

УДК: 615-036

# 15-летний опыт проведения фармакогенетических исследований: итоги и перспективы

Сычев Д.А., Андреева М.А.

ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2

В настоящее время клиническая фармакогенетика является перспективной технологией персонализированной медицины, позволяющей индивидуализировать подход к оценке факторов риска развития заболевания, их профилактики и лечения с применением лекарственных средств (ЛС). Индивидуальный фармакологический ответ на ЛС определяется однонуклеотидными полиморфизмами в генах, кодирующих белки-участники биотрансформации ЛС в организме человека. Нами изучена роль полиморфного маркера CYP2C9\*3 в ответе на варфарин, полиморфизма гена CYP2C9 в развитии НПВС-гастропатии, аллельного варианта CYP2D6\*4 в замедлении биотрансформации трициклических антидепрессантов, CYP2C19\*2 в снижении эффективности клопидогрела, полиморфизма SLCO1B1\*5 в частоте НЛР статинов и др. Также нами показаны этнические особенности распределения аллельных вариантов генов. Предложен модуль «Фармакогенетика» в рамках внедрения компьютеризированных систем поддержки принятия решений. Таким образом, фармакогенетическое тестирование — перспективный инструмент персонализированной медицины, готовый к активному внедрению в клиническую практику с целью повышения эффективности и безопасности медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, фармакогенетика, фармакогеномика, однонуклеотидные полиморфизмы, ген, ПЦР, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, SLCO1B1, ABCB1, VKORC1, фармакогенетическое тестирование.

**Для цитирования:** Сычев Д.А., Андреева М.А. 15-летний опыт проведения фармакогенетических исследований: итоги и перспективы. Патогенез. 2017; 14(4):15–21.

**Для корреспонденции:** Сычев Дмитрий Алексеевич — доктор мед. наук, проф., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва. e-mail: dimasychev@mail.ru.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.08.2016

## 15-year-old experience in conducting pharmacogenetic studies: results and prospects

Sychev D.A., Andreyanova M.A.

FGBOU DPO RMAPO Ministry of Health of Russia, 2, Barrikadnaya st., 123242, Moscow, Russian Federation

Currently, the clinical pharmacogenetics is a promising technology for personalized medicine, allowing individualizing the approach to the assessment of risk factors for development of disease, their prevention and treatment with the use of medicines. Individual pharmacological response to drugs is determined by single nucleotide polymorphisms (SNP) in the genes encoding proteins participating in the biotransformation of drugs in the human body. We studied the role of polymorphic marker of CYP2C9\*3 in the response to warfarin, CYP2C9 gene polymorphism in the development of NAIGP-gastropathy, allelic variant CYP2D6\*4 in deceleration of biotransformation tricyclic antidepressants; CYP2C19\*2 reduced effectiveness of clopidogrel, the role of polymorphism SLCO1B1\*5 in the frequency adverse reaction of statins, etc. We also displayed ethnic characteristics of the distribution of allelic variants of genes. The proposed module «Pharmacogenetics» in the framework of the implementation of computerized systems for decision support. Thus, pharmacogenetic testing is a promising tool for personalized medicine, prepared for active introduction into clinical practice with the aim of improving the efficiency and safety of drug therapy.

**Key words:** clinic pharmacology, pharmacogenetics, pharmacogenomics, single nucleotide polymorphisms (SNP), gen, polymerase chain reaction (PCR), CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, SLCO1B1, ABCB1, VKORC1, pharmacogenetic testing.

**For citation:** Sychev D.A., Andreyanova M.A. 15-year-old experience in conducting pharmacogenetic studies: results and prospects. Patogenez. 2016; 14(4): 15–21 (In Russian).

**For correspondence:** Dmitri Sychev — Dr. med. sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics FGBOU DPO RMAPO Russian Ministry of Health; 2, Barrikadnaya st., 123242, Moscow, Russian Federation; e-mail: dimasychev@mail.ru.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 14.08.2016

## Введение

Персонализированная медицина — это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит практическое применение новых молекулярных технологий (в том числе «omics» — геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для совершенствования оценки предрасположенности к болезням, их профилактики и лечения с использованием вмешательств, включая применение лекарственных средств (ЛС) [1]. По сути, персонализированная медицина представляет собой подход к оказанию медицинской помощи на основе знания индивидуальных характеристик пациентов (так называемых биомаркеров), которые позволяют стратифицировать пациентов в зависимости от предрасположенности к болезням и/или предполагаемому ответу на то или иное вмешательство (профилактическое или лечебное, включая применение лекарственных средств) [2, 3]. При этом перспективной технологией персонализированной медицины является клиническая фармакогенетика, которая наиболее «близка» к внедрению в реальную клиническую практику, что может повышать эффективность и безопасность фармакотерапии [4, 5].

Клиническая фармакогенетика — это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения ЛС у пациентов). От фармакогенетики необходимо отличать понятие фармакогеномика, под которой понимается влияние всего генома на развитие индивидуального фармакологического ответа. Переход от фармакогенетики к фармакогеномике станет возможен в будущем, когда будет доступным для клиники полногеномный анализ, а также, что важнее, клиническая интерпретация подобных исследований [5].

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих белки, участвующие в фармакокинетике и/или фармакодинамике лекарственных средств (ЛС). Именно существование однонуклеотидных полиморфизмов в том или ином гене может определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ [5]:

- высокую эффективность при применении ЛС;
- развитие неблагоприятных побочных реакций [6];
- резистентность (низкая эффективность или вообще отсутствие терапевтического эффекта) при применении ЛС.

Однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ, могут быть в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в следующих процессах [5]:

1) фармакокинетике, когда гены кодируют ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций) и транспортеры ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов, транспортеры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения;

2) фармакодинамике, когда гены кодируют молекулы-мишени для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), белки, сопряженные с молекулами-мишенями ЛС (G-белки и т.д.) или участвующие в патогенетических

путях заболевания, при котором применяется ЛС (например, ген, кодирующий NO-синтазу — *NOS*).

Однонуклеотидные полиморфизмы характерны как для генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансфераза, тиопуриметилтрансферазаэпоксид гидролаза). При этом в зависимости от того, к каким последствиям для скорости и интенсивности биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или отсутствие носительства («дикий» генотип) однонуклеотидного полиморфизма, пациенты могут быть разделены на следующие группы [5]:

- распространенные метаболизаторы (extensive metabolism, EM) — пациенты с нормальной скоростью биотрансформации определенных ЛС, так как не несут однонуклеотидных полиморфизмов по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, т.е. они имеют «дикий» генотип. Для этих пациентов, как правило, эффективны и безопасны стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз;

- медленные метаболизаторы (poor metabolism, PM) — пациенты со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС. Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами (иногда выделяют как intermediate metabolism, IM) по однонуклеотидному полиморфизму того или иного гена, кодирующего фермент биотрансформации. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента, либо вообще отсутствует соответствующий фермент биотрансформации, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство), или она вообще отсутствует (гомозиготное носительство).

У медленных метаболизаторов ЛС, которые изначально являются активными соединениями, накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьезных неблагоприятных побочных реакций. Например, нами установлено, что у пациентов с фибрилляцией предсердий — гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидному полиморфизму *CYP2C9\*3* (генотипы *CYP2C9\*1/\*3* и *CYP2C9\*3/\*3* соответственно) при назначении антикоагулянта из группы антагонистов витамина К варфарина в средней дозе (5 мг/сутки) отмечаются более высокие, по сравнению с пациентами с «диким» генотипом (*CYP2C9\*1/\*1*), значения минимальной равновесной концентрации варфарина, и, следовательно, чаще отмечается чрезмерная гипокоагуляция и развитие кровотечений [7–10]. Однако нами установлено отсутствие влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность и безопасность лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих другие препараты из группы антагонистов витамина К — аценокумарола и фенилина [11, 12], что связано с тем, что в метаболизме аценокумарола (как R-, так и S-изомера) принимает участие не только *CYP2C9*, но и другие изоферменты цитохрома P-450 (так называемые «шунтирующие» пути биотрансформации), а в метаболизме фенилина *CYP2C9* вообще не принимает участие (по данным исследования *in silico*). Кроме того, полиморфизм гена *CYP2C9* был ассоциирован с развитием эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений при применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов

с остеоартрозом, в связи с тем, что *CYP2C9* основной фермент биотрансформации всех НПВС (кроме ацетилсалициловой кислоты) [13]. Нами было показано, что у гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2D6\*4*, который ассоциируется с замедлением биотрансформации трициклических антидепрессантов, чаще развивались неблагоприятные побочные реакции (нарушения ритма, чрезмерная седация, ажитация) по сравнению с носителями «дикого» генотипа [14–16]. Также, по нашим данным, именно пациенты с хронической сердечной недостаточностью, гетерозиготы и гомозиготы по *CYP2D6\*4*, чаще «нуждались» в более низких дозах бета-адреноблокатора метопролола (подбирается по ЧСС, АД, симптомам сердечной недостаточности) по сравнению с пациентами-носителями «дикого» генотипа [16, 17].

Если ЛС является пролекарством (т.е. действует не само ЛС, а его активный метаболит, образующийся из исходного ЛС в ходе биотрансформации, как правило, в печени), то у медленных метаболизаторов образуется меньше активного метаболита, что может привести к неэффективности лечения. Например, по нашим данным, у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2C19\*2* (генотипы *CYP2C19\*1/\*2* и *CYP2C19\*2/\*2* соответственно) при назначении антиагреганта клопидогрела в средних дозах (нагрузочная доза — 300 мг/сутки и поддерживающая 75 мг/сутки) отмечаются более низкие, по сравнению с пациентами с «диким» генотипом (*CYP2C19\*1/\*1*), концентрации активного метаболита в крови, обладающего антиагрегантным действием, следовательно, у этих пациентов чаще выявляется высокая остаточная реактивность тромбоцитов и чаще развиваются тромбозы коронарных стентов и другие сердечно-сосудистые события (на фоне применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела), т.е. лечение мало эффективно [18–20]. Это подтверждено нами при проведении метаанализа отечественных исследований по фармакогенетике клопидогрела. По аналогии, когда при артериальной гипертензии применялся антагонист ангиотензиновых рецепторов лозартан (также является пролекарством), у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2C19\*2* отмечалась более низкая концентрация активного метаболита лозартана E-3174 в моче [21, 22]. При этом данный феномен, выявленный для лозартана, нами был использован для оценки активности *CYP2C9* у пациентов после установки механических протезов клапанов сердца и получающих антикоагулянт варфарин в условиях полипрагмазии: чем выше была концентрация метаболита лозартана E-3174 в моче, тем большая доза варфарина была необходима пациентам для поддержания терапевтического уровня гипоксагуляции [22].

Сверхактивные или быстрые метаболизаторы (*ultraextensive metabolism*, UM) — пациенты с повышенной скоростью биотрансформации определённых ЛС.

Причиной этого явления могут быть однонуклеотидные полиморфизмы, приводящие к синтезу фермента с высокой активностью. Например, аллельный вариант *CYP2C19\*17*: у гетерозигот (генотип *CYP2C19\*1/\*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19\*17/\*17*) при применении ингибитора протонного насоса омепразола в стандартных дозах (20–40 мг/сутки) отмечаются более низкие концентрации данного ЛС в крови по сравнению с носителями

«дикого» генотипа и низкая эффективность эрадикационной антихеликобактерной терапии [23, 24]. Есть данные, что у гетерозигот (генотип *CYP2C19\*1/\*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19\*17/\*17*) при применении антиагреганта клопидогрела образуется больше активного метаболита и увеличивается риск кровотечений при его применении [19–20].

Причиной фенотипа «быстрого метаболизатора» также может быть дупликация (удвоение) или даже мультипликация (умножение) функционально «нормальных» аллелей (в которых нет никаких однонуклеотидных полиморфизмов), что характерно для *CYP2D6* [25]. У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций ЛС-субстратов соответствующих изоферментов цитохрома P-450. Методики детекции мультипликации функционально «нормальных» аллелей, пригодных для клинической практики, находятся в стадии разработки.

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих транспортеры ЛС, также приводят к изменениям фармакокинетики, т.к. транспортеры участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС. Например, транспортер органических анионов *SLCO1B1* осуществляет «захват» (так называемый инфлюкс) ряда гиполлипидемических ЛС из группы статинов из крови [26, 27]. Гетерозиготное и тем более гомозиготное носительство однонуклеотидного полиморфизма *SLCO1B1\*5* приводит к синтезу транспортера со сниженной активностью, при этом статины «хуже» захватываются в гепатоцитах, «задерживаются» в системном кровотоке (нами продемонстрировано увеличение периода полувыведения, максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой аторвастатина у пациентов с гиперлипидемией), вызывая неблагоприятные побочные реакции, и, прежде всего миопатию, вплоть до рабдомиолиза (разрушение поперечно-полосатой мускулатуры) [27, 28]. У пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий обнаружено влияние полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1*, кодирующего транспортер P-гликопротеин, на уровень равновесной концентрации сердечного гликозида дигоксина в плазме крови и частоту развития симптомов гликозидной интоксикации [29]. Однако при изучении фармакокинетики нового орального антикоагулянта апиксабана у больных с острым кардиоэмболическим инсультом статистически значимых различий между группами с разными генотипами по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* обнаружено не было [30].

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих молекулы-мишени для ЛС или белки, сопряженные с ними, могут изменять фармакодинамику ЛС без влияния на фармакокинетические процессы. Например, молекулой-мишенью для антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол, фенилин) является 1 субъединица фермента витамин К эпоксидредуктазы (*VKORC1*) [31–34]. У носителей генотипа *AA* по однонуклеотидному полиморфизму G1639A гена *VKORC1* отмечается высокая чувствительность к антагонистам витамина К, поэтому, по нашим данным, для пациентов с фибрилляцией предсердий с генотипами *AA* и *GA* необходима для поддержания терапевтического уровня гипоксагуляции (диапазон международного нормализованного отношения 2–3) более низкая поддерживающая доза

всех трех применяемых в России препаратов из этой группы: варфарина, аценокумарола [12] и фенилина. У пациентов, принимающих данные препараты изучены полиморфизмы и других генов, влияющих на фармакодинамику антагонистов витамина К — *CYP4F2*, *GGCX* [32–34]. Еще один пример ассоциации генетического полиморфизма, не связанного с изменением фармакодинамики: нами обнаружено, что полиморфизмы генов *IL4* и *IL4-Ralfa* могут быть ассоциированы с развитием аллергических реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией [35–38].

Следует отметить, частота генотипов по полиморфизмам генов, для которых нами была выявлена ассоциация с «нарушением» фармакологического ответа (развитие неблагоприятных побочных реакций или неэффективность лечения), значительно варьировала у представителей различных этнических групп, проживающих в многонациональных регионах Российской Федерации. Нами проведены исследования частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1* среди русских, чукчей, эвенков, даргинцев, лакцев, аварцев, черкесов, карачаевцев, чеченцев, калмыков, лезгин, курдов, казахов, азербайджанцев [31, 39]. Эти исследования являются основой для понимания этнической чувствительности к ряду лекарственных средств, а также могут использоваться для определения приоритетности внедрения фармакогенетических исследований в клиническую практику того или иного региона Российской Федерации.

Выявление подобного рода генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуального фармакологического ответа (развитие неблагоприятной побочной реакции и/или резистентность к лечению), что возможно путем проведения у пациента фармакогенетического тестирования [2, 5]. Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов по одному нуклеотидным полиморфизмам (генотипирование пациентов), ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах (наши первые исследования — ПЦР ПДРФ, затем ПЦР в режиме реального времени). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР нами используется или кровь больного, или соскоб буккального эпителия [5]. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному однонуклеотидному полиморфизму. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста, формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. При этом особую важность для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования приобретает разработка алгоритмов персонализации выбора ЛС и их режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования, а также доказательство эффективности их использования в проспективных сравнительных исследованиях. Нами показано, что применение комплексного алгоритма выбора индивидуальной дозы антикоагулянта варфарина на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1* по сравнению со стандартным дозированием способствует снижению частоты кровотечений, эпизодов

чрезмерной гипокоагуляции, уменьшению периода подбора дозы препарата [8–10]. В условиях стационара подобный фармакогенетический подход приводил к уменьшению длительности госпитализации (за счет ускорения подбора дозы), увеличению доли пациентов, выписанных с терапевтическим уровнем гипокоагуляции (МНО 2-3), а в амбулаторных условиях — к уменьшению частоты тромботических осложнений. Нами также проведен клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина [40]. Оказалось, что затраты на оказание медицинской помощи были меньше почти в 2 раза у пациентов, у которых проводилось фармакогенетическое тестирование. Все это создает основу для повышения доступности фармакогенетического тестирования для пациентов, что подтверждается выполненными нами анализами рынка фармакогенетических тестов в Российской Федерации: за период с 2011 по 2014 г. количество коммерческих лабораторий, которые предлагали выполнение фармакогенетических тестов, увеличилось в 2 раза, увеличилась доля корректно составленных заключений по результатам тестирования, снизилась в 2 раза стоимость теста (на примере фармакогенетики варфарина) и уменьшился в 2 раза срок выполнения тестов.

Внедрение фармакогенетического тестирования требует формирования у врачей и, прежде всего, врачей-клинических фармакологов компетенций в области клинической фармакогенетики. Нами с 2013 года реализуется образовательная программа для врачей (цикл повышения квалификации) «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины» [41].

Также перспективным методом эффективной имплементации фармакогенетического тестирования является разработка и внедрение компьютеризированных систем поддержки принятия решений [42, 43]. Нами разработан модуль «Фармакогенетика» программного продукта для клинических фармакологов PharmSuite, позволяющий в автоматическом режиме проводить клиническую интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования для персонализации применения антикоагулянтов, антиагрегантов, антидепрессантов, нейрорепарантов.

## Выводы

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать заключение о том, что для внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику необходимо [5]:

- наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом;
- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ;
- должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования;
- выявляемый полиморфизм должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;
- должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повыше-

ние эффективности, безопасности и экономическая рентабельность подобного подхода;

- фармакогенетический тест должен быть доступен больным и врачам, т.е. фармакогенетический тест должен быть «поставлен» в лаборатории медицинской организации, а в самой медицинской организации есть специалист, обладающий компетенцией клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, также возможно и использование специальных компьютерных программ.

Также результаты наших исследований привели нас к выводу о том, что фармакогенетическое тестирование в настоящее время может принести максимальную пользу для пациентов в следующих случаях:

- при применении ЛС с большим спектром и значительной выраженностью неблагоприятных побочных реакций, как правило, с узким терапевтическим диапазоном, которое используется длительно (часто, пожизненно) [8–10];

- при применении ЛС с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности;

- у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций и/или неэффективности лечения, в том числе и с наследственным анамнезом по данным эффектам ЛС.

С этих позиций, клиническая фармакогенетика — перспективный инструмент персонализированной медицины, готовый к активному внедрению в клиническую практику, что может способствовать повышению эффективности и безопасности при применении жизненно важных лекарственных средств, в том числе у пациентов с социально значимыми заболеваниями.

### Список литературы

1. Malentacchi F., Mancini I., Brandslund I., Vermeersch P., Schwab M., Marc J., van Schaik R.H., Siest G., Theodorsson E., Pazzagli M., Di Resta C. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) — European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy (ESPT) Joint Working Group on Personalized Laboratory Medicine (WG-PLM). Is laboratory medicine ready for the era of personalized medicine? A survey addressed to laboratory directors of hospitals/academic schools of medicine in Europe. *Drug Metab Pers Ther.* 2015; 30 (2): 121-8.
2. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины.* М. ГЭОТАР-Медиа; 2008. 304 с.
3. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. . 2012; 12: 4-12.
4. De Grandis G., Halgunset V. Conceptual and terminological confusion around personalised medicine: a coping strategy. 2016; 17(1): 43.
5. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. *Клиническая фармакогенетика.* Под редакцией Кукеса В.Г., Н.П. Бочкова. М.: Гэотар-Медиа; 2007. 248 с.
6. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Фейсал Аль-Ахмед, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций. *Вестник Росздрава.* 2011; 6: 59-63.
7. Ивашенко Д.В., Русин И.В., Грачев А.В., Князева Г.П., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди российских пациентов с высоким тромботическим риском, получающих варфарин в амбулаторных условиях. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2013; 1(46): 100-5.
8. Сычев Д.А., Гаврисюк Е.В., Фейсал Аль-Ахмад. Как сделать терапию варфарином максимально эффективной и безопасной. *Сердце.* 2012; 5: 264-71.

9. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. *Consilium Medicum.* 2013; 15(10): 111-5.

10. Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Коссовская А.В., Маринин В.Ф. Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015; 1: 60-2.

11. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Кропачева Е.С., Емельянов Н.В., Милованова В.В., Наумова Ю.А., Косовская А.В., Добровольский О.Б., Ташенова А.И., Панченко Е.П., Кукес В.Г. Полиморфизм генов CYP2C9 и VKORC1 и антикоагулянтное действие аценокумарола у российских пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2011; 3: 7-9.

12. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Емельянов Н.В., Милованова В.В., Коссовская А.В., Кукес И.В., Ташенова А.И., Кукес В.Г. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 не ассоциированы с развитием кровотечений при применении орального антикоагулянта аценокумарола у российских пациентов с высоким тромбозомболическим риском. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 6: 886-8.

13. Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Дмитриев В.А., Кукес В.Г. Носительство аллеля CYP2C9\*3 прогнозирует развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Ремедиум.* 2011; 4: 144.

14. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Псарева Н.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 и MDR1 на эффективность и безопасность терапии антидепрессантами у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2013; 15(5): 11-5.

15. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Псарева Н.А. Фармакогенетика системы цитохрома P-450 и безопасность терапии антидепрессантами. *Биомедицина.* 2014; 1(1): 67-80.

16. Ташенова А.И., Исмагилов Т.Г., Савельева М.И., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля. *Биомедицина.* 2010; 4: 46-50.

17. Сычев Д.А. *Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей).* Литех. — М; 2011. 88 с.

18. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н., Грачев А.В., Князева Г.П., Казаков Р.Е., Карасев А.В. Частота полиморфных маркеров CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19\*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих клопидогрел, и здоровых добровольцев. *Биомедицина.* 2013; 1: 117-21.

19. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Прокофьев А.Б. Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 4: 404-8.

20. Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., Смирнов В.В., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11(4): 344-54.

21. Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Смирнов В.В., Кузнецова Е.В., Голухова Е.З. Взаимосвязь особенностей дозирования варфарина с активностью CYP2C9, оцененной по содержанию лозартана и его метаболита E-3174 в моче у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. *Кардиология.* 2013; 53(12): 21-4.

22. Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., Смирнов В.В., Магомедова Н.М., Голухова Е.З. Активность цитохрома P450 (CYP2C9), оцененная по лозартановому тесту, как прогностический фактор подбора терапевтической дозы варфарина у пациентов в отдаленные сроки после протезирования клапанов сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 10: 70-4.

23. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М., Казаков Р.Е., Грачев А.В. Частота полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на ингибиторы протонной помпы, у российских пациентов с язвенной болезнью. 2015; 5: 58-61.
24. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M., Grachev A.V., Velikolug K.A. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015; 8: 111-4. doi: 10.2147/PGPM.S78986.
25. Кантемирова Б.И., Сычев Д.А., Стародубцев А.К., Григанов В.И., Глотов О.С., Асеев М.В. Предварительные результаты популяционного исследования полиморфизма гена CYP2D6 у детей разных этнических групп, проживающих в Астраханском регионе. 2012; 1: 63-7.
26. Сычев Д.А., Корж А.В., Грачев А.В., Князева Г.П. Частота генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1\*5*, ассоциированному с высоким риском развития миопатий, при применении статинов у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Биомедицина.* 2011; 4: 135-7.
27. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Хохлов А.А., Грачев А.В., Белошицкая Т.А. Частота встречаемости генотипов аллельного варианта гена *SLCO1B1\*5* у российских пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов и без них. *Молекулярная медицина.* 2014; 2: 25-8.
28. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1\*5* для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 6: 698-700.
29. Rozhkov A., Sychev D.A., Kazakov R.E. ABCB1 polymorphism and acenocoumarol safety in patients with valvular atrial fibrillation. *Int J Risk Saf Med.* 2015; 27(Suppl 1): 15-6.
30. Сычев Д.А., Снина И.И., Захарова Г.Ю., Савельева М.И., Рябова А.В., Крюков А.В., Юровский А.Ю. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11(2): 209-16.
31. Chertovskikh Y.V., Malova E.U., Maksimova N.R., Popova N.V., Sychev D.A. VKORC1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in population of Sakha (Yakuts). *Int J Risk Saf Med.* 2015; 27(Suppl 1): 17-8.
32. Ивашенко Д.В., Русин И.В., Грачев А.В., Князева Г.П., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди российских пациентов с высоким тромботическим риском, получающих варфарин в амбулаторных условиях. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2013; 1(46): 100-5.
33. Арсланбекова С.М., Голухова Е.З., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Кузнецова Е.В. Особенности подбора терапевтических доз варфарина у пациентов с полиморфизмом гена *Биюлетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.* 2014; 15(3): 130.
34. Ivashchenko D., Rusin I., Sychev D., Grachev A. The frequency of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms in Russian patients with high thrombotic risk. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2014; 49(12): 517-21.
35. Чикало А., Грознова И., Имагилов Т., Бердникова Н., Сычев Д., Кукес В. Генетический предиктор реакции гиперчувствительности немедленного типа, вызванных бета-лактамами антибиотиками. *Врач.* 2013; 3: 87-8.
36. Грознова И.Е., Чикало А.О., Бердникова Н.Г., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Ассоциация полиморфизма гена *IL-4 Ralfa* с развитием реакций гиперчувствительности немедленного типа на бета-лактамы антибиотиками. *Молекулярная медицина.* 2013; 1: 51-3.
37. Грознова И.Е., Сычев Д.А., Бердникова Н.Г., Чикало А.О. Генетические предикторы лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотиками. *Биомедицина.* 2013; 1: 123-9.
38. Кантемирова Б.Р., Сычев Д.А. Персонализированная фармакотерапия у детей на основе изучения индивидуальной скорости биотрансформации лекарств. *Врач.* 2013; 7: 25-7.
39. Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Казаков Р.Е., Сычев Д.А. Распространенность полиморфного маркера CYP2C19\*2 (CG681A, RS4244285) и его значение для персонализации фармакотерапии в популяции горцев Дагестана. *Российские медицинские вестни.* 2014; 19(2): 57-62.
40. Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А., Чикало А.В., Гаврисюк Е.В., Кукес В.Г. Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике. *Медицинская генетика.* 2013; 1: 36-9.
41. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. *Consilium Medicum.* 2013; 15(10): 111-5.
42. Назаренко Г.И., Пающик С.А., Отделёнов В.А., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10(4): 425-31.
43. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Молодченков А.И., Пающик С.А., Константинова М.В., Мокин М.В., Отделёнов В.А., Сычев Д.А. Разработка онтологии технологических карт ведения пациентов многопрофильного стационара при моделировании медицинских технологических процессов. *Искусственный интеллект и принятие решений.* 2014; 2: 68-77.

## References

- Malentacchi F., Mancini I., Brandslund I., Vermeersch P., Schwab M., Marc J., van Schaik R.H., Siest G., Theodorsson E., Pazzagli M., Di Resta C. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) — European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy (ESPT) Joint Working Group on Personalized Laboratory Medicine (WG-PLM). Is laboratory medicine ready for the era of personalized medicine? A survey addressed to laboratory directors of hospitals/academic schools of medicine in Europe. *Drug Metab Pers Ther.* 2015; 30(2): 121-8.
- Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. *Metabolism of drugs: scientific basis of personalized medicine.* M.- Gjeotar-Media; 2008. 304 p. (in Russian)
- Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chehonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskij S.A. Personalized medicine: current status and prospects. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2012; 12: 4-12. (in Russian)
- De Grandis G., Halgunset V. Conceptual and terminological confusion around personalized medicine: a coping strategy. *BMC Med Ethics.* 2016; 17(1): 43.
- Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. *Clinical pharmacogenetics.* Ed. Kukes V.G., N.P. Bochkova. M.: Gjeotar-Media; 2007. 248 p. (in Russian)
- Kukes V.G., Sychev D.A., Fejsal Al'-Ahmad, Dmitriev V.A. The influence of individual characteristics of patients at risk for developing adverse drug reactions. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2011; 6: 59-63. (in Russian)
- Ivashchenko D.V., Rusin I.V., Grachev A.V., Knyazeva G.P., Sychev D.A. The prevalence of polymorphisms of genes VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 among Russian patients with high thrombotic risk who receive warfarin in the outpatient setting. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2013; 1(46): 100-5. (in Russian)
- Sychev D.A., Gavrishjuk E.V., Fejsal Al'-Ahmad. How to make the warfarin therapy as effective and safe. *Serdse.* 2012; 5: 264-71. (in Russian)
- Sychev D.A., Kukes V.G. Russian experience of the use of pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing: a real opportunity for Russian doctor. *Consilium Medicum.* 2013; 15(10): 111-5. (in Russian)
- Gavrishjuk E.V., Sychev D.A., Kazakov R.E., Kossovskaya A.V., Marinin V.F. Experience in the use of pharmacogenetic testing for warfarin dosing personalization in outpatient conditions. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal.* 2015; 1: 60-2. (in Russian)
- Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Kropacheva E.S., Emel'janov N.V., Milovanova V.V., Naumova Ju.A., Kosovskaja A.V., Dobrovolskii O.B., Tashenova A.I., Panchenko E.P., Kukes V.G. Gene polymorphism CYP2C9 and VKORC1 and anticoagulant action of acenocoumarol above Russian patients with high risk of thromboembolic complications. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2011; 3: 7-9. (in Russian)
- Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Emel'janov N.V., Milovanova V.V., Kossovskaya A.V., Kukes I.V., Tashenova A.I., Kukes V.G. Gene polymorphisms CYP2C9 and VKORC1 not associated with the development of bleeding when using oral anticoagulant acenocouma-

rol in Russian patients with high thromboembolic risk. *Bjulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2012; 6: 886-8. (in Russian)

13. Kuzherina A.Ju., Sychev D.A., Kazakov R.E., Dmitriev V.A., Kukes V.G. The allele carriage CYP2C9\*3 predicts the development of gastrointestinal bleeding in patients with erosive lesions of stomach and duodenum during long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Remedium*. 2011; 4: 144. (in Russian)

14. Kukes V.G., Ivanec N.N., Sychev D.A., Kazakov R.E., Psareva N.A. Influence of genetic polymorphism CYP2D6 and MDR1 on the efficacy and safety of antidepressant therapies in patients with depressive disorders in a psychiatric hospital. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2013; 15(5): 11-5. (in Russian)

15. Kukes V.G., Ivanec N.N., Sychev D.A., Psareva N.A. Pharmacogenetics of cytochrome P-450 and safety of antidepressant therapies. *Biomeditsina*. 2014; 1(1): 67-80. (in Russian)

16. Tashenova A.I., Ismagilov T.G., Savel'eva M.I., Ignat'ev I.V., Sychev D.A., Kukes V.G. The influence of gene polymorphism MDR1 encoding P-glycoprotein, on development of adverse reactions during the use of antidepressants in hospital psychiatric. *Biomeditsina*. 2010; 4: 46-50. (in Russian)

17. Sychev D.A. *Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results (recommendations for practitioners)*. Liteh. M; 2011. 88 p. (in Russian)

18. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkishhenko V.N., Grachev A.V., Knjazeva G.P., Kazakov R.E., Karasev A.V. The frequency of polymorphic markers CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 and CYP2C19\*17 among the Russian population and the comparison of the prevalence CYP2C19\*2 in healthy volunteers and in patients with coronary heart disease who receive clopidogrel. *Biomeditsina*. 2013; 1: 117-21. (in Russian)

19. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Andreev D.A., Prokof'ev A.B. The value of pharmacogenetic testing by CYP2C19 for personalize the application of antiplatelet agents in cardiology practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013; 4: 404-8. (in Russian)

20. Mirzaev K.B., Kazakov R.E., Smirnov V.V., Andreev D.A., Sychev D.A. Effect of metabolic activity of CYP3A4 and CYP2C19 gene polymorphic markers on the antiplatelet effect of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11(4): 344-54. (in Russian)

21. Arslanbekova S.M., Sychev D.A., Kazakov R.E., Smirnov V.V., Kuznecova E.V., Goluhova E.Z. The relationship between the characteristics of warfarin dosing and activity of CYP2C9, which was evaluated on the losartan content and its metabolite E-3174 in the urine of patients with mechanical heart valve prostheses. *Kardiologiya*. 2013; 53(12): 21-4. (in Russian)

22. Arslanbekova S.M., Sychev D.A., Mirzaev K.B., Kazakov R.E., Smirnov V.V., Magomedova N.M., Goluhova E.Z. The activity of the cytochrome P450 (CYP2C9), estimated from losartan test as a prognostic factor for the selection of the therapeutic dose of warfarin in patients late after prosthetic heart valves. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015; 10: 70-4. (in Russian)

23. Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M., Kazakov R.E., Grachev A.V. The frequency of gene polymorphisms CYP2C19 associated with altered pharmacological response to proton pump inhibitors in all patients with peptic ulcer disease. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015; 5: 58-61. (in Russian)

24. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M., Grachev A.V., Velikolug K.A. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015; 8: 111-4. doi: 10.2147/PGPM.S78986.

25. Kantemirova B.I., Sychev D.A., Starodubcev A.K., Grigorenko V.I., Glotov O.S., Aseev M.V. Preliminary results of population studies of gene polymorphism CYP2D6 in children of different ethnic groups living in the Astrakhan region. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2012; 1: 63-7. (in Russian)

26. Sychev D.A., Korzh A.V., Grachev A.V., Knyazeva G.P. The frequency of genotypes allelic variant SLCO1B1\*5, associated with high risk of myopathy when using statins in Russian patients with hyperlipidemia. *Biomeditsina*. 2011; 4: 135-7. (in Russian)

27. Shuev G.N., Sychev D.A., Hohlov A.A., Grachev A.V., Beloshitskaya T.A. The frequency of genotypes allelic variant of the gene SLCO1B1\*5 in Russian patients with hyperlipidemia when taking statins and without them. *Molekulyarnaya meditsina*. 2014; 2: 25-8. (in Russian)

28. Sychev D.A., Shuev G.N., Prokof'ev A.B. Applied aspects of pharmacogenetic testing SLCO1B1\*5 to predict the development of a statin-induced myopathy and personalize the use of statins. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013; 6: 698-700. (in Russian)

29. Rozhkov A., Sychev D.A., Kazakov R.E. ABCB1 polymorphism and acenocoumarol safety in patients with valvular atrial fibrillation. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27(Suppl 1): 15-6.

30. Sychev D.A., Sinicina I.I., Zaharova G.Ju., Savel'eva M.I., Ryabova A.V., Kryukov A.V., Jurovskii A.Ju. Practical aspects of application of apiksaban in clinical practice: review of clinical pharmacologist. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11(2): 209-16. (in Russian)

31. Chertovskikh Y.V., Malova E.U., Maksimova N.R., Popova N.V., Sychev D.A. VKORC1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in population of Sakha (Yakuts). *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27(Suppl 1): 17-8.

32. Ivashchenko D.V., Rusin I.V., Grachev A.V., Knyazeva G.P., Sychev D.A. The prevalence of polymorphisms of genes VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 among Russian patients with high thrombotic risk receiving warfarin in the outpatient setting. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2013; 1(46): 100-5. (in Russian)

33. Arslanbekova S.M., Goluhova E.Z., Sychev D.A., Kazakov R.E., Kuznetsova E.V. The peculiarities of selection of therapeutic doses warfarin in patients with gene polymorphism VKORC1-G3673A after prosthetics of heart valves in conditions of polypharmacotherapy. *Bulleten' NCCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2014; 15(3): 130. (in Russian)

34. Ivashchenko D., Rusin I., Sychev D., Grachev A. The frequency of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms in Russian patients with high thrombotic risk. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 2014; 49(12): 517-21.

35. Chikalo A., Groznova I., Imagilov T., Berdnikova N., Sychev D., Kukes V. Genetic predictor of the immediate hypersensitivity reaction caused by beta-lactam antibiotics. *Vrach*. 2013; 3: 87-8. (in Russian)

36. Groznova I.E., Chikalo A.O., Berdnikova N.G., Sychev D.A., Kukes V.G. Association of gene polymorphism of IL-4 Ralpha with the immediate development of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 1: 51-3. (in Russian)

37. Groznova I.E., Sychev D.A., Berdnikova N.G., Chikalo A.O. Genetic predictors of drug allergy to beta-lactam antibiotics. *Biomeditsina*. 2013; 1: 123-9. (in Russian)

38. Kantemirova B.R., Sychev D.A. Personalized pharmacotherapy in children based on the study of the individual rates of drugs biotransformation. *Vrach*. 2013; 7: 25-7. (in Russian)

39. Mirzaev K.B., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Kazakov R.E., Sychev D.A. The prevalence of polymorphic marker CYP2C19\*2 (SG681A, RS4244285) and its importance for the personalization of pharmacotherapy in a population of mountaineers of Dagestan. *Rossiiskie meditsinskije vesti*. 2014; 19(2): 57-62. (in Russian)

40. Gerasimova K.V., Avksent'eva M.V., Sychev D.A., Chikalo A.V., Gavrisjuk E.V., Kukes V.G. Clinical and economic analysis of pharmacogenetic testing for personalized dosing of indirect anticoagulant warfarin in the clinical practice. *Meditsinskaya genetika*. 2013; 1: 36-9. (in Russian)

41. Sychev D.A., Kukes V.G. Domestic experience of the use of pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing: a real opportunity for Russian doctor. *Consilium Medicum*. 2013; 15(10): 111-5. (in Russian)

42. Nazarenko G.I., Payushhik S.A., Otdelenov V.A., Kleimenova E.B., Jashina L.P., Sychev D.A. Optimizing the prevention of venous thrombosis and embolism in a hospital with the use of information technology. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014; 10(4): 425-31. (in Russian)

43. Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Jashina L.P., Molodchenkov A.I., Payushhik S.A., Konstantinova M.V., Mokin M.V., Otdelenov V.A., Sychev D.A. The development of ontology technological maps for the management of patients in a general hospital. *Iskusstvennyi intellekt i priniatie reshenii*. 2014; 2: 68-77. (in Russian)

#### Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич (Sychev D.A.), докт. мед. наук, профессор., член-корреспондент РАН, проректор по развитию и инновациям, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Андреянова Мария Александровна (Andreyanova M.A.), ассистент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России