

УДК 615.9; 616.89



Влияние генетического варианта CYP3A4*22 и уровня экспрессии плазменной микроРНК miR-27b на равновесную концентрацию силодозина и результаты терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: проспективное обсервационное исследование

Ш.П. Абдуллаев¹, И.В. Буре^{1, 2}, М.Н. Шатохин^{1, 3}, Ш.П. Абдуллаев^{1, 4}, П.О. Бочков^{1, 5},
С.Н. Тучкова^{1, 4}, К.Б. Мирзаев^{1, 4}, О.Б. Лоран¹, Д.А. Сычев^{1, 4}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина», Россия, 125310, г. Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 84

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 115580, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Получена 11.07.2025

После рецензирования 15.09.2025

Принята к печати 18.10.2025

Несмотря на доказанную эффективность силодозина при симптомах нижних мочевых путей (СНМП), сохраняется значительная межиндивидуальная вариабельность ответа на фармакотерапию и развитие нежелательных явлений. Потенциальными факторами такой вариабельности являются фармакогенетические и эпигенетические механизмы регуляции метаболизма препарата.

Цель. Оценить влияние полиморфизма CYP3A4*22 и уровня циркулирующей микроРНК miR-27b на фармакокинетику, эффективность и безопасность силодозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 98 пациентов с СНМП при ДГПЖ, которым назначался силодозин 8 мг/сут в течение 8 недель. Оценивались динамика IPSS и QoL, частота нежелательных явлений. Равновесная минимальная концентрация силодозина (C_{ss}) определялась методом ВЭЖХ-МС/МС. Генотипирование по CYP3A4*22 проводили методом ПЦР в реальном времени. Уровень экспрессии плазменной miR-27b определяли с помощью RT-qPCR.

Результаты. Пациенты с генотипом СТ (12,2%) имели достоверно более высокие значения C_{ss} по сравнению с носителями генотипа СС (13,44 [6,35; 16,6] против 6,15 [3,10; 11,31] нг/мл; $p=0,005717$). Несмотря на это, снижение выраженности симптомов по IPSS и улучшение QoL были сопоставимыми в обеих группах ($p > 0,05$). Корреляции

Для цитирования: Ш.П. Абдуллаев, И.В. Буре, М.Н. Шатохин, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев. Влияние генетического варианта CYP3A4*22 и уровня экспрессии плазменной микроРНК miR-27b на равновесную концентрацию силодозина и результаты терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: проспективное обсервационное исследование. *Фармация и фармакология*. 2025;13(6):487-499. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-487-499

© Ш.П. Абдуллаев, И.В. Буре, М.Н. Шатохин, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев, 2025
For citation: Sh.P. Abdullaev, I.V. Bure, M.N. Shatokhin, Sh.P. Abdullaev, P.O. Bochkov, S.N. Tuchkova, K.B. Mirzaev, O.B. Loran, D.A. Sychev. Impact of CYP3A4*22 Genetic Variant and Plasma microRNA miR-27b Expression Level on Silodosin Steady-State Concentration and Therapy Outcomes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Observational Trial. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(6):487-499. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-487-499

между C_{ss} и динамикой IPSS выявлено не было ($rs=-0,115554$, $p=0,257195$). Уровни miR-27b не различались между генотипами и не коррелировали ни с C_{ss}, ни с клиническими исходами. Структура нежелательных явлений соответствовала установленному профилю безопасности силодозина; статистически значимых различий между генотипическими группами не установлено.

Заключение. Носительство полиморфизма CYP3A4*22 ассоциируется с повышенной экспозицией силодозина, однако клиническая эффективность терапии остаётся независимой от указанного генетического маркера. Данные о роли miR-27b в регуляции фармакокинетики и клинических исходов в данной популяции не подтвердились.

Ключевые слова: силодозин; CYP3A4*22; фармакогенетика; микроРНК; miR-27b; доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Список сокращений: ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; СНМП — симптомы нижних мочевых путей; ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ООМ — объём остаточной мочи; ОП — объём простаты; УЗИ — ультразвуковое исследование; НЯ — нежелательные явления; ИДС — информированное добровольное согласие; C_{ss} min — минимальная равновесная концентрация препарата в плазме крови; CYP3A4 — цитохром P450 3A4; IPSS — Международная шкала оценки простатических симптомов; QoL — шкала оценки качества жизни; Q_{max} — максимальная скорость потока мочи; RT-qPCR — полимеразная цепная реакция в реальном времени с обратной транскрипцией; ADME — всасывание, распределение, метаболизм и выведение; P-gr (ABCB1) — P-гликопротеин.

Impact of CYP3A4*22 Genetic Variant and Plasma microRNA mir-27b Expression Level on Silodosin Steady-State Concentration and Therapy Outcomes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Observational Trial

Sh.P. Abdullaev¹, I.V. Bure^{1,2}, M.N. Shatokhin^{1,3}, Sh.P. Abdullaev^{1,4}, P.O. Bochkov^{1,5}, S.N. Tuchkova^{1,4}, K.B. Mirzaev^{1,4}, O.B. Loran¹, D.A. Sychev^{1,4}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bldg. 1, Moscow, Russia, 125993

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya Str., bldg. 2, Moscow, Russia, 119991

³ Central Hospital «Russian Railways-Medicine», 84 Volokolamskoye Hwy., Moscow, Russia, 125310

⁴ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, 2 Abrikosovsky Ln., Moscow, Russia, 119991

⁵ Moscow Scientific and Practical Laboratory Research Center, 49 Orekhovy Blvd., bldg. 1, Moscow, Russia, 115580

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Received 11 July 2025

After peer review 15 Sep 2025

Accepted 18 Oct 2025

Despite the proven efficacy of silodosin for lower urinary tract symptoms (LUTSs), significant interindividual variability in response to pharmacotherapy and the development of adverse events persists. Potential factors for this variability include pharmacogenetic and epigenetic mechanisms regulating drug metabolism.

The aim. To investigate the impact of CYP3A4*22 polymorphism and circulating microRNA miR-27b level on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of silodosin in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and methods. The study included 98 patients with LUTS due to BPH who were prescribed silodosin 8 mg/day for 8 weeks. IPSS and QoL dynamics, and the frequency of adverse events were assessed. The steady-state minimum concentration of silodosin (C_{ss}) was determined by HPLC-MS/MS. Genotyping for CYP3A4*22 was performed by real-time PCR. The expression level of plasma miR-27b was determined using RT-qPCR.

Results. Patients with the CT genotype (12.2%) had significantly higher C_{ss} values compared to carriers of the CC genotype (13.44 [6.35; 16.6] vs 6.15 [3.10; 11.31] ng/mL; $p = 0.005717$). Despite this, the reduction in symptom severity according to IPSS and improvement in QoL were comparable in both groups ($p > 0.05$). No correlation was found between C_{ss} and IPSS dynamics ($rs = -0.115554$, $p = 0.257195$). MiR-27b levels did not differ between genotypes and did not correlate with either C_{ss} or clinical outcomes. The structure of adverse events corresponded to the established safety profile of silodosin; no statistically significant differences were found between genotypic groups.

Conclusion. Carrying the CYP3A4*22 polymorphism is associated with increased silodosin exposure, but the clinical efficacy

of therapy remains independent of this genetic marker. Data on the role of miR-27b in regulating pharmacokinetics and clinical outcomes in this population were not confirmed.

Keywords: silodosin; CYP3A4*22; pharmacogenetics; microRNA; miR-27b; benign prostatic hyperplasia

Abbreviations: BPH — benign prostatic hyperplasia; LUTSs — lower urinary tract symptoms; HPLC-MS/MS — high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PCR — polymerase chain reaction; PVR — post-void residual volume; PV — prostate volume; US — ultrasound; AEs — adverse events; ICF — informed consent form; C_{ss} — minimum steady-state drug concentration in blood plasma; CYP3A4 — cytochrome P450 3A4; IPSS — International Prostate Symptom Score; QoL — Quality of Life Scale; Q_{max} — maximum urinary flow rate; RT-qPCR — Reverse Transcription Quantitative PCR; ADME — Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion; P-gp (ABCB1) — P-glycoprotein.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к доброкачественному росту или гиперплазии ткани предстательной железы и гистологически определяется увеличением железистой эпителиальной ткани, гладкой мускулатуры и соединительной ткани в переходной зоне предстательной железы [1, 2]. Метаанализ, включающий данные из 25 стран, показал, что пожизненная распространённость ДГПЖ составляет 26,2% (95% доверительный интервал [ДИ]: 22,8–29,6%) [3]. Прогнозы указывают на глобальный рост заболеваемости и распространённости ДГПЖ с примерно 962 и 7879 случаев на 100 тыс. человек в 2022 году до примерно 999 и 8621 случаев — к 2035 году [4]. Согласно данным программы Medicare США за 2019 год, ежегодные мировые расходы на здравоохранение, связанные с ДГПЖ, оцениваются примерно в 73,8 млрд долларов США в год, исходя из динамики расходов США [5].

Современная фармакотерапия ДГПЖ включает несколько классов препаратов: ингибиторы 5 α -редуктазы, влияющих на объём простаты, и α 1-адреноблокаторы, быстро улучшающие уродинамику за счёт расслабления гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры. Среди α 1-адреноблокаторов особое место занимает силodosин — высокоселективный антагонист α 1A-адренорецепторов, обеспечивающий выраженное снижение обструктивных и ирритативных симптомов при минимальном влиянии на системное артериальное давление. Хотя препараты группы α 1-адреноблокаторов включены в клинические рекомендации по лечению пациентов с СНМП, количество пациентов с резистентной к терапии формой заболевания и пациентов с нежелательными побочными реакциями остаётся высоким [6, 7].

Изоферменты группы CYP3A, характеризующиеся исключительно широкой субстратной специфичностью, катализируют метаболизм более половины применяемых в клинической практике лекарственных средств.

Среди них CYP3A4 является основной печёночной изоформой, характеризующейся высокой экспрессией и широкой субстратной

специфичностью [8, 9]. Этот фермент катализирует окисление большого числа препаратов, включая те, что применяются в урологической практике для терапии СНМП. Ген CYP3A4 демонстрирует выраженный полиморфизм, и некоторые его варианты, такие как CYP3A4*22 (rs35599367), ассоциируются с пониженной экспрессией и активностью фермента, что может приводить к замедленному метаболизму лекарственных средств и повышенному риску дозозависимых нежелательных реакций [10, 11]. Таким образом, изменения в профилях эффективности и безопасности силodosина могут зависеть, в числе прочего, от вариаций гена CYP3A4, определяющего параметры фармакодинамики (ФД) и фармакокинетики (ФК) лекарственного препарата.

CYP3A4 катализирует реакцию окисления силodosина. Лекарственные средства, являющиеся ингибиторами активности CYP3A4 (например, кетоконазол), могут влиять на ФК и ФД силodosина, увеличивая его концентрацию в плазме¹.

Рассматривая ключевую роль изоферментов цитохрома P450 в метаболизме α 1-адреноблокаторов, нельзя обойти вниманием современные представления о многоуровневой регуляции их активности. Помимо хорошо изученных генетических полиморфизмов, все большее внимание исследователей привлекает эпигенетическая регуляция, в частности — участие микроРНК в контроле экспрессии ферментов системы цитохрома P450. В предыдущих исследованиях была оценена корреляция между уровнем miR-27b и активностью CYP3A, измеренной по N-деметилированию декстрометорфана и 6 β -гидроксилированию тестостерона, а также экспрессией генов CYP3A4, VDR и PPAR- α в 20 образцах печени человека. Была обнаружена значимая взаимосвязь между уровнем циркулирующей miR-27b и соотношением 4 β -гидроксистерина ($p=0,04$), а также между уровнем miR-27b в печени и активностью CYP3A, измеренной по N-деметилированию декстрометорфана ($p=0,04$) [12]. Индивидуальные различия в активности CYP3A4, обусловленные генетическими или эпигенетическими

¹ U.S. Food and Drug Administration. Rapaflo (Silodosin) label, 2013. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022206s012lbl.pdf

факторами, могут играть существенную роль в межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики, эффективности и безопасности терапии силодозином.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние генетического полиморфизма CYP3A4*22 (rs35599367, 15389 C>T) на концентрацию, а также на эффективность и безопасность силодозина. Для этого, в том числе, использовались данные об уровне экспрессии плазменной miR-27b, гипотетически характеризующей экспрессию фермента-метаболизатора CYP3A4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное исследование проведено с 11.12.2023 по 30.05.2025 гг. В исследовании участвовали пациенты, получавшие амбулаторное лечение на базе кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). Перед включением в исследование каждый пациент подписывал форму информированного добровольного согласия (ИДС).

В исследовании приняли участие 98 пациентов мужского пола с жалобами на СНМП и диагнозом ДГПЖ. Пациентам по показаниям назначался препарат силодозина в дозе 8 мг/сут. Терапия силодозином начиналась с момента обращения пациента, наблюдение продолжалось на протяжении не менее 8 нед. Назначение лечения осуществлялось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по терапии пациентов с ДГПЖ².

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол; возраст старше 18 лет; подписанная форма ИДС; диагноз доброкачественная гиперплазия предстательной железы» (N40 по МКБ-10); жалобы на СНМП умеренно или тяжело выраженные, оцениваемые по шкале IPSS >7 баллов.

Критерии не включения: осложнённое течение ДГПЖ; любые другие причины, кроме ДГПЖ, которые могут, по мнению исследователей, 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 онкологические заболевания; сопутствующие тяжёлые сердечно-сосудистые (например, нестабильная стенокардия, недавний инфаркт миокарда или плохо контролируемая артериальная гипертензия) и цереброваскулярные (недавний инсульт или травмы спинного мозга) заболевания; почечная и печёночная недостаточность.

Оценка эффективности и безопасности терапии

Эффективность терапии силодозином оценивалась с использованием комплекса клинических (оценка проявления СНМП по опроснику IPSS) и инструментальных (определение максимальной скорости потока мочи (Qmax), определение остаточной мочи (ОМ) и объёма простаты (ОП) по данным УЗИ) методов. Оценка по IPSS была проведена на 1, 14, 28 и 56 сут лечения и наблюдения. Инструментальную оценку эффективности терапии проводили на 1 и 56 сут лечения силодозином. Оценка безопасности терапии проводилась фиксацией развития нежелательных явлений (НЯ) за весь период наблюдения за пациентами.

Генотипирование

У каждого пациента в день включения в исследование проводили забор 4 мл крови в одноразовые стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА с целью последующего генотипирования. Взятие биоматериала, которое проводили одновременно с рутинными анализами, не потребовало дополнительных венепункций. Биоматериал замораживали при -20°C, транспортировали в лабораторию и в дальнейшем хранили при температуре -70°C.

Генотипирования по аллельному варианту CYP3A4*22 (15389 C>T, rs35599367) осуществляли с помощью наборов реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG (Applied Bio-systems, Foster City, США) в соответствии с инструкцией производителя.

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

Определение плазменной концентрации силодозина

Для определения значений минимальной равновесной остаточной концентрации силодозина в плазме крови (C_{ss}) были собраны образцы венозной крови через 5 сут после начала приёма силодозина. Концентрацию препарата в плазме

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/6_2

определяли совмещённым методом ВЭЖХ-МС/МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США, 2008) с использованием масс-спектрометрического детектора тип тройной квадруполь Agilent TripleQuad LC/MS 6410. В работе использовали колонку Agilent Polaris 3 C18-A (50 мм×3,0 мм, 3,0 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C в режиме градиентного элюирования смешиванием компонентов подвижной фазы: 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).

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 (СМ-6MT, ELMI, Латвия) при 10 000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в вials хроматографические и помещали на автосемплер хроматографа для последующего проведения анализа.

Регистрацию спектров силодозина на масс-спектрометрическом детекторе Agilent TripleQuad LC/MS 6410 с положительной ионизацией электроспреем проводили в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя 35 psi. Объёмная 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 силодозина составил 1 нг/мл.

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

Определение плазменных уровней микроРНК

Выделение тотальной РНК из плазмы крови

Для определения плазменных уровней микроРНК образцы венозной крови собирали в стерильные пробирки, содержащие ЭДТА, на 5 сут терапии. Закрытую пробирку с кровью несколько раз переворачивали для смешивания крови с антикоагулянтом. Для получения плазмы пробирку центрифугировали (СМ-6MT, ELMI, Латвия) в течение 10 мин при ускорении 2000 g, после чего

супернатант переносили в стерильные пробирки объёмом 2 или 1,5 мл и хранили при температуре -80°C до дальнейшего использования.

Затем 300 мкл плазмы лизировали в 1 мл реагента Qiazol с последующим добавлением 250 мкл хлороформа. Раствор тщательно перемешивали в течение 30 с, потом инкубировали 2–3 мин при комнатной температуре. После центрифугирования при 12000 g в течение 15 мин при 4°C верхнюю водную фазу аккуратно отбирали и переносили в пробирку с 0,5 мл 100% изопропанола. Раствор тщательно перемешивали переворачиванием пробирки и замораживали при -20°C в течение не менее 1 ч. После пробирку центрифугировали при 12000 g в течение 10 мин при 4°C. Оставшийся после отбора супернатанта осадок на дне пробирки промывали 1 мл 75% этанола с последующим центрифугированием при 12000 g в течение 5 мин при 4°C. Получившийся в результате осадок растворяли в 20 мкл воды, свободной от РНКаз, предварительно прогретой до 60°C, и инкубировали 5–10 мин при 60°C. Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Процесс выделения повторяли для каждого образца до получения достаточного количества РНК для следующих этапов. После перемешивания и осаждения пробы замораживали при -20°C для кратковременного хранения и при -80°C — для длительного.

Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени

Обратную транскрипцию проводили с использованием наборов miRCURY LNA RT kit (Qiagen, Германия) и miRCURY LNA RNA Spike-in kit (Qiagen, Германия) в соответствии с рекомендованным протоколом с модификациями. Для получения ДНК использовали 150 ng суммарной РНК, выделенной из каждого образца, которую вносили в реакционную смесь (4 мкл 5x miRCURY RT Reaction Buffer, 1 мкл 10x miRCURY RT Enzyme Mix, 2 мкл матрицы для экзогенного контроля cel-miR-39-3p и свободная от РНКаз вода до 20 мкл) и инкубировали 60 мин при 42°C, с последующим увеличением температуры до 95°C на 5 мин для инактивации транскриптазы. ПЦР в реальном времени выполняли в 3 повторностях для каждой анализируемой микроРНК, а также экзогенного контроля cel-miR-39-3p, с использованием набора miRCURY LNA SYBR Green PCR kit (Qiagen), пресинтезированного праймера miRCURY LNA miRNA Probe PCR Assay (Qiagen) для контроля и подобранных в лаборатории праймеров для анализируемых микроРНК (последовательности указаны в таблице 1) в объёме реакционной

смеси 13 мкл (3 мкл полученной кДНК, 5 мкл 2x miRCURY SYBR Green Master Mix, 1 мкл 10x miRCURY LNA miRNA Probe PCR Assay к исследуемым микроРНК и свободная от РНКаз вода до 13 мкл). ПЦР в реальном времени проводили на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США) по рекомендованной производителем программе (2 мин при 95°C и 40 двухступенчатых циклов [95°C — 10 с, 56°C — 60 с]). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и рассчитывалась с использованием метода 2-ΔΔCt. Для miR-27b-3p использовали следующую последовательность праймера — 5'-TTCACAGTGGCTAAGTTCTGCA-3'.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено заседанием Локального этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 16 от 04.12.2023).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программе Statsoft Statistica 12.0 (Dell Statistica, Tulsa, OK, США). Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием методов непараметрической статистики в связи с отсутствием нормального распределения данных, что проверялось с помощью W-критерия Шапиро-Уилка.

U-критерий Манна-Уитни использовали для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных, а критерий Уилкоксона — для сравнения двух зависимых выборок. В случае множественных сравнений мы рассчитали скорректированные значения p с использованием процедуры Бенджамини-Хохберга. Данные исследования представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]).

Для анализа распределения аллелей в выборке (оценки равновесия Харди-Вайнберга) использовали критерий Пирсона (Pearson's Chi2 test). Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена (Spearman test), учитывая ненормальный характер распределения выборки.

Значимость выявленных различий и корреляций во всех видах анализа считали на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов

В исследование было включено 98 пациентов

мужского пола с ДГПЖ и СНМП (медиана возраста — 70 [64,74; 75,50], ИМТ — 26,79 [25,18; 29,38] кг/м²). Большинство пациентов имели сердечно-сосудистую патологию: гипертоническая болезнь — 60 (61,2%), ишемическая болезнь сердца — 20 (20,4%), сахарный диабет 2 типа — 3 (3,1%) и урологические заболевания (23,8%). Более подробно клинико-демографические данные представлены в таблице 1.

Пациенты были прогенотипированы по аллельному варианту CYP3A4*22 (c.522-191C>T, rs35599367): количество пациентов с генотипом CC составило 86 (87,75 %); с генотипом CT — 12 (12,25%); с генотипом TT — не установлено.

Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,417$, $p=0,812$).

Основные результаты исследования

Результаты анализа данных, полученных при оценке эффективности терапии СНМП при ДГПЖ по IPSS и оценки качества жизни по шкале QoL на 1, 2, 4 и 8 неделе наблюдения у пациентов, получавших силодозин, представлены в таблице 2.

Динамика изменения показателей по шкале IPSS у пациентов с разными генотипами представлена на рисунке 1. На визите 1 в группах пациентов с различными генотипами выявлялись статистически значимые различия: для пациентов с генотипом CC IPSS было выше 18 [14,0; 25,0] vs 11,0 [9,0; 15,0] для CT-группы ($p=0,000112$). Ко второй и четвертой неделе статистически значимые различия между группами сохранялись — $p < 0,0001$. На последней 8-й неделе исследования статистически значимые различия так же сохранялись: генотип CC — 13,5 [10,0; 17,0], CT — 5,0 [3,0; 7,0] ($p=0,000035$). По шкале оценки качества жизни QoL была получена такая же динамика изменения баллов, как и по шкале IPSS (Рис. 1А и 1Б).

Стоит отметить, что общая динамика изменений по IPSS ($d\ IPSS_{1-4}$) и QoL ($d\ QoL_{1-4}$) между группами на протяжении всего периода 8-недельного наблюдения не различалась: для CC — -6,0 [-8,0; -5,0] vs -7,0 [-9,5; -2,5] для CT ($p=0,952101$) по IPSS; для CC — -2,0 [-3,0; -1,0] vs -2,0 [-2,5; -1,0] для CT ($p=0,425932$; Рис. 1В и 1Г).

В таблице 3 собраны данные по результатам определения Css силодозина. Было выявлено статистически значимое различие у пациентов с разными генотипами: Css был выше у пациентов с CT — 13,44 [6,35; 16,6] vs 6,15 [3,10; 11,31] нг/мл с CC ($p=0,005717$; Рис. 2А). Корреляционный анализ Спирмена не выявил статистически значимую корреляцию между показателем Css силодозина и величиной общего изменения IPSS между первым и последним визитом ($d\ IPSS_{1-4}$) — $rs=-0,115554$, $p=0,257195$ (Рис. 2Б, табл. 3).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Общая когорта пациентов (n=98)
Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	70 [64,74; 75,50]
ИМТ, Ме [Q1; Q3], кг/м ²	26,79 [25,18; 29,38]
Курение, n	23
Алкоголь, n	16
Лабораторные показатели на момент включения в исследование	
Креатинин, Ме [Q1; Q3], мкмоль/л	91,0 [81,5; 102,0]
Мочевина, Ме [Q1; Q3], ммоль/л	5,5 [4,6; 6,5]
Относительная плотность, Ме [Q1; Q3], г/л	1019,5 [1015,0; 1025,75]
pH, Ме [Q1; Q3],	6,0 [5,5; 6,0]
Гемоглобин, Ме [Q1; Q3], г/л	148,5 [145,0; 158,0]
Эритроциты, Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /л	4,83 [4,71; 5,01]
Лейкоциты, Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /л	6,30 [5,77; 7,25]
Тромбоциты, Ме [Q1; Q3], 10 ⁹ /л	235,0 [190,0; 269,75]
Скорость оседания эритроцитов, Ме [Q1; Q3], мм/час	6,0 [4,0; 7,75]
Простат-специфический антиген, Ме [Q1; Q3], нг/мл	1,94 [0,89; 3,34]
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Сердечно-сосудистые:	
гипертоническая болезнь;	60 (61,2%)
ишемическая болезнь сердца;	20 (20,4%)
дислипидемия	18 (18,4%)
другие	3 (3,1%)
Эндокринные:	
сахарный диабет 2 типа	3 (3,1%)
Гастроэнтерологические:	
панкреатит	3 (3,1%)
Урологические:	
мочекаменная болезнь	3 (3,1%)

Таблица 2 – Результаты оценки пациентов по шкале IPSS и QoL на 1, 2, 4 и 8 неделях наблюдения

Показатель	Общая когорта (n=98)	СС (n=86)	СТ (n=12)	p-value
Визит 1 (на момент включения)				
IPSS	11,5 [10,0; 15,0]	18 [14,0; 25,0]	11,0 [9,0; 15,0]	0,000112*
QoL	4 [4,0; 4,0]	4 [4,0; 4,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,003899*
Визит 2 (2 нед)				
IPSS	9,0 [6,0; 11,0]	13,0 [10,5; 17,5]	8,5 [6,0; 10,0]	0,000215*
QoL	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	4,5 [3,0; 5,5]	0,001576*
Визит 3 (4 нед)				
IPSS	7,0 [4,0; 13,0]	15,0 [10,5; 17,5]	6,0 [4,0; 10,0]	0,000046*
QoL	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [2,5; 4,5]	0,002806*
Визит 4 (8 нед)				
IPSS	6,0 [3,0; 12,00]	13,5 [10,0; 17,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,000035*
QoL	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,5 [2,0; 4,5]	0,016612*
Разница между 1 и 4 визитами				
d IPSS ₁₋₄	-6,0 [-9,0; -5,0]	-6,0 [-8,0; -5,0]	-7,0 [-9,5; -2,5]	0,952101
d QoL ₁₋₄	-2 [-3,0; -1,0]	-2,0 [-3,0; -1,0]	-2,0 [-2,5; -1,0]	0,425932

Примечание: d IPSS₁₋₄ — изменение оценок по IPSS от исходного уровня до 56 дня наблюдения; d QoL₁₋₄ — изменение оценок по шкале оценки качества жизни QoL от исходного уровня до 56 дня наблюдения; * — различия статистически значимы.

Таблица 3 – Значения равновесной концентрации силодозина и оценки уровня экспрессии плазменной miR-27b у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22

Параметр	Общая когорта (n=98)	СС (n=86)	СТ (n=12)	p-value
Css, нг/мл	7,30 [3,20; 11,50]	6,15 [3,10; 11,31]	13,44 [6,35; 16,6]	0,005717*
ΔΔCt miR-27b	0,44 [0,12; 1,23]	0,47 [0,13; 1,23]	0,35 [0,087; 1,29]	0,815755

Примечание: * — различия статистически значимы.

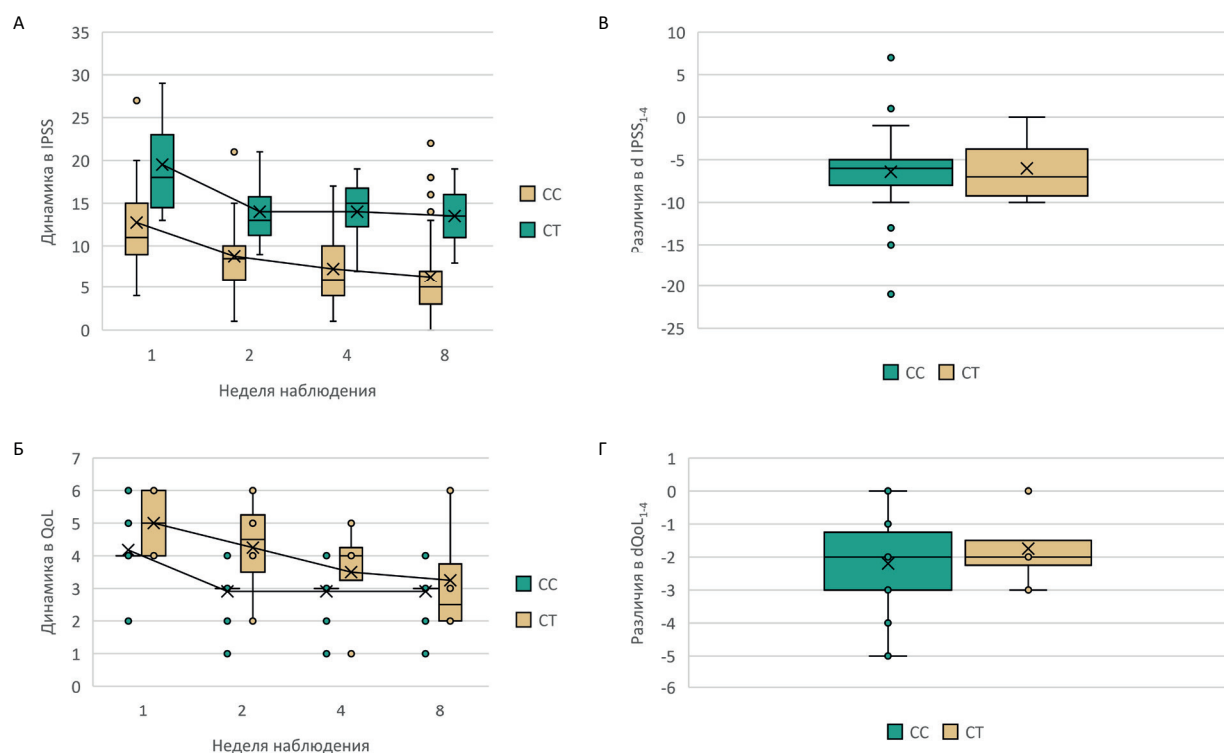


Рисунок 1 – Динамика изменений показателей по шкале IPSS и оценке качества жизни QoL у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22 (rs35599367).

Примечание: А, Б — данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — линии соединяют медианы в разные недели наблюдения; В, Г — различия в показателях IPSS и QoL между первым и последним днём наблюдения

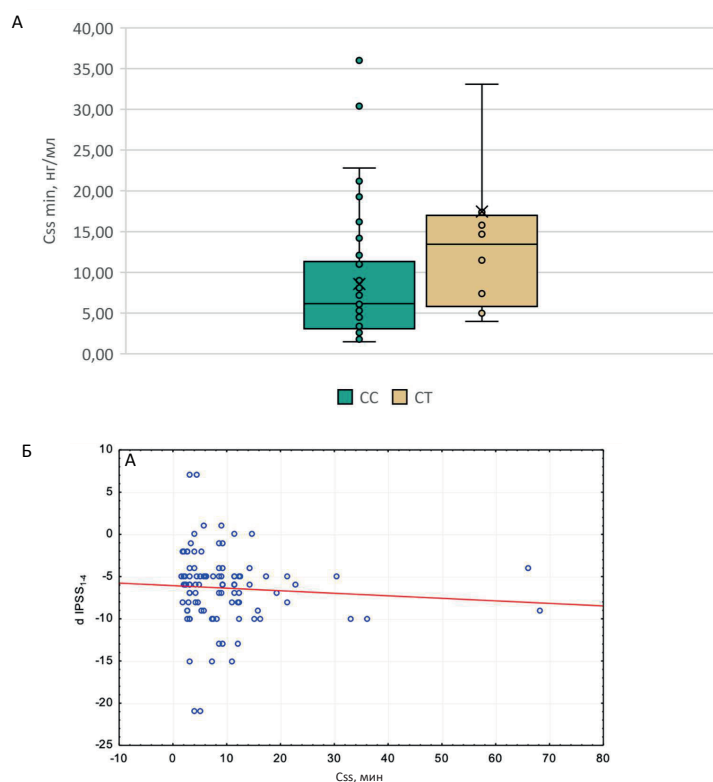


Рисунок 2 – Различия в значении C_{ss} силодозина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22.

Примечание: А — данные представлены в виде медианы и межквартильного; Б — взаимосвязь значения C_{ss} силодозина и значения dIPSS₁₋₄ у пациентов с симптомами нижних мочевых путей.

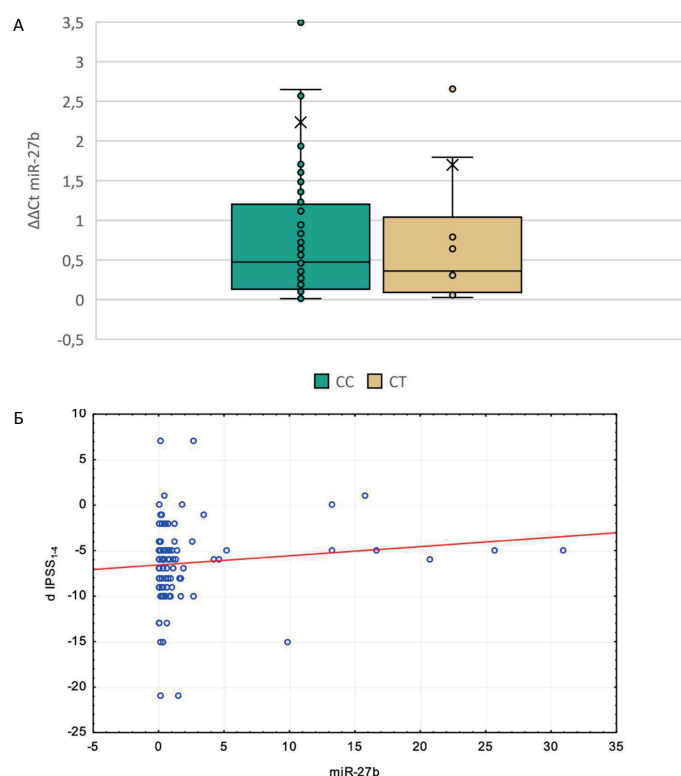


Рисунок 3 – Различия в уровне miR-27b у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру CYP3A4*22.

Примечание: А — данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; Б — взаимосвязь значения $\Delta\Delta Ct$ miR-27b и значения $d IPSS_{1-4}$ у пациентов с симптомами нижних мочевых путей.

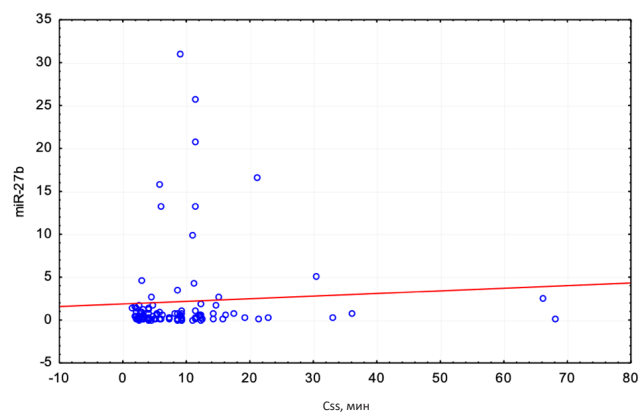


Рисунок 4 — Взаимосвязь значения Css силодозина и значения $\Delta\Delta Ct$ miR-27b у пациентов с симптомами нижних мочевых путей.

Таблица 4 – Частота развития нежелательных явлений в исследуемой группе, n (%)

Нежелательные явления	Общая когорта ($n=98$)	CC ($n=86$)	CT ($n=12$)
Ретроградная эякуляция	6 (14,63)	6 (17,14)	0
Ортостатическая гипотензия	8 (19,51)	5 (14,29)	3 (50)
Гипертензия	3 (7,32)	3 (8,57)	0
Головокружение	6 (14,63)	6 (17,14)	0
Головные боли	3 (7,32)	0 (0)	3 (50)
Ринит	12 (29,27)	12 (34,29)	0
Боль в спине	3 (7,32)	3 (8,57)	0
Всего	41 (100)	35 (100)	6 (100)

Анализ результатов фармакотранскриптомической части нашего исследования не выявил статистически значимой разницы в уровнях miR-27b в плазме крови у пациентов с разными генотипами (Рис. 3А): СС — 0,47 [0,13; 1,23] vs СТ — 0,35 [0,087; 1,29] ($p=0,815755$). Корреляционный анализ не выявил никаких взаимосвязей между концентрацией miR-27b и величиной общего изменения d IPSS₁₋₄ — $rs=0,055974$, $p=0,584080$ (Рис. 3Б, табл. 3).

В ходе исследования не установлено корреляции между концентрацией микроРНК и равновесной концентрацией силодозина — $rs=0,119251$, $p=0,242178$.

Оценка безопасности

В ходе исследования у пациентов был отмечен 41 случай НЯ (табл. 4). Наиболее часто встречались ринит — 12 (29,27%), ортостатическая гипотензия — 8 (19,51%), ретроградная эякуляция — 6 (14,63%) и головокружение — 6 (14,63%). Реже отмечались головные боли — 3 (7,32%), боли в спине — 3 (7,32%) и гипертензия — 3 (7,32%). Вследствие малого числа событий в подгруппах статистически значимых различий получено не было, а расчёт относительных рисков не проводился.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования выявили статистически значимую разницу между значениями равновесной концентрации силодозина у пациентов с разными генотипами по CYP3A4*22 — у пациентов с аллелем С равновесная концентрация препарата была ниже, чем у пациентов с аллелем Т ($p=0,005717$). По-видимому, это связано с пониженной скоростью биотрансформации и выведения силодозина у пациентов с аллелем Т, что, в свою очередь, приводит к накоплению препарата в плазме крови. Это может привести к повышенному риску возникновения побочных реакций.

Статистический анализ данных о профиле клинической эффективности силодозина у пациентов с различными генотипами по CYP3A4*22 выявил, что уже на визите 1 пациенты с генотипом СС имели более выраженные симптомы по сравнению с носителями СТ (IPSS: 18 vs 11 баллов; $p < 0,001$). Данное различие сохранялось и на 2, 4 и на 8 нед наблюдения. При этом уменьшение симптомов в обеих группах оказалось сопоставимым (дельта IPSS: -6,0 vs -7,0 баллов; $p=0,952101$), что указывает на одинаковую относительную эффективность терапии вне зависимости от генотипа. Этот результат может свидетельствовать о том, что клинический эффект силодозина реализуется в широком терапевтическом диапазоне концентраций и не зависит напрямую от носительства полиморфизма CYP3A4*22.

Анализируя взаимосвязь между профилем эффективности (динамикой изменения показателей по dIPSS₁₋₄) и равновесной минимальной концентрацией силодозина (C_{ss}), нами не выявлено статистически значимой корреляции ($rs=-0,115554$, $p=0,257195$). Это свидетельствует о том, что клиническая эффективность препарата не зависит напрямую от его плазменных уровней. При этом результат согласуется с данными, полученными для других $\alpha 1$ -адреноблокаторов, таких как, например, тамсулозин и доксазозин, для которых также было показано, что выраженность клинического ответа определяется особенностями взаимодействия с $\alpha 1A$ -адренорецепторами, особенностями распределения/связывания в ткани предстательной железы и индивидуальной чувствительностью рецепторного аппарата пациента [13–15]. Подобное отсутствие прямой зависимости «концентрация–эффект» может объясняться наступлением терапевтического «плато» — когда терапевтический эффект препарата достигается уже при сравнительно невысокой экспозиции у некоторых пациентов, а дальнейшее увеличение экспозиции не сопровождается усилением симптоматического эффекта, но может повышать риск нежелательных явлений [7, 13]. Кроме того, в патогенезе симптомов нижних мочевых путей при ДГПЖ значительную роль играют не только функциональные нарушения, связанные с тонусом гладкой мускулатуры, но и структурные изменения простаты и мочевого пузыря [16, 17], что также снижает значимость использования только ФК показателей.

В нашей когорте циркулирующие уровни miR-27b не различались между генотипическими группами CYP3A4*22 (СС vs СТ) и не коррелировали ни с клинической динамикой по IPSS (dIPSS₁₋₄), ни с экспозицией силодозина (C_{ss}). Такой негативный результат может отражать сразу несколько факторов. Во-первых, связь miR-27b с активностью/экспрессией CYP3A4, продемонстрированная ранее (ассоциация с 4 β -гидроксистеролом *in vivo* и с печёночной активностью CYP3A в биоптатах), имеет умеренную величину эффекта и проявляется в условиях прямой оценки печёночной экспрессии (тканеспецифичность, через сопутствующие регуляторные оси — VDR/PPAR α) [12]. Тогда как циркулирующий уровень miR-27b может отражать совокупное действие множества биологических процессов, не всегда напрямую связанных с активностью фермента в печени, поэтому она не обязательно воспроизводится на уровне циркулирующей микроРНК в клинических выборках с отличным профилем сопутствующих факторов. Следует отметить, что для miR-27b существуют исследования, подтверждающие наличие связи между активностью CYP3A4 (рассчитанную

через соотношение соотношения 6-бета-гидрокортизола и кортизола в моче) и концентрацией препарата ($rs=-0,27$, $p=0,006$), метаболизируемого через CYP3A4 ($rs=0,28$, $p=0,003$) [18]. Такие данные представлены непоследовательно, а результаты зависят от дизайна исследования/размера когорты [19]. Во-вторых, циркулируемые микроРНК — биомаркеры с высокой чувствительностью к преаналитическим и аналитическим вариациям (тип биоматериала и его обработка, влияние гемолиза, стратегия нормализации), что может снижать идентификацию слабых ассоциаций. Необходимость строгого контроля и комбинированной нормализации (например, spike-in cel-miR-39 совместно с эндогенными референсами) подчеркнута в современных методических обзорах [20, 21]. В-третьих, ФК силодозина определяется не только CYP3A4: фермент CYP3A4 играет ведущую роль в окислительном метаболизме силодозина, но помимо него в ADME-процессе участвуют и CYP3A5, конъюгация UGT2B7, а также транспорт ABCB1/P-gp и окислительно-восстановительные пути через ALDH/ADH³ [22]. Все эти особенности могут «размывать» ожидаемый вклад CYP3A4 и связь между одиночным регулятором (miR-27b) и экспозицией/клиническим эффектом препарата.

Структура выявленных НЯ соответствовала известному профилю безопасности силодозина: наибольшая доля приходилась на симптомы со стороны половой функции (ретроградная эякуляция) и ЛОР-жалобы (ринит), тогда как гемодинамические НЯ (ортостатическая гипотензия, головокружение) встречались реже. Эти наблюдения воспроизводят данные рандомизированных исследований, где для силодозина стабильно отмечается высокая частота нарушений эякуляции при сравнительно низкой частоте клинически значимой гипотензии, что связывают с высокой селективностью к $\alpha 1A$ -адренорецепторам [23–25]. На уровне подгрупп по CYP3A4*22 в нашей работе отмечалась неоднородность распределения отдельных НЯ

(большая доля ортостатической гипотензии и головной боли в СТ-подгруппе), что может косвенно указывать на выявленную повышенную экспозицию силодозина у носителей аллеля Т. Вместе с тем, малое число событий в подгруппе СТ ($n=12$) не позволяет делать выводы о генетически детерминированном риске НЯ.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки был ограничен, что, с учетом частоты распространённости CYP3A4*22 в европейской популяции на уровне до 5%, снижает мощность и затрудняет анализ ассоциаций с частотой отдельных НЯ. Во-вторых, наблюдательный дизайн и сравнительно короткий период терапии (8 нед) не дают возможности оценить долгосрочные исходы и отдалённый профиль безопасности силодозина. В-третьих, оценка экспрессии miR-27b проводилась только в плазме крови. Наконец, влияние сопутствующей терапии и иных клинических факторов, потенциально модулирующих экспозицию и эффект силодозина, в рамках данного исследования не оценивались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании было продемонстрировано влияние генетического полиморфизма гена CYP3A4*22 на повышение экспозиции силодозина у пациентов с ДГПЖ, тогда как клиническая эффективность терапии по динамике IPSS и QoL оставалась сопоставимой независимо от носительства маркера. Уровни циркулирующей miR-27b не демонстрировали связи ни с ФК, ни с клиническим ответом, что указывает на ограниченную ценность данного биомаркера в рассматриваемой популяции. Нежелательные явления соответствовали известному профилю безопасности силодозина и не зависели от генотипа по CYP3A4*22. Дальнейшие исследования с расширенными когортами необходимы для уточнения вклада как генетических, так и эпигенетических факторов в вариabельность ответа на терапию.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00310; <https://rscf.ru/project/23-15-00310/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ш.П. Абдуллаев — проведение исследования, систематизация данных литературы, написание и редактирование черновика рукописи; И.В. Буре — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; М.Н. Шатохин — пересмотр и редактирование рукописи; Ш.П. Абдуллаев —

³ DrugBank. Silodosin (DB06207), 2025. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06207>

анализ данных, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; П.О. Бочков — проведение исследования, анализ данных; С.Н. Тучкова — проведение исследования, анализ данных; К.Б. Мирзаев — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; О.Б. Лоран — пересмотр и редактирование рукописи; Д.А. Сычев — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи. 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).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chughtai B., Forde J.C., Thomas D.D., Laor L., Hossack T., Woo H.H., Te A.E., Kaplan S.A. Benign prostatic hyperplasia // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16031. DOI: 10.1038/nrdp.2016.31
2. Sandhu J.S., Bixler B.R., Dahm P., Goueli R., Kirkby E., Stoffel J.T., Wilt T.J. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): AUA Guideline Amendment // *J Urol*. – 2023. – Vol. 211, No. – P. 11–19. DOI: 10.1097/JU.0000000000003698
3. Lee S.W.H., Chan E.M.C., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 7984. DOI: 10.1038/s41598-017-06628-8
4. Wei H., Zhu C., Huang Q., Yang J., Li Y.T., Zhang Y.G., Li B.H., Zi H. Global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia from 1990 to 2021 and projection to 2035 // *BMC Urol*. – 2025. – Vol. 25. – P. 34. DOI: 10.1186/s12894-025-01715-9
5. Launer, B.M.; McVary, K.T.; Ricke, W.A.; Lloyd, G.L. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia // *BJU Int*. – 2021. – Vol. 127, No. 6. – P. 722–728. DOI: 10.1111/bju.15286
6. Jung J.H., Kim J., MacDonald R., Reddy B., Kim M.H., Dahm P. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 11, No. 11. – P. CD012615. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2
7. Yoosuf B.T., Panda A.K., Kt M.F., Bharti S.K., Devana S.K., Bansal D. Comparative efficacy and safety of alpha-blockers as monotherapy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, No 1. – P. 11116. DOI: 10.1038/s41598-024-61977-5. Erratum in: *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 12932. DOI: 10.1038/s41598-024-63406-z
8. Klyushova L.S., Perepechaeva M.L., Grishanova A.Y. The Role of CYP3A in Health and Disease // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, No. 11. – P. 2686. DOI: 10.3390/biomedicines10112686
9. 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. – P. 711943. DOI: 10.3389/fgene.2021.711943
10. 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
11. Wang D., Sadee W. CYP3A4 intronic SNP rs35599367 (CYP3A4*22) alters RNA splicing // *Pharmacogenet Genomics*. – 2016. – Vol. 26, No. 1. – P. 40–43. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000183
12. Ekström L., Skilving I., Ovesjö M.L., Aklilu E., Nylén H., Rane A., Diczfalusy U., Björkhem-Bergman L. miRNA-27b levels are associated with CYP3A activity in vitro and in vivo // *Pharmacol Res Perspect*. – 2015. – Vol. 3, No. 6. – P. e00192. DOI: 10.1002/prp2.192.
13. Ito K., Ohtani H., Sawada Y. Assessment of alpha1-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia based on the receptor occupancy theory // *Br J Clin Pharmacol*. – 2007. – Vol. 63, No. 4. – P. 394–403. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02783.x
14. Korstanje C., Krauwinkel W., van Doesum-Wolters F.L. Tamsulosin shows a higher unbound drug fraction in human prostate than in plasma: a basis for uroselectivity? // *Br J Clin Pharmacol*. – 2011. – Vol. 72, No. 2. – P. 218–225. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03870.x.
15. 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.
16. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation // *Can J Urol*. – 2015. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 1–6.
17. Lee C.L., Kuo H.C. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts // *Tzu Chi Med J*. – 2017. – Vol. 29, No. 2. – P. 79–83. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_20_17
18. Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V., Petukhov A.E., Pankratenko E.P., Zastrozhina A.K., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Bure I.V., Golovinskii P.A., Koporov S.G., Bryun E.A., Sychev D.A. Effects of plasma concentration of micro-RNA Mir-27b and CYP3A4*22 on equilibrium concentration of alprazolam in patients with anxiety disorders comorbid with alcohol use disorder // *Gene*. – 2020. – Vol. 739. – P. 144513. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144513
19. Zastrozhin M.S., Skryabin V., Smirnov V., Zastrozhina A.K., Kaverina E.V., Klepikov D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Bure I.V., Bryun E.A., Sychev D.A. Impact of the Omics-Based Biomarkers on the Fluvoxamine's Steady-State Concentration, Efficacy and Safety in Patients with Affective Disorders Comorbid with Alcohol Use Disorder // *Psychopharmacol Bull*. – 2021. – Vol. 51, No.1. – P. 69–80.

20. Zendjabil M. Preanalytical, analytical and postanalytical considerations in circulating microRNAs measurement // *Biochem Med.* – 2024. – Vol. 34, No. 2. – P. 020501. DOI: 10.11613/BM.2024.020501
21. Faraldi M., Gomasca M., Sansoni V., Perego S., Banfi G., Lombardi G. Normalization strategies differently affect circulating miRNA profile associated with the training status // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1584. DOI: 10.1038/s41598-019-38505-x
22. Wang Z., Xiang Q., Cui Y., Zhao X., Zhou Y. The influence of UGT2B7, UGT1A8, MDR1, ALDH, ADH, CYP3A4 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of silodosin in healthy Chinese volunteers // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2013. – Vol. 28, No. 3. – P. 239–243. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-106
23. Novara G., Tubaro A., Sanseverino R., Spatafora S., Artibani W., Zattoni F., Montorsi F., Chapple C.R. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement // *World J Urol.* – 2013. – Vol. 31, No. 4. – P. 997–1008. DOI: 10.1007/s00345-012-0944-8. Erratum in: *World J Urol.* – 2013. – Vol. 31, No. 4. – P. 1009.
24. Montorsi F., Gandaglia G., Chapple C., Cruz F., Desgrandchamps F., Llorente C. Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study) // *Int J Urol.* – 2016. – Vol. 23, No. 7. – P. 572–579. DOI: 10.1111/iju.13088
25. Akhtar O.S., Singh V., Bhojani K.A., Dharmadhikari S., Bhargava C., Mane A., Mehta S. A Comprehensive Review of the Clinical Evidence on the Efficacy, Effectiveness, and Safety of Silodosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia // *Cureus.* – 2025. – Vol. 17, No. 6. – P. e85445. DOI: 10.7759/cureus.85445

АВТОРЫ

Абдуллаев Шохрух Пардабойевич — кандидат медицинских наук, лаборант кафедры эндоскопической урологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7737-1534. E-mail: luon@mail.ru

Буре Ирина Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4013-4831. E-mail: bureira@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

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. 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 НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России; заместитель директора по науке ГБУЗ «МНПЦЛИ ДЗМ». ORCID ID: 0000-0001-8555-5969. E-mail: bok-of@yandex.ru

Тучкова Светлана Николаевна — младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; младший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752. E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавиевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заместитель руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994. E-mail: karin05doc@yandex.ru

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, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dimasychev@mail.ru