© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98

О.Г. Новоселова[1,2], Н.В. Петрова[1], Е.И. Кондратьева[1], С.А. Красовский[3], А.Ю. Воронкова[1], В.Д. Шерман[1], Ю.Л. Мельяновская[1], Р.А. Зинченко[1,4]

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ 1-Й ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ НА ЭФФЕКТИВОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, ГОМОЗИГОТНЫХ ПО МУТАЦИИ F508DEL ГЕНА *CFTR*

[1]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», [2]ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова», [3]ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, [4]ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

Муковисцидоз (МВ) характеризуется поражением многих органов, среди которых доминирует патология со стороны дыхательного тракта. К возбудителям, определяющим функцию легких и продолжительность жизни пациентов, относят *P. aeruginosa, MRSA, Achromobacter spp., Burkholderia cepacia complex*, нетуберкулезные микобактерии (НТМБ). Мутация F508del гена *CFTR* относится ко 2-му классу мутаций, является самой распространенной в большинстве популяций, в т.ч. и в РФ, где доля пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del, составляет 30,3%. Цель исследования: изучить влияние полиморфных вариантов генов 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del. Материалы и методы исследования: в исследование включен 71 пациент (34 м: 37 ж, средний возраст – 14,47 лет; Std 9,97) с МВ, имеющий генотип F508del/F508del. Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови стандартным методом с использованием наборов для выделения ДНК. Исследовали полиморфизмы генов *CYP2C9 (1075A>C; I359L), CYP2C9 (c.430C>T; R144C), CYP2C19(636G>A; W212X), CYP2C19 (c.681G>A), CYP2D6 (c.1846G>A), CYP3A4 (c.1334T>C; M445T), CYP3A4 (c.-392C>T)*. Результаты: при сравнении двух групп больных МВ отмечалось накопление медленных аллелей CYP2D6*4 и генотипов AA и AG в группе пациентов с носительством непатогенной флоры верхних дыхательных путей (p=0,02). При сравнении двух групп больных МВ, получающих внутривенную АБТ≥2 раз в год и получающих ее спорадически, либо не получавших вовсе, наблюдается повышение частоты аллеля CYP2D6*4 и генотипов AA и AG в группе больных с низкой частотой бронхолегочных обострений, не нуждающихся в повторных курсах внутривенной АБТ в течение года (p=0,046). Более высокая частота аллеля CYP2D6*4 и генотипов AA и AG наблюдалась (p=0,009) в группе больных с нормальными значениями функции внешнего дыхания года в сравнении с группой пациентов с низким показателем ОФВ$_1$ (менее 80% от должного). Установлено, что пациенты из группы с носительством высокопатогенной микрофлоры верхних дыхательных путей достоверно чаще (p<0,001) получали внутривенную АБТ (≥2 раз в год), длительные курсы азитромицина (p<0,002) и системные глюкокортикостероиды в качестве противовоспалительной терапии (p<0,032). Повышение частоты аллеля CYP2C9*3 и генотипа CA зарегистрировано в группе больных с ОФВ$_1$ более 80%. В отношении других полиморфизмов исследованных генов достоверно значимых закономерностей не установлено. Заключение: носительство аллеля CYP2D6*4, генотипов AA и AG по гену *CYP2D6* и аллеля CYP2C9*3, генотипа CA по гену *CYP2C9*3* ассоциировано с благоприятным течением заболевания у пациентов с МВ, гомози-

Контактная информация:
Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф., зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», зав. отделением муковисцидоза ГБУЗ МО «МОКДЦД», врач высшей категории
Адрес: Россия, 115478, г. Москва ул. Москворечье, 1
Тел.: (916) 255-33-85, **E-mail:** elenafpk@mail.ru
Статья поступила 10.01.18, принята к печати 19.03.18.

Contact Information:
Kondratieva Elena Ivanovna – MD., prof., head of Scientific-Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre of Medical Genetics; head of Cystic Fibrosis Department, Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children; doctor of the highest category
Address: Russia, 115478, Moscow Moskvorechye str., 1
Tel.: (916) 255-33-85, **E-mail:** elenafpk@mail.ru
Received on Jan. 10, 2018, submitted for publication on Mar. 19, 2018.

готных по F508del. Данный результат показывает необходимость принимать во внимание генетически детерминированный уровень метаболизма ксенобиотиков при определении режима дозирования антибактериальных препаратов у пациентов с МВ.

Ключевые слова: *муковисцидоз, гены 1-й фазы системы биотрансформации, цитохромы Р450, нежелательные побочные реакции, антибиотикотерапия.*

Цит.: *О.Г. Новоселова, Н.В. Петрова, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман, Ю.Л. Мельяновская, Р.А. Зинченко. Влияние полиморфизма генов 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективость антибактериальной терапии у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508DEL гена CFTR. Педиатрия. 2018; 97 (1): 94–98.*

O.G. Novoselova[1,2], N.V. Petrova[1], E.I. Kondratyeva[1], S.A. Krasovskii[3], A.Yu. Voronkova[1], V.D. Sherman[1], Yu.L. Melyanovskaya[1], R.A. Zinchenko[1,4]

INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISM OF THE 1st PHASE OF XENOBIOTICS METABOLISM ON ANTIBACTERIAL THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS HOMOZYGOUS FOR F508DEL MUTATION OF *CFTR* GENE

[1]Research Centre of Medical Genetics; [2]N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 13; [3]Scientific Research Institute of Pulmonology, Federal Medical-Biological Agency; [4]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Cystic fibrosis (CF) is characterized by multiple organs lesions, among which dominates respiratory tract pathology. Pathogens that determine lung function and life expectancy of patients, include *P. aeruginosa, MRSA, Achromobacter spp*, *Burkholderia cepacia complex*, nontuberculous mycobacteria (NTMB). *CFTR* gene F508del mutation belongs to the 2nd class of mutations and is the most common in most populations, incl. the Russian Federation, where the proportion of patients with CF homozygous for F508del mutation is 30,3%. Study materials and methods: the study included 71 patients (34 male, 37 female; mean age 14,47 years, Std 9,97) with CF of F508del /F508del genotype. The material of the study was DNA isolated from peripheral blood leukocytes, using a standard method with DNA extraction kits. Genes *CYP2C9 (1075A>C; I359L), CYP2C9 (c.430C>T; R144C), CYP2C19(636G>A; W212X), CYP2C19 (c.681G>A), CYP2D6 (c.1846G>A), CYP3A4 (c.1334T>C; M445T), CYP3A4 (c.-392C>T)* polymorphisms were studied. Results: the comparison of two groups of CF patients revealed accumulation of slow alleles of CYP2D6*4 and AA and AG genotypes in the group with nonpathogenic flora of the upper respiratory tract (p=0,02). The comparison of two groups of CF patients receiving intravenous ABT≥2 times a year and receiving it sporadically or not receiving at all revealed an increase in the frequency of the CYP2D6*4 allele and AA and AG genotypes in the group of patients with low frequency of bronchopulmonary exacerbations that do not need repeated courses of intravenous ABT throughout a year (p=0,046). A higher frequency of the CYP2D6 * 4 allele and AA and AG genotypes was observed (p=0,009) in the group of patients with normal values of the external respiration function in comparison with the group of patients with a low FEV1 index (less than 80% of the norm). The study revealed that patients from the group with the carriage of highly pathogenic microflora of the upper respiratory tract received significantly more frequent (p<0,001) intravenous ABT (≥2 times per year), long courses of azithromycin (p<0,002) and systemic glucocorticosteroids as anti-inflammatory therapy (p<0,032). An increase infrequency of CYP2C9*3 allele and CA genotype was noted in the group of patients with FEV1 more than 80%. For other polymorphisms of the studied genes, no significant regularities were found. Conclusion: carrying of the CYP2D6*4 allele, AA and AG genotypes for *CYP2D6* gene and the CYP2C9*3 allele, and the *CYP2C9*3* CA genotype is associated with a favorable course of the disease in CF patients homozygous for F508del. This result shows, that it is important to consider the genetically determined level of xenobiotics metabolism in setting the dosage regimen of antibacterial drugs in patients with CF.

Keywords: *cystic fibrosis, genes of the 1st phase of the biotransformation system, cytochromes P450, adverse reactions, antibiotic therapy.*

Quote: *O.G. Novoselova, N.V. Petrova, E.I. Kondratyeva, S.A. Krasovskii, A.Yu. Voronkova, V.D. Sherman, Yu.L. Melyanovskaya, R.A. Zinchenko. Influence of gene polymorphism of the 1st phase of xenobiotics metabolism on antibacterial therapy efficacy in patients with cystic fibrosis homozygous for F508DEL mutation of CFTR gene. Pediatria. 2018; 97 (2): 94–98.*

Муковисцидоз (МВ) – системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*), характеризуется поражением желез внешней секреции дыхательной, пищеварительной и других систем и органов. Хроническая инфекция легких – следствие нарушения процесса мукоцилиарного клиренса при МВ, склонности к воспалительному процессу, вызванному грамотрицательной бактериальной флорой. К возбудителям, определяющим функцию легких и продолжительность жизни пациентов, относят *P. aeruginosa*, представители неферментирующих микроорганизмов, MRSA, *Achromobacter spp., Burkholderia cepacia complex* [1, 2]. Тяжесть клинических проявлений МВ обусловлена действием ряда факторов: типом мутаций гена *CFTR*, влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды, в т.ч. положительный и отрицательный эффект от терапии [3, 4]. Мутация F508del гена *CFTR* является самой распространенной в большинстве популяций, в РФ доля пациентов с МВ, гомозиготных по F508del, составляет 30,3%, гетерозиготных – 44,5% [5]. Рациональное использование антибиотиков для борьбы с инфекциями основывается на правильном выборе препарата и режима дозирования, чтобы обеспечить максимальный эффект терапии и свести к минимуму нежелательные побочные реакции (НПР) [6–8]. Гены биотрансформации определяют идивидуальный профиль метаболизма ксенобиотика в организме, существенно влияя на фармакодинамику и фармакокинетику антибактериального препарата [9–11].

Цель исследования: изучить влияние полиморфных вариантов генов 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del гена *CFTR*.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 71 пациент с МВ, имеющий генотип F508del/F508del. Соотношение по полу 1 м: 1,09 ж (34 м: 37 ж). Возраст пациентов составлял от 5 мес до 40 лет (средний возраст – 14,47 лет; Std 9,97). Все обследованные проживают на территории Европейской части РФ, 87,7% – в Московском регионе.

Применяли клинико-анамнестический анализ данных историй болезни и амбулаторных карт 025/у-04 за 2010–2016 гг. (научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», заведующий отделом д.м.н., проф. Е.И. Кондратьева) и данные Национального регистра РФ 2010–2015 гг. (http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html). Анализировали следующие показатели: возраст пациента при последнем осмотре, возраст постановки диагноза, показатель потового теста (хлориды, ммоль/л), индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2), спирометрические показатели: объем форсированного выдоха в 1 с ($ОФВ_1$, % от должного) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, % от должного), хроническая колонизация бронхолегочной системы микроорганизмами (*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia complex, Achromobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia*, нетуберкулезные микобактерии – НТМБ, грамотрицательная микрофлора), панкреатическая недостаточность (фекальная эластаза 1 (<200 мг/г), нейтральный жир в копрограмме), осложнения (мекониевый илеус, цирроз печени (с/без гипертензии), муковисцидозассоциированный сахарный диабет (МВЗСД), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), полипы носа).

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, а также орофарингеальное отделяемое, взятое при глубоком мазке с задней стенки глотки на 3–4-м кашлевом «толчке» (при невозможности сбора мокроты или у детей раннего возраста).

Материалом для генетического исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови, стандартным методом с использованием наборов для выделения ДНК «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega» (USA) в соответствии с рекомендациями производителя. Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» (заведующая лабораторией д.м.н., проф. Р.А. Зинченко). Для исследования полиморфизмов *CYP2C9 (1075A>C; I359L), CYP2C19 (636G>A; W212X), CYP3A4 (c.1334T>C; M445T)* последовательность праймеров изменена для создания сайта рестрикции для соответствующих эндонуклеаз. Наличие природных сайтов рестрикции для соответствующих эндонуклеаз позволило исследовать полиморфизмы *CYP2C9 (c.430C>T; R144C), CYP2C19 (c.681G>A), CYP2D6 (c.1846G>A), CYP3A4 (c.-392C>T)*. Генетическое исследование проведено в 2016 и 2017 гг.

Статистический анализ. Для оценки соответствия распределения генотипов ДНК-маркеров ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга (РХВ) использовали критерий χ^2 Пирсона, для сравнения распределений частот аллелей и генотипов в выборках больных – точный критерий Фишера. Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к осложнению судили по величине отношения шансов (OR – odds rate). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведено сравнение групп пациентов с носительством непатогенной флоры верхних дыхательных путей (37 пациентов, соотношение по полу ж:м=1:1,2, средний возраст 8,34 лет; Std 8,6) в сравнении с носителями патогенной флоры (*Pseudomonas aeruginosa, B. cepacia complex, MRSA, Achromobacter spp.,* НТМБ) респираторного тракта (34 пациента, соотношение по полу ж:м=1:1,2; средний возраст 10,26 лет; Std 4,7). При сравнении двух групп больных МВ отмечалось накопление медленных аллелей CYP2D6 * 4 и частоты генотипов AA и AG по гену *CYP2D6* в группе пациентов с носительством непатогенной флоры верхних дыхательных путей ($p=0,02$). Данное наблюдение согласуется с утверждением, что при фенотипе «медленный метаболизатор»

терапевтический эффект может быть достигнут при более низких дозах лекарственного средства [10].

Группу больных с низкой частотой бронхолегочных обострений, не нуждающихся в повторных курсах внутривенной АБТ в течение года, составили 32 пациента (соотношение по полу ж:м=1,05:1; средний возраст 10,3 лет; Std 5,59); в группу больных, нуждающихся в проведении внутривенной АБТ≥2 раз в год и с высокопатогенной микрофлорой верхних дыхательных путей (*Pseudomonas aeruginosa, B. cepacia complex,* MRSA, *Achromobacter spp.*, НТМБ), вошли 39 пациентов (соотношение по полу ж:м=1:1,09, средний возраст 13,49 лет; Std 5,24). При сравнении двух групп больных МВ, получающих внутривенную АБТ≥2 раз в год и получающих ее спорадически, либо не получающих вовсе, наблюдается повышение частоты аллеля CYP2D6*4 и генотипов АА и AG в группе больных с низкой частотой бронхолегочных обострений, не нуждающихся в повторных курсах внутривенной АБТ в течение года (p=0,046). Более высокая частота аллеля CYP2D6*4 и генотипов АА и AG наблюдалась (p=0,009) в группе больных с нормальными значениями функции внешнего дыхания (соотношение по полу ж:м=1:1,1; средний возраст 10,26 лет; Std 5,59), в сравнении с группой пациентов (соотношение по полу ж:м=1,1:1; средний возраст 10,42 лет; Std 5,3) с низким показателем $ОФВ_1$ (менее 80% от должного). Изучение данного полиморфизма *CYP2D6* (*c.1846G>A*) в зависимости от фенотипа больных и терапии выявило следующие взаимосвязи. Установлено, что 28 (75,7%) пациентов из группы с носительством высокопатогенной микрофлоры верхних дыхательных путей достоверно чаще (p<0,001) получали внутривенную АБТ (≥2 раз в год) по сравнению с больными из группы с незначимой флорой – 3 (8,8%). В качестве противовоспалительной терапии при МВ используют длительные курсы азитромицина и по показаниям – глюкокортикостероиды [6]. Регулярные курсы азитромицина были назначены 16 (44,1%) пациентам из 39 больных в группе с патогенной флорой против 4 (10,8%) больных из 41 – в группе с незначимой флорой (p<0,002). Системные глюкокортикостероиды в качестве противовоспалительной терапии получали 4 (11%) больных в группе в высокопатогенной флорой, в то время как в группе с незначимой флорой данная терапия не проводилась (p<0,032). У пациентов, получающих внутривенную АБТ≥2 раз в год, достоверно чаще развивался сахарный диабет (p<0,041). В отношении других фенотипов заболевания закономерностей не установлено. Полученные результаты согласуются с данными о том, что носительство аллеля CYP2D6*4 и генотипов АА и AG ассоциировано с медленным метаболизмом лекарственных препаратов, что может приводить к более значимому эффекту антибактериальных препаратов [10] на фоне затруднения всасывания, проникновения препарата из кровотока в дыхательный тракт и ускоренного выведения через мочевыделительную систему при МВ [6].

Таблица

Сравнение групп пациентов, гомозиготных по мутации F508del, в зависимости от генотипа по гену *CYP2D6*4* и *CYP2C9*3*, характера микрофлоры дыхательного тракта и проводимой АБТ, функции легких

Ген *CYP2D6 (c.1846G>A)*						
Генотип	**Высокопатогенная флора дыхательного тракта**		**Незначимая флора дыхательного тракта**		**OR**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**		
AA	2	5,9	5	13,5	0,303 (95% CI 0,109÷0,844)	0,02
AG	6	20,6	14	37,8		
GG	25	73,5	18	48,6		
	Внутривенная АБТ более 2 раз в год		**Спорадическое применение внутривенной АБТ**		**OR**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**		
AA	4	10,3	3	9,4	0,368 (95% CI 0,137÷0,992)	0,046
AG	7	17,9	14	43,8		
GG	28	71,8	15	46,9		
	$ОФВ_1$ менее 80% от должного		**$ОФВ_1$ более 80% от должного**		**OR**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**		
AA	5	13,2	2	11,1	0,197 (95% CI 0,059÷0,66)	0,009
AG	4	10,5	9	50		
GG	29	76,3	7	38,9		
Ген *CYP2C9 (1075A>C; I359L)*						
	$ОФВ_1$ менее 80% от должного		**$ОФВ_1$ более 80% от должного**		**OR**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**		
AA	33	86,8	11	57,9	1,800 (95% CI 1,296÷17,777)	0,021
CA	5	13,2	8	42,1		

В отношении полиформизма CYP2C9 (1075A>C; I359L) отмечено повышение частоты аллеля CYP2C9*3 и генотипа CA в группе больных с $ОФВ_1$ более 80%, т.е. частота медленного аллеля C преобладала в группе пациентов с нормальной функцией легких, что согласуется с предположением о роли медленных метаболизаторов в достижении более высокой концентрации антибактериальных и противовоспалительных препаратов, что может влиять на прогрессирование бронхолегочного процесса [11]. Других закономерностей влияния данного полиморфизма гена *CYP2C9* (*1075A>C; I359L*) на клинические проявления болезни и терапию не установлено.

В отношении других исследованных полиморфизмов генов 1-й фазы биотрансформации ксенобиотиков (*CYP2C19 (c.681G>A), CYP3A4 (c.-392C>T)* достоверно значимых закономерностей не обнаружено. Результаты представлены в таблице.

Заключение

Носительство аллеля CYP2D6* 4 и генотипов AA и AG ассоциировано с благоприятным течением заболевания у пациентов с МВ, гомозиготных по F508del, – меньшей частотой бронхолегочных обострений и снижением риска хронической колонизации слизистой оболочки респираторного тракта высокопатогенной флорой. Повышение частоты аллеля CYP2C9*3 и генотипа CA зарегистрировано в группе больных с $ОФВ_1$ более 80%. Можно предполагать, что пациенты с «медленными» аллелями генов *CYP2D6*4* и *CYP2C9*3* имеют более благоприятное течение заболевания. Данный результат показывает необходимость принимать во внимание генетически детерминированный уровень метаболизма ксенобиотиков при определении режима дозирования антибактериальных препаратов у пациентов с МВ.

Финансирование: *работа выполнена при частичном финансировании гранта РФФИ – Беларусь «Изучение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков для оптимизации алгоритма подбора противомикробной химиотерапии при муковисцидозе» № 16-54-00196 (исследование полиморфизмов генов 1-й фазы ксенобиотиков) и при частичной финансовой поддержке (генотипирование и секвенирование гена CFTR) РНФ (17-15-01051).*

Конфликт интересов: *отсутствует.*

Литература

1. *Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Ашерова И.К., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д.* Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России. Педиатрическая фармакология. 2013; 6: 53–60.

2. *Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW.* Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168 (8): 918–951.

3. *Mishra A, Greaves R, Massie J.* The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. Clin. Biochem. Rev. 2005; 26 (4): 135–153.

4. *Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, Mastella G, Navarro J, Strandvik B, McKenzie S.* European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. Pediatr. Pulmonol. 2001; 31 (1): 1–12.

5. *Красовский С.А., Черняк А.В., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю.* Муковисцидоз в России: создание национального регистра. Педиатрия. 2014; 93 (4): 44–55.

6. *Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.* Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2016: 2015.

7. *Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В., Жилина С.В., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Никонова В.С., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семыкин С.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А.* Микрофлора дыхательных путей у больных с муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в пролонгированном пятнадцатилетнем наблюдении (2000–2015 гг.). Медицинский совет. 2016; 15: 44–49.

8. *Guss AM, Roeselers G, Newton ILG, Lory S, Cavanaugh.* Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. The ISME Journal. 2011; 5 (1): 20–29.

9. *Kisor DF, Kane MD, Talbot JN, Sprague JE.* Introduction to Personalized Medicine. In: Kisor DF, Kane MD, Talbot JN, Sprague JE, eds. Pharmacogenetics, Kinetics, and Dynamics for Personalized Medicine. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning, 2014: 3–37.

10. *Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А.* Влияние генетического полиморфизма *CYP2D6* на фармакокинетику и фармакодинамику бета-блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде. Вестник российской военно-медицинской академии. 2014; 1 (45): 233–236.

11. *Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Виглинская А.О., Жердев В.П.* Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 1: 21–362.