сроки 2, 4 и 8 недель от начала терапии. У пациентов определялось носительство полиморфных маркеров CYP3A4 (\*1B, \*22) и CYP3A5\*3, с помощью ВЭЖХ определяли концентрации препарата в плазме крови и уровни кортизола и его метаболита 6-бета-гидрокортизола в моче для оценки фенотипической активности CYP3A.

**Результаты.** Статистически значимых ассоциаций между фенотипом CYP3A (определяемого по генотипам CYP3A4 и CYP3A5) и клиническими параметрами оценки эффективности и безопасности терапии тамсулозином в исследованной выборке пациентов установлено не было ( $p > 0,05$ ). Аналогичные данные были получены для отдельных вариантов CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3 ( $p > 0,05$ ). Сравнение значений остаточной равновесной концентрации тамсулозина у пациентов в исследуемой выборке относительно носительства вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 не выявил наличия значимых различий как между фенотипами по CYP3A, так и носителями и неносителями отдельных вариантов CYP3A4\*1B ( $p=0,57$ ), CYP3A4\*22 ( $p=0,37$ ) и CYP3A5\*3 ( $p=0,76$ ). Не было обнаружено связи между метаболическим отношением 6-бета-гидрокортизол / кортизол в моче и фенотипом CYP3A, кодируемым по сочетанию генотипов вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Возможная связь между носительством вариантов CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3, активностью CYP3A, оцениваемой по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита, уровнем плазменной концентрации препарата, эффективностью и безопасностью тамсулозина не подтверждена. Вопрос о вкладе генетических полиморфизмов CYP3A4 и CYP3A5 на клинические параметры терапии тамсулозином требует дальнейшего изучения.

**Для цитирования:** Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, О.Л. Сигаило, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, О.В. Теодорович, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев. Ассоциация носительства полиморфизмов CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22 и CYP3A5\*3 с эффективностью и безопасностью тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Фармация и фармакология*. 2024;12(1):32-48. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-32-48

© Ш.П. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, О.Л. Сигаило, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, О.В. Теодорович, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев, 2024

**For citation:** Sh.P. Abdullaev, M.N. Shatokhin, O.L. Sigailo, Sh.P. Abdullaev, P.O. Bochkov, S.N. Tuchkova, O.V. Teodorovich, O.B. Loran, D.A. Sychev. Association of CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22 and CYP3A5\*3 polymorphisms carriage with efficacy and safety of tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(1):32-48. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-32-48

**Ключевые слова:** тамсулозин; фармакогенетика; CYP3A4; CYP3A5; концентрация тамсулозина

**Список сокращений:** СНМП – симптомы нижних мочевых путей; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; НПР – нежелательные побочные реакции; ОАМ – общий анализ мочи; ОАК – общий анализ крови; БХ – биохимический анализ крови; ПСА – анализ на простат-специфический антиген; ТРУЗИ ПЖ – трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы; ООМ – объем остаточной мочи; УФМ – урофлоуметрия; IPSS – Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы (International Prostate Symptom Score); QoL – шкала IPSS по оценке качества жизни (Quality of Life); EM – «быстрые» метаболиты; IM – «промежуточные метаболиты»; PM – «медленные» метаболиты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ОС – субшкала IPSS по оценке тяжести обструктивных симптомов; ИС – субшкала IPSS по оценке тяжести ирритативных симптомов.

## Association of CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22 and CYP3A5\*3 polymorphisms carriage with efficacy and safety of tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia

Sh.P. Abdullaev<sup>1,2</sup>, M.N. Shatokhin<sup>1,3</sup>, O.L. Sigailo<sup>1</sup>, Sh.P. Abdullaev<sup>1</sup>, P.O. Bochkov<sup>1</sup>, S.N. Tuchkova<sup>1</sup>, O.V. Teodorovich<sup>1,3</sup>, O.B. Loran<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (RMACPE), Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993

<sup>2</sup> Kurchatov Institute, 1, Akademika Kurchatova Sq., Moscow, Russia, 123182

<sup>3</sup> Central Hospital «Russian Railways-Medicine», 84, Volokolamskoye Hwy, Moscow, Russia, 125310

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Received 25 Dec 2023

After peer review 15 March 2024

Accepted 16 April 2024

Tamsulosin is a first-line drug in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in benign prostatic hyperplasia (BPH). Despite high estimates of its efficacy and safety, its rates may vary due to genetic polymorphisms of genes for the enzymes involved in the drugs metabolism.

**The aim** of the work was to evaluate the carriage influence of genes polymorphisms of the CYP3A enzymes group of tamsulosin metabolizers on the efficacy and safety of therapy in patients with LUTS in BPH.

**Materials and methods.** A total of 142 patients with LUTS, with an established BPH diagnosis (N40 according to ICD-10) were included in the study and underwent all stages. All patients received monotherapy with tamsulosin 0.4 mg/day for at least 8 weeks. An IPSS questionnaire with the definition of quality of life, a prostate ultrasound with the determination of the prostate volume and residual urine, as well as uroflowmetry, were used to evaluate the results of the treatment. Controls were performed at 2, 4 and 8 weeks from the start of the therapy. The carriage of polymorphic markers CYP3A4 (\*1B, \*22) and CYP3A5\*3 was determined in patients; HPLC was used to determine drug concentrations in blood plasma and levels of cortisol and its metabolite 6-beta-hydroxycortisol in urine to assess the phenotypic activity of CYP3A.

**Results.** No statistically significant associations between CYP3A phenotype (defined by CYP3A4 and CYP3A5 genotypes) and clinical parameters of the tamsulosin therapy efficacy and the safety assessment in the studied sample of patients were found ( $p > 0.05$ ). Similar data were obtained for individual variants of CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3 ( $p > 0.05$ ). The comparison of the tamsulosin residual equilibrium concentration values in patients in the study sample with respect to the carriers of CYP3A4 and CYP3A5 gene variants did not reveal the presence of significant differences in either CYP3A phenotypes and carriers and non-carriers of individual CYP3A4\*1B ( $p=0.57$ ), CYP3A4\*22 ( $p=0.37$ ) and CYP3A5\*3 ( $p=0.76$ ) variants. No association was found between the metabolic ratio of 6-beta-hydroxycortisol / cortisol in urine and the CYP3A phenotype encoded by a combination of genotypes of CYP3A4 and CYP3A5 gene variants ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** A possible association between the carriage of CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3 variants, a CYP3A activity assessed by the content of an endogenous substrate of this isoenzyme and its metabolite in urine, the level of plasma concentration of the drug, and the efficacy and safety of tamsulosin, has not been confirmed. The contribution of CYP3A4 and CYP3A5 genetic polymorphisms to clinical parameters of the tamsulosin therapy requires a further study.

**Keywords:** tamsulosin; pharmacogenetics; CYP3A4; CYP3A5; tamsulosin concentration

**Abbreviations:** LUTS – lower urinary tract symptoms; BPH – benign prostatic hyperplasia; HPLC – high-performance liquid chromatography; ARs – adverse reaction; BPH – benign prostatic hyperplasia; CUA – common urine analysis; GBA – general blood analysis; BBA – biochemical blood analysis; PSA – prostate-specific antigen test; TRUS – transrectal ultrasound; RUV – residual urine volume UFM – uroflowmetry; IPSS – International Prostate Symptom Score; QoLS – Quality of Life scale; EM – “extensive” metabolizers; IM – “intermediate” metabolizers; PM – “poor” metabolizers; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; iACEs – angiotensin-converting enzyme inhibitors; OS – IPSS subscale to assess the severity of obstructive symptoms; IS – IPSS subscale to assess the severity of irritative symptoms.

**ВВЕДЕНИЕ**

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) одно из самых распространенных урологических заболеваний среди мужчин [1]. Классическими клиническими проявлениями ДГПЖ являются симптомы нижних мочевых путей (СНМП), такие как: поллакиурия, urgenность, noctурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря [2].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов<sup>1</sup>  $\alpha$ 1-адреноблокаторы являются препаратами первой линии в лечении СНМП при ДГПЖ, а тамсулозин является одним из наиболее часто применяемых препаратов этой группы. У некоторых пациентов могут возникать нежелательные побочные реакции (НПР) при использовании тамсулозина, причем наиболее опасными являются сосудистые реакции [3]. Кроме того, эффективность консервативной терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ неоднородна, и до одной трети пациентов могут заявлять о её неэффективности [4]. Таким образом, проблема повышения эффективности и безопасности лечения СНМП при ДГПЖ тамсулозином остается актуальной.

Тамсулозин подвергается метаболизму при участии ферментов суперсемейства цитохрома P450, в основном под действием CYP3A4 и CYP2D6, а также при незначительном участии других изоферментов CYP [5]. Активность ферментов CYP генетически детерминируется и может различаться у разных людей. В настоящее время активно изучается вклад носительства различных генетических вариантов генов ферментов суперсемейства цитохрома P450, участвующих в метаболизме огромного числа лекарственных препаратов, на их эффективность и переносимость.

Подсемейство CYP3A состоит из четырех изоформ ферментов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43 [6]. Среди ферментов CYP3A человека CYP3A4 и CYP3A5 считаются наиболее важными в метаболизме лекарств [7]. Оба фермента в большом количестве представлены в печени и кишечнике [8, 9]. Исследования ранее характеризовали ген CYP3A4 как высокополиморфный. Однако большинство из вариантных аллелей гена не могут объяснить 10–100 кратные различия в активности фермента в различных популяциях [10, 11]. Последнее может быть связано либо с ограниченным влиянием явления полиморфизма гена CYP3A4 на активность фермента, либо с их очень низкой частотой в популяции (<0,1%). Другое дело обстоит с вариантом CYP3A4\*22 (rs35599367), который кодирует фермент со сниженной функциональной активностью и для которого показано наличие значимых ассоциаций со снижением клиренса ряда препаратов (клопидогрел,

такролимус, циклоспорин, трициклических антипсихотиков, симвастатин и др.), что требует корректировки режима их дозирования [12]. Голландская рабочая группа по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) разработала рекомендации по назначению и дозированию кветиапина в зависимости от типа метаболитов по CYP3A4 [13].

Другим интересным для исследователей вариантом является вариант CYP3A4\*1B (rs2740574). Так, в фармакокинетических исследованиях носительство CYP3A4\*1B требовало повышение доз такролимуса и циклоспорина у пациентов после трансплантации ввиду того, что данный вариант ассоциировался со снижением концентрации препаратов, скорректированных на дозу [14]. У пациентов, принимающих симвастатин, наоборот, носительство варианта CYP3A4\*1B ассоциировалось с меньшей частотой снижения дозы препарата или необходимости смены препарата [14]. Однако по данному варианту остаются споры относительно кодируемого эффекта (функциональной активности) фермента у носителей маркера [12–14].

CYP3A4 является основной изоформой, экспрессируемой у большинства людей. Вместе с тем, другая изоформа CYP3A5 может вносить вклад в общую активность CYP3A, поскольку эти две изоформы имеют перекрывающуюся субстратную специфичность. Носительство варианта CYP3A5\*3 (rs776756, 6986 A >G) ассоциируется со сниженной экспрессией фермента, что выражается снижением его функциональной активности [15]. Частота носительства данного аллельного варианта составляет до 90% в европейских популяциях и широко варьируется в других популяциях: от 67 до 75% в азиатских группах и 24–32% в африканских [16, 17]. Два других аллеля CYP3A5\*6 и CYP3A5\*7, кодирующих нефункциональный вариант фермента, менее распространены в европейских и азиатских популяциях с частой встречаемостью <0,5% и более характерны для африканских групп [15]. В научной литературе широко представлены данные о влиянии аллельных вариантов CYP3A5 на изменение параметров фармакокинетики, метаболизма, эффективности и безопасности препаратов разных групп: тамоксифен, аторвастатин, симвастатин, апиксабан, дабигатран и другие [18]. По CYP3A5 разработаны профессиональные рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) по дозированию такролимуса [19].

Несмотря на широкую распространенность и популярность препаратов тамсулозина в практике, в настоящее время нет точной информации о влиянии генетических полиморфизмов CYP3A на эффективность и безопасность терапии тамсулозином. Основываясь на данных, что ферменты CYP3A участвуют в метаболизме

<sup>1</sup> EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris April 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>

тамсулозина, мы предположили, что полиморфизмы этих ферментов могут влиять на лекарственный ответ на прием препарата.

В связи с этим, **ЦЕЛЬЮ** настоящего исследования было оценить вклад носительства маркеров генов CYP3A4 и CYP3A5 на эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период с декабря 2021 по май 2023 г. на базе кафедры эндоскопической урологии, ГАУЗ «Городская поликлиника № 7» (г. Набережные Челны, Республика Татарстан) и НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

### Этическое одобрение

Исследование было одобрено этическим комитетом научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 13 от 27.12.2021 г.) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2013 год; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005).

### Дизайн исследования

Авторами проведено одноцентровое проспективное обсервационное открытое нерандомизированное исследование. Всего в исследование было включено 148 пациентов мужского пола (средний возраст – 65,4) с жалобами на СНМП и установленным диагнозом ДГПЖ (N40 по МКБ-10). Пациенты находились под наблюдением на протяжении как минимум 8 недель и были обследованы 4 раза (0 день, 2, 4 и 8 неделя) в динамике согласно дизайну исследования (Рис. 1).

Все пациенты принимали препарат тамсулозин (Омник®, капсулы 0,4 мг, Нидерланды) в дозе 0,4 мг 1 р/сут. Других лекарственных препаратов для терапии СНМП при ДГПЖ пациенты в процессе терапии тамсулозином не получали.

Основная часть исследования включала 8-недельное лечение и наблюдение, включавшее визит 1 (скрининг и включение) и три последующих визита через 2, 4 и 8 недель. На визите 1 (1-е сут) – в момент включения пациента в исследования при первичном обращении собирался анамнез заболевания, проводилось обследование с помощью комплекса клинических (оценка проявления СНМП по международной системе IPSS и QoL), инструментальных (уродинамические показатели: максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ), определение остаточной мочи и объема простаты,

по данным УЗИ) методов, были проведены рутинные анализы: общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины), анализ на простат-специфический антиген (ПСА), общий анализ мочи, назначение терапии тамсулозином в дозе 0,4 мг/сут, сдача анализа крови для генотипирования. Не ранее чем на 6 сут исследования, после достижения 5 периодов полувыведения препарата и достижения равновесной остаточной концентрации ( $Css_{min}$ ), пациент направлялся на сдачу плазмы крови до приема тамсулозина для определения  $Css_{min}$  и сдачу утренней порции мочи для определения активности CYP3A4. На визите 2 (14-е сут) и 3 (28-е сут) оценивалась динамика назначенной терапии с помощью валидного опросника IPSS и QoL. На заключительном визите 4 (56-е сут) оценивалась динамика проводимой терапии, по данным опросника IPSS и QoL и инструментальных методов (повторная оценка  $Q_{max}$ , определение объема остаточной мочи и объема простаты, по данным УЗИ). В анализ результатов были включены данные 142 пациентов – только тех, которые прошли все 4 визита. Данные 6 пациентов были исключены ввиду отказа от участия в исследовании.

### Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были: мужской пол; возраст старше 18 лет; письменное информированное согласие на участие в исследовании; подтвержденный диагноз «доброкачественная гиперплазия предстательной железы (N40 МКБ-10)»; жалобы на СНМП умеренно или тяжело выраженные, оцениваемые по шкале IPSS более 7 баллов; объем остаточной мочи (ОМ) менее 100 мл по данным ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря; объем предстательной железы от 25 до 100 см<sup>3</sup> по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы; отсутствие рака предстательной железы, в том числе клинически незначимого (в случаях повышения ПСА более 4 нг/мл, в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (утв. 2020 г.)<sup>2</sup> проводилась мультифокальная биопсия предстательной железы).

Критериями невключения были: осложненное течение ДГПЖ; любые другие причины, кроме ДГПЖ, которые могут, по мнению исследователя, привести к дизурии или изменению скорости потока мочи (например, нейрогенный мочевой пузырь, стриктура шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, острый или хронический простатит, острые или хронические инфекции мочевыводящих путей); сопутствующие

<sup>2</sup> Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, 2020 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6_1)

онкологические заболевания; сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые (например, нестабильная стенокардия, недавний инфаркт миокарда или плохо контролируемая артериальная гипертензия) и цереброваскулярные заболевания (недавний инсульт или травмы спинного мозга); почечная и печеночная недостаточность.

Критериями исключения были: выявление лекарственной непереносимости; отказ пациента от приема назначаемой терапии; отказ пациента от участия в исследовании.

### Генотипирование

Материалом для определения полиморфизмов генов послужили 4 мл крови из вен локтевого сгиба, собранные с помощью вакуумной системы для взятия венозной крови VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с K3-этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1» для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия).

Генотипирование пациентов проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Для всех 142 пациентов было определено носительство полиморфных маркеров CYP3A4\*1B (с.-392G >A, rs2740574), CYP3A4\*22 (с.522-191C >T, rs35599367) и CYP3A5\*3 (с.6986A >G, rs776746).

Для генотипирования по аллельным вариантам CYP3A4\*1B и CYP3A5\*3 использовали наборы реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Москва, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Генотипирование по аллельному варианту CYP3A4\*22 осуществлялось с помощью наборов реагентов «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG (Applied Biosystems, Foster City, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Носительство полиморфных маркеров определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

У всех пациентов после включения в исследование производился забор крови для генетического исследования. В зависимости от результатов генотипирования пациенты разделялись на группы по фенотипам «быстрых» (extensive metabolizers, EM), «промежуточных» (intermediate metabolizers, IM) и «медленных» (poor metabolizers, PM) метаболизаторов в зависимости от носительства вариантов CYP3A4\*22 и CYP3A5\*3 [12, 16].

### Фенотипирование CYP3A

Активность CYP3A4 определялась методом оценки соотношения концентрации 6-бета-гидрокортизола (6б-НС) и кортизола в моче пациента, собранной утром.

Кортизол является специфическим субстратом

CYP3A4. Посредством расчета метаболического отношения концентраций кортизола и его метаболита 6б-НС устанавливалась активность CYP3A4: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность. Методика определения активности CYP3A4 является общепринятой [20].

Кортизол и его метаболит определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. В работе использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США, 2008) и масс-спектрометр Agilent TripleQuad LC/MS 6410. Обработку результатов осуществляли с использованием ПО Agilent MassHunter Workstation Software LC/MS Data Acquisition for 6400 Series Triple Quadrupole (Версия В.08.02). Для выполнения хроматографического определения использовали методику пробоподготовки и условия хроматографического анализа, представленные в работе Смирнова В.В. и соавт [20].

### Определение плазменной концентрации тамсулозина

Концентрацию тамсулозина в плазме определяли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США, 2008). В работе использовали колонку Agilent Polaris 3 C18-A (длина 50 мм; внутренний диаметр 3,0 мм; зернение 3,0 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: раствор «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли водой деионизованной до общего объема 1 л) и раствор «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л). Хроматографическое разделение проводили в режиме градиентного элюирования.

Пробоподготовку проводили методом осаждения белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% кислотой хлористоводородной (в соотношении компонентов 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex (Elmi Ltd., Латвия) и оставляли на 10 мин. Затем образцы перемешивали еще раз. Далее полученные образцы центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические флаконы и помещали на автосемплер хроматографа для проведения анализа.

Для детектирования спектров тамсулозина использовали масс-спектрометр Agilent TripleQuad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрацию спектров тамсулозина проводили в режиме множественных

молекулярных реакций. Давление газа распылителя 35 *psi*. Объемная скорость осушающего газа составила 10 л/мин, температура ионного источника 350°C. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений –30 В. В этих условиях предел количественного определения тамсулозина составил 1 нг/мл.

Обработку результатов осуществляли с использованием ПО Agilent MassHunter Workstation Software LC/MS Data Acquisition for 6400 Series Triple Quadrupole (Версия В.08.02).

### Анализ в группах

В рамках анализа из общей исследуемой выборки 142 пациентов были сформированы группы сравнения относительно (1) фенотипа СYP3A, определяемого по генотипу СYP3A4\*22 и СYP3A5\*3 и (2) носительства отдельных аллельных вариантов СYP3A4\*1В, СYP3A4\*22 и СYP3A5\*3.

Сравнения в (1) проводили между группами «быстрых» (extensive metabolizers, EM) ( $n=17$ ), «промежуточных» (intermediate metabolizers, IM) ( $n=117$ ) и «медленных» (poor metabolizers, PM) ( $n=8$ ) метаболитаторов (EM vs IM vs PM).

Сравнения в (2) проводили в группах в зависимости от носительства генотипов по СYP3A4\*1В (AA ( $n=128$ ) vs AG ( $n=14$ )), СYP3A4\*22 (CC ( $n=133$ ) vs CT ( $n=9$ )) и СYP3A5\*3 (AA+AG ( $n=18$ ) vs GG ( $n=124$ )). Для СYP3A5\*3 объединение группы AA+AG было сделано, учитывая низкую частоту для генотипа AA ( $n=1$ ).

### Статистическая обработка

Для статистической обработки данных исследования использовались методы параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США) и программы Microsoft Excel 2010 для Windows. При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка (Shapiro-Wilk's *W*-test) и критерия Колмогорова–Смирнова.

Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q1 и Q3), для нормально распределенных параметров – путем определения среднего значения (M) со стандартным отклонением (Standart Deviation, SD).

Для сравнения количественных показателей применялись *t*-критерий Стьюдента либо критерий Манна–Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей).

В зависимости от характера распределения сравнение нескольких выборок непрерывных данных производили с помощью одно- или многофакторного дисперсионного анализа (для нормально распределенных данных) или *H*-теста Крускалла–Уоллиса (для данных, не подчиняющихся

закону нормального распределения). Поправку на множественное сравнение осуществляли с помощью теста Бонферрони.

Частотные характеристики качественных показателей сравнивали с помощью тестов  $\chi^2$  Пирсона.

Для установления характера и силы взаимосвязи между признаками применяли корреляционный анализ, предварительно проверяя нормальность распределения переменных при помощи критерия Шапиро–Уилка. В случае количественных переменных и соответствия их закону нормального распределения рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона (*r*), в противном случае использовали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) или Кендалла ( $\tau$ ). За критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции *r* от 0,3 до 0,7 при  $p < 0,05$  означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками;  $r > 0,7$  при  $p < 0,05$  – сильную и достоверную связь; отрицательное значение *r* соответствовало обратной корреляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных и прошедших все этапы исследования, представлена в таблице 1.

В части данных о сопутствующих заболеваниях у пациентов, участвовавших в исследовании, важной представляется следующая информация. В группу исследования были включены 108 человек, что составило 76,1%, у которых помимо ДГПЖ было диагностировано по крайней мере одно сопутствующее заболевание. В свою очередь, среди этих пациентов множественными сопутствующими заболеваниями по разным классам болезней страдали 51 человек (35,9% когорты). Наконец, без сопутствующей патологии (помимо ДГПЖ) в выборку включены 34 человека, что составило 23,9% от общего числа выборки.

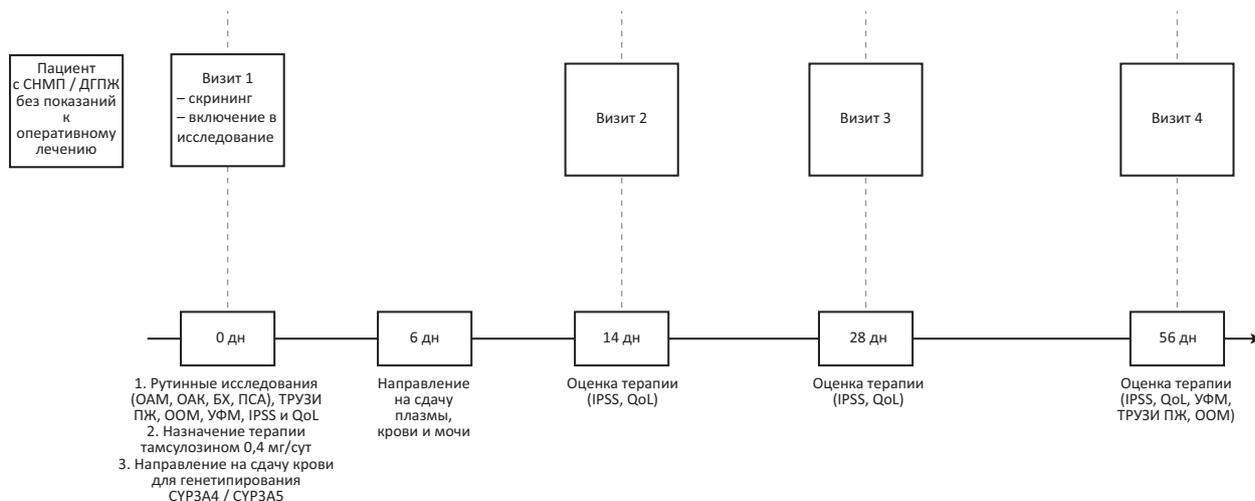
Список групп препаратов, принимаемых пациентами по поводу сопутствующей нозологии, представлен в таблице 2.

Следует отметить, что только 1 пациент из выборки принимал препарат ингибитор СYP3A в качестве сопутствующей фармакотерапии при лечении СНМП, ассоциированного с ДГПЖ.

### Основной результат исследования

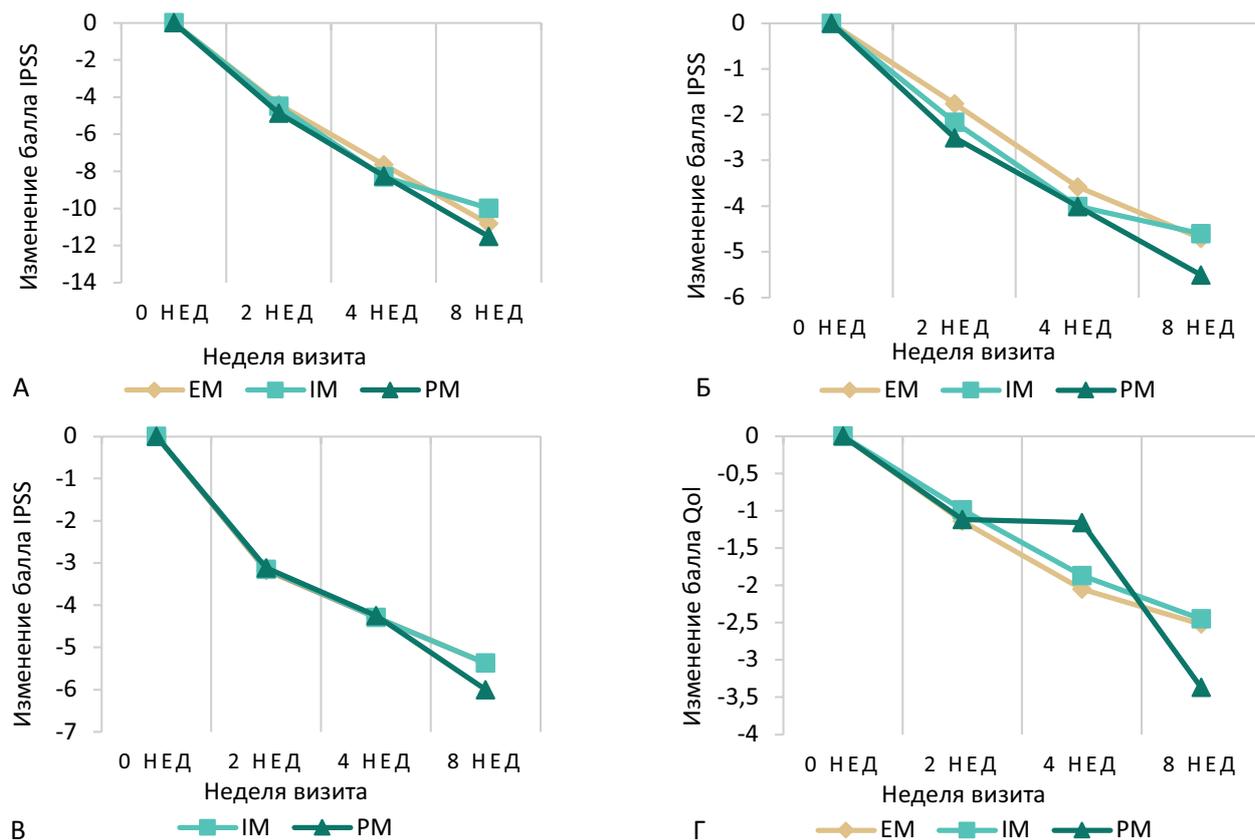
#### Оценка эффективности

В исследуемой выборке из 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ, принимавших тамсулозин, распределение генотипов по изучаемым аллельным вариантам соответствовало ожидаемым и согласовывалось с распределением по закону Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствовало о том, что распределение частоты генотипов в данной выборке пациентов отражало их распределение в популяции в целом (табл. 3).



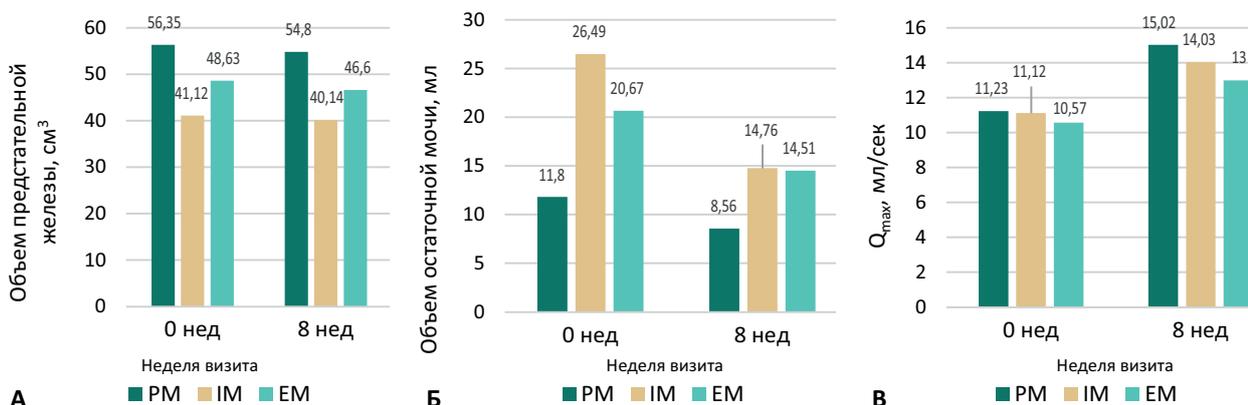
**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

Примечание: СНМП – симптомы нижних мочевых путей; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ОАМ – общий анализ мочи; ОАК – общий анализ крови; БХ – биохимический анализ крови; ПСА – анализ на простат-специфический антиген; ТРУЗИ ПЖ – трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы; ООМ – объем остаточной мочи; УФМ – урофлоуметрия; IPSS – Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы (International Prostate Symptom Score); QoL – шкала IPSS по оценке качества жизни (Quality of Life).



**Рисунок 2 – Динамика изменений суммы баллов по шкале IPSS**

Примечание: А – общий балл по опроснику IPSS; Б – субшкала обструктивных симптомов; В – субшкала ирритативных симптомов; Г – шкала IPSS по оценке качества жизни (Quality of life). EM – «быстрые» метаболизаторы; IM – «промежуточные» метаболизаторы; PM – «медленные» метаболизаторы.



**Рисунок 3 – Сравнение данных инструментальной оценки эффективности терапии**  
 Примечание: А – объем предстательной железы; Б – объем остаточной мочи; В – максимальная скорость струи мочи;  
 EM – «быстрые» метаболизаторы; IM – «промежуточные» метаболизаторы; PM – «медленные» метаболизаторы.

**Таблица 1 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов**

Показатель	Значение	n
Средний возраст (Me [Мин; Макс]), лет	68 [37; 86]	142
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	26,83±4,31	142
Курение, n (%)	25 (17,6)	142
Алкоголь, n (%)	77 (54,22)	142
Креатинин, ммоль/л (M±SD)	85,4±13,78	142
Мочевина, ммоль/л (M±SD)	5,8±1,41	142
Относительная плотность, г/л (M±SD)	1015,5±8,58	142
pH мочи	5,72±0,7	142
Гемоглобин, г/л (M±SD)	148,5±13,46	142
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /л (M±SD)	5,34±3,63	142
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (M±SD)	7,8±2,32	142
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (M±SD)	258,1±69,88	142
СОЭ, мм/час (M±SD)	12,02±10,42	142
ПСА, нг/мл (M±SD)	2,59±1,73	142
Сопутствующие заболевания, n (%):		
1. Сердечно-сосудистые:		
– Гипертоническая болезнь	98 (69,0)	
– Ишемическая болезнь сердца	68 (47,8)	
– Другие	21 (14,7)	
2. Эндокринологические (сахарный диабет 2 типа – инсулиннезависимый)		
3. Пульмонологические (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма)		
4. Гастроэнтерологические		
5. Урологические (мочекаменная болезнь, киста почки, эректильная дисфункция)		
6. Неврологические (дегенеративно дистрофические заболевания позвоночника, межпозвонковые грыжи)		
Итого, n (%):	108 (76,0)	
Коморбидные пациенты	51 (35,9)	
Без сопутствующей патологии	34 (23,9)	

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПСА – анализ на простат-специфический антиген.

Таблица 2 – Сопутствующая медикаментозная терапия у пациентов в период наблюдения

Лекарственная группа	n	Препараты	Ингибиторы СУРЗА	Индукторы СУРЗА	Субстраты СУРЗА
Диуретики	10	индапамид спиронолактон	–	–	–
Блокаторы кальциевых каналов	10	амлодипин лерканидипин	нифедипин (n=1)	–	–
Антагонист ангиотензиновых рецепторов	3	кандесартан телмисартан валсартан	–	–	–
Диабетические	6	метформин гликлазид эмпаглифлозин маннинил инсулин	–	–	–
иАПФ	14	периндоприл лизиноприл эналаприл	–	–	эналаприл (n=4)
Антикоагулянты	1	апиксабан	–	–	апиксабан
β-адреноблокаторы	15	бисопролол небиволол метопролол	–	–	–
Статины	11	аторвостатин розувостатин симвостатин	–	–	аторвостатин розувостатин симвостатин
НПВП	1	парацетамол	–	–	–
Антиагреганты	23	ацетилсалициловая кислота клопидогрел тикагрелол	–	–	–
Другие	10	месалазин изосорбит динитрит тербинафин формотерол метотрексат тофизопам фенибут фосфоглиф ребагит	–	–	симбекорд ингаляционные глюкокортикостероиды (n=3)
Без сопутствующей медикаментозной терапии, n (%)	73 (51,4)	–	–	–	–

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3 – Распределение генотипов по изучаемым полиморфизмам по частоте, соответствие распределения закону Харди–Вайнберга

Аллельный вариант	Алели	n (%)	Генотипы	n (%)	$\chi^2$	Значение p
СУРЗА4*1В (с.-392G >A, rs2740574)	A	270 (95,1)	AA	128 (90,1)	0,3817	0,8262
	G	14 (4,9)	AG	14 (9,9)		
			GG	0 (0)		
СУРЗА4*22 (с.522-191C >T, rs35599367)	C	275 (96,8)	CC	133 (93,7)	0,1520	0,9267
	T	9 (3,2)	CT	9 (6,3)		
			TT	0 (0)		
СУРЗА5*3 (с.6986A >G, rs776746)	A	19 (6,7)	AA	1 (0,7)	0,2400	0,8869
	G	265 (93,3)	AG	17 (11,9)		
			GG	124 (87,4)		

**Таблица 4 – Распределение фенотипических вариантов по CYP3A в исследуемой выборке**

Фермент	Фенотип	Частота, n (%)	Генотипы
CYP3A	«Медленные» метаболизаторы (PM)	8 (5,6)	CYP3A4*22/*22 и CYP3A5*3*3
	«Промежуточные» метаболизаторы (IM)	117 (82,4)	CYP3A4*1/*1 и CYP3A5*3/*3, CYP3A4*1/*22 и CYP3A5*1/*3
	«Быстрые» метаболизаторы (EM)	17 (12,0)	CYP3A4*1/*1 и CYP3A5*1/*3, CYP3A4*1/*1 и CYP3A5*1/*1

**Таблица 5 – Данные показателей оценки эффективности фармакотерапии тамсулозином у пациентов в выборке**

Визит	Параметр	Генотип CYP3A4*1B			Генотип CYP3A4*22			Генотип CYP3A5*3		
		AA (n=128)	AG (n=14)	p	CC (n=133)	CT (n=9)	p	AA+AG (n=18)	GG (n=124)	p
1 (0 день)	IPSS, балл	19,06±7,22	20,71±6,04	0,41	19,18±7,06	19,77±8,25	0,81	20,05±7,22	19,10±7,12	0,59
	Субшкала ирритативных симптомов	10,54±4,7	10,78 ±4,02	0,83	10,51±4,65	11,33 ±4,44	0,61	10,94 ±4,41	10,51±4,67	0,71
	Субшкала обструктивных симптомов	8,0 [5,5; 11,0]	9,0 [7,0; 13,0]	0,30	8,0 [6,0; 11,0]	8,0 [5,0; 13,0]	0,78	8,0 [6,0; 14,0]	8,0 [6,0; 11,0]	0,7
	QoL	5,12 ±0,80	5,5 ±0,75	0,09	5,15 ±0,80	5,33 ±0,86	0,51	5,16 ±0,78	5,16 ±0,81	0,97
	Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	35,25 [29,69; 47,3]	48,5 [30,32; 70,0]	0,10	35,66 [30,0; 48,5]	40,0 [33,2; 63,6]	0,92	42,6 [29,08; 63,5]	35,25 [30,0; 48,05]	0,43
	ООМ, мл	15,0 [2,5; 31,75]	18,5 [5,0; 40,0]	0,46	15,0 [2,0; 35,79]	9,0 [5,0; 20,14]	0,87	12,5 [0,0; 38,07]	15,0 [3,5; 33,75]	0,65
	Q <sub>max</sub> , мл/сек	10,9 [8,1; 13,8]	9,45 [7,7; 12,3]	0,30	11,0 [8,5; 13,3]	10,9 [8,8; 14,0]	0,78	10,8 [8,3; 12,7]	10,95 [8,65; 13,45]	0,83
2 (2 недели)	IPSS, балл	-4,42±4,57	-5,28±5,29	0,51	-4,48±4,62	-4,88±5,03	0,79	-4,44±4,0	-4,51±4,73	0,95
	Субшкала ирритативных симптомов	-3,17±3,35	-2,92 ±3,12	0,84	-3,14±3,36	-3,33 ±2,73	0,86	-3,27±3,12	-3,13±3,36	0,86
	Субшкала обструктивных симптомов	-2,0 [-3,0; 0,0]	-2,5 [-4,0; 0,0]	0,92	-2,0 [-3,0; 0,0]	-2,0 [-4,0; -1,0]	0,80	-1,0 [-3,0; 0,0]	-2,0 [-3,0; -0,5]	0,37
	QoL	-1,03 ±1,11	-1,21 ±0,97	0,55	-1,04 ±1,11	-1,11 ±0,92	0,86	-1,38 ±1,37	-1,0 ±1,05	0,16
3 (4 недели)	IPSS, балл	-8,10±6,21	-9,35±5,56	0,47	-8,20±6,13	-8,55±6,69	0,86	-7,83±4,21	-8,28±6,39	0,77
	Субшкала ирритативных симптомов	-4,25±3,83	-4,35 ±2,89	0,94	-4,24±3,80	-4,55 ±2,83	0,81	-4,22±2,34	-4,27±3,91	0,95
	Субшкала обструктивных симптомов	-4,0 [-6,0; -2,0]	-4,0 [-9,0; -2,0]	0,44	-4,0 [-6,0; -2,0]	-3,0 [-6,0; -1,0]	0,76	-3,5 [-5,0; -2,0]	-4,0 [-6,0; -2,5]	0,69
	QoL	-1,84 ±1,25	-2,21 ±1,36	0,29	-1,66 ±1,11	-1,89 ±1,27	0,60	-2,05 ±1,55	-1,85 ±1,22	0,53
4 (8 недель)	IPSS, балл	-9,93±7,14	-12,28±6,26	0,24	-10,08±7,11	-11,44±6,87	0,57	-10,83±5,42	-10,07±7,30	0,67
	Субшкала ирритативных симптомов	-5,40±4,35	-6,35 ±2,70	0,49	-5,45±4,30	-6,11 ±2,80	0,65	-6,16±2,74	-5,40±4,39	0,47
	Субшкала обструктивных симптомов	-4,0 [-7,0; -2,0]	-6,0 [-10,0; -3,0]	0,29	-4,0 [-7,0; -2,0]	-4,0 [-8,0; -2,0]	0,71	-4,0 [-8,0; -2,0]	-4,0 [-7,0; -2,0]	0,88
	QoL	-2,47 ±1,38	-2,85 ±1,74	0,34	-3,22 ±1,64	-2,46 ±1,39	0,12	-2,5 ±1,65	-2,51 ±1,38	0,96
	Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	36,1 [29,12; 46,9]	37,75 [31,2; 64,0]	0,31	36,5 [29,0; 47,21]	37,9 [32,0; 62,05]	0,48	37,75 [28,09; 59,0]	36,1 [29,62; 47,6]	0,77
	ООМ, мл	7,0 [2,5; 19,0]	9,0 [5,0; 20,0]	0,33	7,0 [3,0; 20,0]	7,0 [5,0; 10,0]	0,86	8,0 [3,0; 15,0]	7,0 [2,5; 19,35]	0,77
Δ ООМ	-5,0 [-17,37; 1,0]	-8,39 [-23,0; 0,0]	0,61	-6,0 [-18,0; 1,0]	-2,76 [-17,14; 1,0]	0,53	-7,5 [-14,0; 3,0]	-5,0 [-19,0; 1,0]	0,55	
Q <sub>max</sub> , мл/сек	13,8 [9,1; 17,2]	12,75 [7,8; 16,7]	0,52	14,0 [10,3; 17,2]	14,7 [13,2; 16,7]	0,45	14,05 [8,7; 16,2]	14,0 [11,0; 17,2]	0,42	
ΔQ <sub>max</sub>	2,3 [-0,1; 5,0]	2,6 [0,9; 4,4]	0,74	2,8 [0,8; 5,0]	4,3 [2,4; 5,4]	0,40	2,65 [0,9; 3,9]	2,8 [0,8; 5,3]	0,60	

Примечание: IPSS – Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы (International Prostate Symptom Score); QoL – шкала IPSS по оценке качества жизни (Quality of life); ООМ – объем остаточной мочи; Q<sub>max</sub> – максимальная скорость струи мочи по результатам урофлоуметрии.

Таблица 6 – Распределение НПР в исследуемой выборке

Вид НПР	n (%)
Ретроградная эякуляция	8 (22,2)
Ортостатическая гипотензия	7 (19,5)
Изжога	4 (11,1)
Головокружение	4 (11,1)
Гипертония	3 (8,4)
Диспепсия	2 (5,5)
Головные боли	2 (5,5)
Помутнение зрения	2 (5,5)
Эректильная дисфункция	1 (2,8)
Диарея	1 (2,8)
Боль в спине	1 (2,8)
Ринит	1 (2,8)
Всего	36

Примечание: НПР – нежелательная побочная реакция.

Таблица 7 – Частота встречаемости НПР пациентов с учетом классификации метаболической активности CYP3A

Фермент	Фенотип	n (%)	p
CYP3A	IM	5 (20,8%)	0,168
	EM	19 (79,2%)	
	PM	0 (0%)	

Примечание: для расчетов *p*-значения использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. EM – «быстрые» метаболизаторы; IM – «промежуточные» метаболизаторы; PM – «медленные» метаболизаторы.

Таблица 8 – Данные описательной статистики значений  $Css_{min}$  тамсулозина в исследованной выборке

Параметр	Значение
Количество проб	75
Среднее (M), нг/мл	8,2
SD	7,78
Медиана (Me), нг/мл	5,9
Q1	2,13
Q3	11,6
Максимум, нг/мл	26,5
Минимум, нг/мл	0,0

Таблица 9 – Сравнение значений  $Css_{min}$  тамсулозина в группах EM, IM и PM по CYP3A

Показатель	EM (n=11)		IM (n=61)		PM (n=3)		<i>p</i>
	EM (n=11)	min–max	IM (n=61)	min–max	PM (n=3)	min–max	
$Css_{min}$ (Me [25,75]), нг/мл	7,26[0,0;15,05]	0–23,4	5,88[2,4;11,6]	0–26,5	8,4[0,18;10,19]	0,18–10,19	0,9539

Примечание: для расчета *p*-значения использовался *H*-тест Крускала-Уоллиса. EM – «быстрые» метаболизаторы; IM – «промежуточные» метаболизаторы; PM – «медленные» метаболизаторы.

Таблица 10 – Сравнение значений  $Css_{min}$  тамсулозина между пациентами относительно носительства вариантов CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22 и CYP3A5\*3

Аллель	Генотип	n	$Css_{min}$ (Me [25,75]), нг/мл	min–max	<i>p</i>
CYP3A4*1B	AG	8	7,21 [2,25;19,22]	0–26,5	0,57
	AA	67	5,88 [2,13;11,3]	0–26,3	
CYP3A4*22	CT	4	9,29 [4,29;18,34]	0,18–26,5	0,37
	CC	71	5,88 [2,13;11,6]	0–26,3	
CYP3A5*3	AG	11	7,26 [0,0;15,05]	0,0–23,4	0,76
	GG	64	5,89 [2,36;11,45]	0–26,5	

Примечание: для расчетов *p*-значения использовался тест Манна-Уитни.

**Таблица 11 – Результаты проведенного ВЭЖХ-МС/МС по определению в моче концентрации кортизола и 6b-НС**

Группы (n=131)	Значения	Концентрация Кортизола, нг/мл	Концентрация 6b-НС, нг/мл	6b-НС / кортизол (усл. ед)
EM (n=16)	Me	60,6	129,05	1,9
	Q1	43,3	106,2	1,55
	Q3	97,65	217,25	3,85
	max	175,2	325,4	5,8
	min	18,4	19,2	0,8
IM (n=108)	Me	51,65	104,75	2,4
	Q1	28,65	64,45	1,3
	Q3	84,5	178,6	4,1
	max	273,9	1075,5	8,8
	min	1,6	6,1	0,2
PM (n=7)	Me	43,12	132,72	2,97
	Q1	36,08	105,25	5,31
	Q3	50,92	289,54	2,55
	max	129,78	80,45	7,97
	min	28,09	344,02	2,23

Примечание: EM – «быстрые» метаболизаторы; IM – «промежуточные» метаболизаторы; PM – «медленные» метаболизаторы.

**Таблица 12 – Разница в значениях метаболического отношения 6-НС / кортизол у пациентов с разными фенотипами по CYP3A**

Группы пациентов по фенотипам по CYP3A	Результаты сравнения
EM vs IM vs PM	0,235
EM vs IM	0,902
IM vs PM	0,106467
EM vs PM	0,076627

Примечания: для расчетов *p*-значения использовались *H*-тест Крускала–Уоллиса и попарный *U*-тест Манна–Уитни.

**Таблица 13 – Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена ( $r_s$ ), отражающих взаимосвязь между концентрацией кортизола, 6b-НС и отношением 6b-НС / кортизола у пациентов и разностью величин изучаемых клинических показателей до и после терапии**

Показатель	Концентрация кортизола	<i>p</i>	Концентрация 6b-НС	<i>p</i>	6b-НС / кортизол	<i>p</i>
IPSS	-0,047027	>0,05	0,073377	>0,05	-0,105449	>0,05
OC	-0,004519	>0,05	0,045193	>0,05	-0,059237	>0,05
ИС	-0,058387	>0,05	0,084310	>0,05	-0,114064	>0,05
QoL	-0,057905	>0,05	-0,048397	>0,05	-0,019504	>0,05
$\Delta$ OOM	-0,098710	>0,05	0,098710	>0,05	0,163890	>0,05
$\Delta$ Qmax	-0,103879	>0,05	-0,103879	>0,05	0,035049	>0,05

Примечание: OC – субшкала IPSS по оценке тяжести обструктивных симптомов; ИС – субшкала IPSS по оценке тяжести ирритативных симптомов; QoL – шкала IPSS по оценке качества жизни (Quality of Life), OOM – объем остаточной мочи;  $Q_{max}$  – максимальная скорость струи мочи по результатам урофлоуметрии.

По результатам генотипирования в зависимости от генотипа и кодируемой фенотипической активности CYP3A все пациенты были разделены на группы по уровню активности ферментов [16]. Распределение фенотипических вариантов активности CYP3A представлено в таблице 4.

Динамика изменения субъективной оценки симптоматики СНМП по шкале IPSS, субшкалам и QoI среди пациентов, относящихся к разным типам метаболитов по CYP3A, представлена на рисунке 2.

Таким образом, полученные данные демонстрируют отсутствие статистически значимой (при использовании ANOVA-тест) связи между фенотипом по CYP3A и клиническими параметрами оценки эффективности терапии тамсулозином в выборке обследованных пациентов с СНМП при ДГПЖ ( $p > 0,05$ ).

На рисунке 3 представлены данные сравнения показателей объема предстательной железы, OOM и  $Q_{max}$  у пациентов из групп PM, IM и EM на 1 и 4 визитах.

Проведенный анализ показывает отсутствие статистически значимой связи между фенотипом, определенным по генотипу CYP3A4 и CYP3A5, и клиническими параметрами оценки эффективности терапии тамсулозином в исследованной выборке пациентов ( $p > 0,05$  по *U*-тесту Манна–Уитни).

Далее был произведен поиск взаимосвязей между клиническими параметрами оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ и носительством отдельных полиморфных маркеров генов: CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3 (табл. 5).

При сравнении результатов лечения пациентов, вошедших в исследование между объединённой группой носителей полиморфизма CYP3A5\*3 (AA+AG) и неносителями (GG) на протяжении периода наблюдения, статистически значимых данных выявлено не было. Аналогичные результаты были получены при анализе влияния носительства полиморфизмов CYP3A4\*1B и CYP3A4\*22 на клинические параметры терапии тамсулозином СНМП при ДГПЖ.

Анализ результатов расчета показал, что в группе из 142 пациентов статистически значимых ассоциаций ни по одному из рассматриваемых клинических параметров и носительством вариантов CYP3A4 и CYP3A5 у пациентов выявлено не было.

#### Оценка безопасности

На протяжении всего периода наблюдения за пациентами, принимавших тамсулозин по показанию СНМП при ДГПЖ, всего у 30 пациентов было выявлено 36 случаев развития НПР (табл. 6).

При этом 24 пациента заявляли о развитии у них одной НПР, а 6 пациентов – более 1 НПР. Среди всех пациентов, у которых развилось НПР, ни одно из них не стало причиной отмены назначенной терапии.

Распределение НПР согласно фенотипам CYP3A представлено в таблице 7.

#### Оценка взаимосвязи равновесной остаточной концентрации тамсулозина с фенотипом CYP3A и аллельными вариантами CYP3A4 и CYP3A5

Среди 142 пациентов с СНМП при ДГПЖ получавших терапию тамсулозином, у 88 пациентов был осуществлен забор плазмы крови для определения равновесной остаточной концентрации ( $C_{ss_{min}}$ ) препарата. Из 88 проб для анализа были отобраны результаты 75 образцов, а 13 было исключено ввиду завышенных абсолютных значений  $C_{ss_{min}}$ , что могло быть связано с тем, что пациенты принимали очередную дозу препарата перед приемом у врача и до сдачи образца плазмы крови. Данные описательной статистики результатов образцов, включенных для анализа, представлены в таблице 8.

Проведена оценка влияния фенотипов CYP3A на  $C_{ss_{min}}$  тамсулозина у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Статистический расчёт был произведен для групп EM ( $n=11$ ), IM ( $n=61$ ) и PM ( $n=3$ ) (табл. 9).

По результатам сравнения групп каких-либо значимых ассоциаций между значениями  $C_{ss_{min}}$  тамсулозина и типом фенотипа CYP3A (EM, IM и PM) пациентов выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Сравнение  $C_{ss_{min}}$  тамсулозина у пациентов в исследуемой выборке относительно носительства вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 не выявил наличия значимых различий между носителями и неносителями аллелей CYP3A4\*1B ( $p=0,57$ ), CYP3A4\*22 ( $p=0,37$ ) и CYP3A5\*3 ( $p=0,76$ ) (табл. 10).

#### Оценка влияния активности изоферментов CYP3A на эффективность и безопасность

Метаболическое отношение 6b-НС / кортизол в моче было определено у 131 пациента. Результаты генотипирования CYP3A по 6b-НС / кортизол в моче у пациентов с СНМП при ДГПЖ, генотипированных по аллельным вариантам CYP3A4 и CYP3A5, и их описательная статистика представлены в таблице 11 и на рисунке 4.

Не было обнаружено связи между метаболическим отношением 6b-НС / кортизол в моче и фенотипом CYP3A, кодируемых по сочетанию генотипов вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 (табл. 12).

Корреляционный анализ Спирмена показал отсутствие статистически значимой связи между концентрациями кортизола, 6b-НС, их отношением и всеми изученными показателями эффективности и безопасности терапии тамсулозином в выборке пациентов (табл. 13).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Биотрансформация тамсулозина в организме происходит под действием ферментов CYP3A4 и

CYP2D6. В инструкциях препаратов тамсулозина в разделе мер предосторожности дается информация о том, что не следует применять препарат в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол) и CYP2D6 (например, пароксетин), применять с осторожностью с умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, эритромицин) и CYP2D6 (например, тербинафин). Очевидно, что функциональная активность ферментов метаболиторов играет ключевую роль в лекарственном ответе препарата.

Ранее рядом авторов была исследована потенциальная роль генетических маркеров, кодирующих изменение активности ферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP2D6, на вариабельность параметров фармакокинетики препарата у здоровых добровольцев. Так, в работе Kim K.A. и соавт. (2018) исследовали влияние аллельных вариантов генов CYP2D6 (\*2, \*4, \*5, \*10, \*14, \*21, \*41 и \*xN) и CYP3A5 (\*3) на пиковую концентрацию ( $C_{max}$ ) и суммарную концентрацию препарата в промежуток наблюдения (AUC) в плазме крови у 29 добровольцев. Авторы заключили, что значимый эффект на значения  $C_{max}$  и AUC оказывает носительство маркеров CYP2D6\*4 и \*10, тогда как генотипы по CYP3A5\*3 никак не влияли на изучаемые параметры [21]. В другой работе Villapalos-García G. и соавт. (2021) в группе 79 здоровых добровольцев было показано, что у субъектов, являющихся «медленными» метаболиторами по CYP3A5, ниже показатели клиренса (Cl/F) тамсулозина, чем у «нормальных» и «быстрых» метаболиторов, но ассоциации нивелировались после коррекции поправкой на множественное сравнение. Значимые взаимосвязи обнаружены для вариантов CYP2D6: у «медленных» (\*4/\*4 и \*4/\*5) и «промежуточных» (\*1/\*4, \*1/\*5, \*4/\*15) метаболиторов по CYP2D6 отмечались более высокие значения AUC ( $p=0,004$ ), более высокий  $T_{1/2}$  ( $p=0,008$ ) и более низкий показатель Cl/F ( $p=0,006$ ) по сравнению с «нормальными» (\*1/\*1) и «быстрыми» (\*1/\*1x2) метаболиторами [22].

Стоит отметить, что абсолютное большинство работ по фармакогенетике тамсулозина исследуют вопрос влияния маркеров CYP2D6 на фармакокинетику препарата, во всех случаях исследования проведены на здоровых добровольцах относительно молодого возраста [21–24].

В нашем исследовании впервые была проведена попытка оценить вклад носительства аллельных вариантов генов CYP3A4 и CYP3A5 на эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Совместная консенсусная рекомендация Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) относит варианты CYP3A4\*22 (rs35599367) и CYP3A5\*3 (rs776746) к маркерам первого уровня, минимуму для тестирования, если препарат метаболизируется

данными ферментами. Другие аллели, CYP3A5\*6 и CYP3A5\*7 также относящиеся к первому уровню, в нашей работе не изучались, в связи с их низкой распространённостью среди европейской популяции [13]. Именно этим был обусловлен выбор маркеров для нашего исследования.

Анализ результатов нашей работы показывает, что фенотип CYP3A пациентов, определяемый по генотипам CYP3A4 и CYP3A5, не играет существенной роли в модуляции значений баллов по шкале IPSS, используемой для субъективной оценки эффективности проводимой терапии, и не влияет на частоту развития НПР в ответ на прием лекарства. Даже, несмотря на то, что варианты CYP3A4\*22 (rs35599367) и CYP3A5\*3 (rs776746) кодируют альтернативный сплайсинг, приводят к укорочению белка и экспрессии нефункционального белка, анализ их вклада по отдельности в нашем исследовании не выявил никаких ассоциаций с параметрами оценки эффективности терапии тамсулозином (IPSS, QoL, OOM и  $Q_{max}$ ).

Все больше данных свидетельствуют о том, что генетические вариации CYP3A4 и CYP3A5 вносят существенный вклад в межиндивидуальную вариабельность метаболической активности CYP3A [15, 16]. В частности, основное внимание авторов направлено на CYP3A4\*22 (rs35599367) и CYP3A5\*3 (rs776746), для которых многие исследования выявили влияние их носительства на активность CYP3A. В настоящей работе мы изучили совместный вклад данных полиморфных маркеров на фенотипическую активность CYP3A, который в свою очередь был оценен по уровню метаболизма эндогенного кортизола – эндогенного субстрата фермента. Суть метода определения активности CYP3A сводится к тому, что по отношению метаболита 6b-НС к исходному кортизолу можно судить об активности фермента. Мы не нашли разницы между отношениями 6-НС / кортизол при сравнении в группах «медленных», «промежуточных» и «быстрых» метаболиторов. Фенотипирование CYP3A по 6b-НС / кортизол не всегда является удобным и надежным способом определения активности фермента, что подтверждалось рядом исследований [25, 26]. В нашем случае результаты так же свидетельствуют о том, что нет связи между метаболической активностью CYP3A, определяемой по отношению эндогенного кортизола и его метаболита, и носительством аллелей, кодирующих снижение функциональной активности CYP3A. Анализ также не выявил корреляций между 6b-НС / кортизол и показателями эффективности терапии тамсулозином у пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Исследования *in vitro* показывают, что образование метаболитов тамсулозина, AM-1, M-1 и M-2, катализируется CYP3A4, в то время как образование M-3 и M-4 катализируется

CYP2D6 [27], а основное фармакологическое действие обусловлено исходным соединением. Учитывая путь метаболизма и факт потенциального негативного влияния при совместном приеме ингибиторов CYP3A4, влияние CYP3A на фармакокинетические параметры терапии тамсулозином неоспоримы. Однако если предположить, что варианты CYP2D6 играют преимущественную роль в метаболизме препарата, то вклад вариантов CYP3A может быть замаскирован активностью CYP2D6. Это может объяснять и результаты, полученные в нашем исследовании.

### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования были: относительно небольшой объем выборки, поэтому некоторые возможные клинически значимые ассоциации между факторами не могли быть доказаны статистическими методами. Также стоит отметить ограниченный период наблюдения, ограниченное число генов-кандидатов и аллельных вариантов CYP3A4 и CYP3A5 в анализе. В работе не анализировался вклад генов-кандидатов и аллельных вариантов гена фермента CYP2D6, который также

участвует в метаболизме тамсулозина. Исследование проводилось в условиях амбулаторного приема в поликлинике, что не позволяет минимизировать влияние режима дня, образа жизни, диеты, возможной сопутствующей фармакотерапии и других факторов на вариабельность клинических параметров эффективности и безопасности, значений измеряемой равновесной остаточной концентрации препарата, вариабельности концентраций кортизола и его метаболита, использованных для оценки активности ферментов CYP3A.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможная связь между носительством аллельных вариантов CYP3A4\*1B, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3, активностью CYP3A, оцениваемой по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита, уровнем плазменной концентрации, эффективностью и безопасностью тамсулозина не подтверждена. Вопрос о вкладе генетических полиморфизмов CYP3A4 и CYP3A5 на клинические параметры терапии тамсулозином требует дальнейшего изучения с увеличением выборки пациентов, с включением в анализ маркеров гена CYP2D6.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда по гранту № 23-15-00310 «Персонализированная фармакотерапия пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основе использования молекулярных биомаркеров ADME-процессов».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Ш.П. Абдуллаев – идея и концепция исследования, проведение исследования, систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; М.Н. Шатохин – идея и разработка концепции рукописи, систематизация литературных данных, редактирование текста, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; О.Л. Сигаило – анализ и интерпретация данных литературы, участие в проведении исследования, анализ и обсуждение полученных результатов; Ш.П. Абдуллаев – идея и концепция исследования, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; П.О. Бочков – разработка методик и проведение количественного определения концентрации препарата в плазме крови, постановка методики фенотипирования в образцах, статистическая обработка данных, редактирование текста, формулировка выводов; С.Н. Тучкова – проведение генотипирования образцов, редактирование текста рукописи; О.В. Теодорович – участие в разработке концепции рукописи, редактирование отдельных разделов рукописи; О.Б. Лоран – критический пересмотр рукописи, утверждение окончательной версии разделов рукописи для публикации; Д.А. Сычев – разработка концепции исследования, критический анализ полученных результатов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wei J.T., Calhoun E., Jacobsen S.J. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia // J Urol. – 2005. – Vol. 173, No. 4. – P. 1256–1261. DOI: 10.1097/01.ju.0000155709.37840.fe
2. McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L., Barry M.J., Bruskewitz R.C., Donnell R.F., Foster H.E. Jr., Gonzalez C.M., Kaplan S.A., Penson D.F., Ulchaker J.C., Wei J.T. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia // J Urol. – 2011. – Vol. 185, No. 5. – P. 1793–1803. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.074
3. Michel M.C., Kenny B., Schwinn D.A. Classification of

- alpha 1-adrenoceptor subtypes // *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* – 1995. – Vol. 352, No. 1. – P. 1–10. DOI: 10.1007/BF00169183
4. Roehrborn C.G. Efficacy of alpha-adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol.* – 2009. – Vol. 11, Suppl 1. – P. S1–S8.
  5. Knox C., Wilson M., Klinger C.M., Franklin M., Oler E., Wilson A., Pon A., Cox J., Chin N.E.L., Strawbridge S.A., Garcia-Patino M., Kruger R., Sivakumaran A., Sanford S., Doshi R., Khetarpal N., Fatokun O., Doucet D., Zubkowski A., Rayat D.Y., Jackson H., Harford K., Anjum A., Zakir M., Wang F., Tian S., Lee B., Liigand J., Peters H., Wang R.Q.R., Nguyen T., So D., Sharp M., da Silva R., Gabriel C., Scantlebury J., Jasinski M., Ackerman D., Jewison T., Sajed T., Gautam V., Wishart D.S. DrugBank 6.0: the Drug-Bank Knowledgebase for 2024 // *Nucleic Acids Research.* – 2024. – Vol. 52, No. D1. – P. D1265–D1275. DOI: 10.1093/nar/gkad976
  6. Domanski T.L., Finta C., Halpert J.R., Zaphiropoulos P.G. cDNA cloning and initial characterization of CYP3A43, a novel human cytochrome P450 // *Mol Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59, No. 2. – P. 386–392. DOI: 10.1124/mol.59.2.386
  7. Huang W., Lin Y.S., McConn D.J. 2<sup>nd</sup>, Calamia J.C., Totah R.A., Isoherranen N., Glodowski M., Thummel K.E. Evidence of significant contribution from CYP3A5 to hepatic drug metabolism // *Drug Metab Dispos.* – 2004. – Vol. 32, No. 12. – P. 1434–1445. DOI: 10.1124/dmd.104.001313
  8. Kivistö K.T., Bookjans G., Fromm M.F., Griese E.U., Münzel P., Kroemer H.K. Expression of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7 in human duodenal tissue // *Br J Clin Pharmacol.* – 1996. – Vol. 42, No. 3. – P. 387–389. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1996.42615.x
  9. Shimada T., Yamazaki H., Mimura M., Inui Y., Guengerich F.P. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1994. – Vol. 270, No. 1. – P. 414–423.
  10. Lamba J.K., Lin Y.S., Schuetz E.G., Thummel K.E. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2002. – Vol. 54, No. 10. – P. 1271–1294. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00066-2
  11. Ozdemir V., Kalow W., Tang B.K., Paterson A.D., Walker S.E., Endrenyi L., Kashuba A.D. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method // *Pharmacogenetics.* – 2000. – Vol. 10, No. 5. – P. 373–388. DOI: 10.1097/00008571-200007000-00001
  12. Mulder T.A.M., van Eerden R.A.G., de With M., Elens L., Hesselink D.A., Matic M., Bins S., Mathijssen R.H.J., van Schaik R.H.N. CYP3A4\*22 Genotyping in Clinical Practice: Ready for Implementation? // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12:711943. DOI: 10.3389/fgene.2021.711943
  13. Pratt V.M., Cavallari L.H., Fulmer M.L., Gaedigk A., Hachad H., Ji Y., Kalman L.V., Ly R.C., Moyer A.M., Scott S.A., van Schaik R.H.N., Whirl-Carrillo M., Weck K.E. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase // *J Mol Diagn.* – 2023. – Vol. 25, No. 9. – P. 619–629. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.06.008
  14. Saiz-Rodríguez M., Almenara S., Navares-Gómez M., Ochoa D., Román M., Zubiaur P., Koller D., Santos M., Mejía G., Borobia A.M., Rodríguez-Antona C, Abad-Santos F. Effect of the Most Relevant CYP3A4 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetic Parameters of 10 CYP3A Substrates // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8, No. 4. – P. 94. DOI: 10.3390/biomedicines8040094
  15. Werk A.N., Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014. – Vol. 96, No. 3. – P. 340–348. DOI: 10.1038/clpt.2014.129
  16. Van Schaik R.H., van der Heiden I.P., van den Anker J.N., Lindemans J. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin Chem.* 2002. – Vol. 48, No. 10. – P. 1668–1671. DOI: 10.1093/clinchem/48.10.1668
  17. Bains R.K., Kovacevic M., Plaster C.A., Tarekegn A., Bekele E., Bradman N.N., Thomas M.G. Molecular diversity and population structure at the Cytochrome P450 3A5 gene in Africa // *BMC Genet.* – 2013. – Vol. 14. – Art. ID: 34. DOI: 10.1186/1471-2156-14-34
  18. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Whaley R., Klein T.E. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110, No. 3. – P. 563–572. DOI: 10.1002/cpt.2350
  19. Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M., Peterson J.F., Stein C.M., Sadee W., Wang D., Vinks A.A., He Y., Swen J.J., Leeder J.S., van Schaik R., Thummel K.E., Klein T.E., Caudle K.E., MacPhee I.A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing // *Clin Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 98, No. 1. – P. 19–24. DOI: 10.1002/cpt.113
  20. Смирнов В.В., Савченко А.Ю., Раменская Г.В. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидроокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP 3A4 // *Биомедицина.* – 2010. – № 4. – С. 56–60.
  21. Kim K.A., Park I.B., Park J.Y. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genetic polymorphisms on steady-state pharmacokinetics and hemodynamic effects of tamsulosin in humans // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 74, No. 10. – P. 1281–1289. DOI: 10.1007/s00228-018-2501-x
  22. Villalpos-García G., Zubiaur P., Navares-Gómez M., Saiz-Rodríguez M., Mejía-Abril G., Martín-Vílchez S., Román M., Ochoa D., Abad-Santos F. Effects of Cytochrome P450 and Transporter Polymorphisms on the Bioavailability and Safety of Dutasteride and Tamsulosin // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 718281. DOI: 10.3389/fphar.2021.718281
  23. Choi C.I., Bae J.W., Jang C.G., Lee S.Y. Tamsulosin exposure is significantly increased by the CYP2D6\*10/\*10 genotype // *J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 52, No. 12. – P. 1934–1938. DOI: 10.1177/0091270011432168
  24. Cho C.K., Kang P., Park H.J., Lee Y.J., Bae J.W., Jang C.G., Lee S.Y. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling of tamsulosin related to CYP2D6\*10 allele // *Arch Pharm Res.* – 2021. – Vol. 44, No. 11. – P. 1037–1049. DOI: 10.1007/s12272-021-01357-z
  25. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Скрыбин В.Ю., Галактионова Т.Е., Барна И.В., Антоненко А.П.,

- Вдовина М.Н., Пахомов С.Р., Савченко Л.Д., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена ABCB1 на эффективность и безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиазепина у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 39–50. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.06.39-50
26. Застрожин М.С., Панов А.С., Гришина Е.А., Смирнов В.В., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Иванов А.В., Скрябин В.Ю., Сорокин А.С., Савченко Л.Д., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность карбамазепина у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 60–68. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.02.60-68
27. Kamimura H., Oishi S., Matsushima H., Watanabe T., Higuchi S., Hall M., Wood S.G., Chasseaud L.F. Identification of cytochrome P450 isozymes involved in metabolism of the alpha1-adrenoceptor blocker tamsulosin in human liver microsomes // Xenobiotica. – 1998. – Vol. 28, No. 10. – P. 909–922. DOI: 10.1080/004982598238985

#### АВТОРЫ

**Абдуллаев Шохрух Пардабойевич** – аспирант кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-уролог НИЦ «Курчатовский институт». ORCID ID: 0000-0002-7737-1534. E-mail: luon@mail.ru

**Шатохин Максим Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач уролог-андролог, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина». ORCID ID: 0000-0002-1285-7357. E-mail: sh.77@mail.ru

**Сигаило Олег Леонидович** – ординатор кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0009-0007-9294-6504. E-mail: sigailooleg@gmail.com,

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** – кандидат биологических наук, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

**Бочков Павел Олегович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины,

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8555-5969. E-mail: bok-of@yandex.ru

**Тучкова Светлана Николаевна** – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752. E-mail: svetlanatuch1998@gmail.com

**Теодорович Олег Валентинович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; руководитель урологического центра, врач уролог-андролог, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина». ORCID ID: 0000-0002-5145-0445. E-mail: teoclinic1@gmail.com

**Лоран Олег Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-7531-1511. E-mail: olegloran@gmail.com

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dimasychev@mail.ru