

На правах рукописи

Сошина Мария Михайловна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ
ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ:
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

3.1.5. Офтальмология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, **Мошетьева Лариса Константиновна**

Научный руководитель: доктор медицинских наук, академик РАН, профессор **Сычев Дмитрий Алексеевич**

Оппоненты:

Еричев Валерий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», руководитель научного направления.

Загородникова Ксения Александровна, Doctor of Philosophy Medical Science, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отдел клинической фармакологии, заведующий отделом.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «06» декабря 2022 г. в 10-00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19 и на сайте <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Карпова Елена Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

За последние годы глаукома стала занимать лидирующее место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии (Нероев В.В., Киселева О.А., 2013). По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2017 г. выявлено 1 330 597 больных глаукомой, из них свыше 70 000 слепых, а за последние пять лет отмечается рост первичного выхода на инвалидность вследствие глаукомы с 22,1 до 28,8% (Нероев В.В., 2013, Фокин В.П., 2021, Allison K., 2020). По данным Всемирной организации здравоохранения, число глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн человек, в течение ближайших 10 лет прогнозируется увеличение числа заболевших еще на 10 млн (Антонов А.А., 2020).

Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) является единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы (Mogoi S.E., 2009). На сегодняшний день препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, являются одними из наиболее широко применяемых для лечения глаукомы и включены в перечень стандартов специализированной медицинской помощи при лечении первичной открытоугольной глаукомы [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. No 1700н]. Кроме того, именно неселективные бета-адреноблокаторы входят в состав большинства комбинированных антиглаукомных препаратов.

Тимолола малеат, блокируя β_1 - и β_2 - адренорецепторы цилиарного тела, снижает уровень ВГД за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости (Егоров Е.А., 2007, Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П., 2015). Фармакодинамические эффекты бета-блокаторов многообразны, поскольку клетки, содержащие β - адренергические рецепторы, широко представлены во всем организме (Егоров Е.А., 2015, Grieshaber, 2010). Вследствие этого, инстилляцией препаратов, содержащих тимолола малеат может сопровождаться рядом нежелательных лекарственных реакций (брадикардия, бронхоспазм, АВ-блокада, депрессия и др.) (Сычев Д.А., Рожков А.В., Алексеев И.Б., 2016).

Частота возникновения и степень проявления нежелательных лекарственных реакций в значительной степени зависит от концентрации тимолола малеата в плазме крови и скорости

процессов биотрансформации и элиминации препарата из организма. Распространенными причинами вариабельности фармакологического ответа на местные бета-адреноблокаторы являются индивидуальные различия в скорости биотрансформации на уровне изофермента цитохрома P-450 (CYP2D6 - 90%, CYP2C19 -10%) и полиморфизм гена, отвечающего за синтез β_1 - и β_2 – адренорецепторов (Brayfield A., 2016). Носительство аллельных вариантов гена CYP2D6 демонстрирует значительную вариабельность среди различных популяций по миру [Gaedigk 2017, LLerena 2014, Mirzaev 2019, Petrovic 2020].

Изучение фармакогенетики антиглаукомных препаратов, в частности тимолола малеата, и внедрение фармакогенетического тестирования позволит офтальмологам подобрать рациональное, безопасное и эффективное лечение в короткие сроки. Это позволит существенно улучшить качество оказываемой помощи.

Степень разработанности темы диссертации

Проблема подбора медикаментозной терапии глаукомы изучалась во многих офтальмологических научных исследованиях (Егоров Е.А., Нестеров А.П., Алексеев И.Б, Антонов А.А., Филлимонова Е.Э., Morigi S., 2009 и др.). Исследования фармакогенетики местных и системных бета-адреноблокаторов проводились (Сычев Д.А., 2006, Yung Y., 2009, Yuan H., 2010, Volotinen M., 2007 и др.).

Yang Y. и соавт. изучили ассоциацию между полиморфизмом *rs16947* гена *CYP2D6* и эффективностью (снижение ВГД) и безопасностью тимолола и установили, что люди с генотипом *CC* по аллелю гена *CYP2D6* являются «быстрыми» метаболиторами, имеют достоверно более низкую вероятность развития тимолол-индуцированной брадикардии, по сравнению с пациентами, имеющими генотип *TT* (Yung Y., 2009, 2010).

Nieminen и соавт. установили, что после инстилляций капель наиболее высокие концентрации тимолола в плазме, наблюдаются у «медленных» метаболиторов по *CYP2D6*, чем объяснили повышенный риск развития побочных реакций, в частности, развитие брадикардии (Nieminen T., 2005). Кроме того, следует обратить внимание на тот факт, что глаукома характеризуется прогрессирующей нейропатией зрительного нерва, повышением ВГД и нарушением оттока водянистой влаги (Астахов Ю.С., 2014), а

безопасность препаратов - показателями ЧСС и АД. В инструкции к топическим β -адреноблокаторам указано такое часто встречаемое в практике побочное явление, как удлинение интервала PQ (атриовентрикулярная блокада).

Таким образом, отсутствие в опубликованных работах сведений о комплексном клиническом подходе к персонализированному выбору фармакотерапии глаукомы и данных о связи эффективности и безопасности тимолола малеата с его фармакогенетическими особенностями, обосновывает актуальность и своевременность дальнейшего исследования этой проблемы, что и опередило цель и задачи данной работы.

Цель исследования

Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, с использованием фармакогенетических технологий.

Задачи исследования

1. Изучить частоту распределения генотипов по полиморфным маркерам (*1846G>A*) и (*100 C>T*) гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.
2. Оценить взаимосвязь между эффективностью и безопасностью препаратов, содержащих 0,5 % тимолола малеата, и полиморфизмами *1846G>A* и *100C>T* гена *CYP2D6*.
3. Установить взаимосвязь между показателями эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, и активностью изоферментов *CYP2D6*.
4. Установить степень влияния полиморфизмов *1846G>A* и *100C>T* гена *CYP2D6* на активность изофермента *CYP2D6*.
5. Оценить значимость фармакогенетического тестирования по *CYP2D6* для прогнозирования эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Научная новизна результатов исследования

Впервые в России проведен комплексный подход к оценке эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, и фармакогенетического тестированием у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Доказано отсутствие ассоциации между эффективностью препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, и полиморфизмами

(1846G>A) и (100C>T) гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Выявлено, что у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, вероятность возникновения тимолол –индуцированной брадикардии выше при наличии генотипов *GA CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A и *CT CYP2D6* по полиморфному маркеру 100C>T.

Установлено, что у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, длительность интервала PQ выше при наличии генотипов: *GA CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A и *CT CYP2D6* по полиморфному маркеру 100C>T.

Доказано отсутствие зависимости между показателями эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, у пациентов с открытоугольной глаукомой и активностью *CYP2D6*, оцененной по отношению концентрации б-НО-ТНВС к концентрации пинолина в моче. Установлено отсутствие влияния полиморфизмов 1846G>A и 100C>T гена *CYP2D6* на активность *CYP2D6*, оцененную по отношению концентрации б-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило оценить вклад фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2D6*) и фармакометаболических (активность *CYP2D6*) факторов в эффективность и безопасность терапии тимололом малеатом у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Обоснована важность проведения генотипирования *CYP2D6* 1846G>A (*rs3892097*) и 100C>T (*rs1065852*) перед назначением препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат с целью снижения риска развития НЛР типа А у пациентов, являющихся носителями данного полиморфизма.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что наличие полиморфизмов 1846G>A (*rs3892097*) и 100C>T (*rs1065852*) гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой не влияет на эффективность препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат.
2. Установлено, что наличие полиморфизмов 1846G>A (*rs3892097*) и

100C>T (rs1065852) гена *CYP2D6* у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, повышает риск развития таких системных нежелательных лекарственных реакций, как брадикардия и нарушение атриовентрикулярного проведения.

3. Активность изофермента *CYP2D6*, оцененная по отношению концентрации метаболита пинолина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в моче, не ассоциирована с параметрами эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат.

Степень достоверности и апробация результатов обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, достаточной выборкой материала (176 глаз), применением современных информативных методов исследования и лечения пациентов (статическая компьютерная периметрия Humphrey), применением рекомендованных методов генотипирования (ПЦР-real time), использованием новейших методов оценки активности изоферментов, а также выбором и использованием адекватных методов медико-биологической статистики (для проверки на нормальность W-тест Шапиро-Уилка; однородность дисперсий оценивали с помощью двухстороннего критерия Фишера; для сравнения двух независимых переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-тест Стьюдента, не подчиняющихся закону нормального распределения- U-тест Манна-Уитни; для определения корреляционной связи-корреляционный анализ Спирмена).

Проведение диссертационного исследования «Оптимизация терапии первичной открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход» одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №12 от 8 ноября 2016 года).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены на 16-ом Ежегодном конгрессе Российского глаукомного общества (Москва, 2018 г.), на VI Ежегодном Всероссийском конгрессе «Вотчаловские чтения» (Москва, 2020 г.), на VII Ежегодном Всероссийском конгрессе «Вотчаловские чтения» (Москва, 2021г.), на Российском Конгрессе по фармакогеномики (Москва, 05.02.2022), на заседании

кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников Московского офтальмологического центра ДЗМ ГБУЗ им. С. П. Боткина ДЗМ.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Московского офтальмологического центра ДЗМ ГБУЗ им. С. П. Боткина (акт внедрения от апреля 2022). Результаты научных исследований включены в раздел «Глаукома» основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59 Офтальмология, в раздел «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины» основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.37 «Клиническая фармакология» кафедр офтальмологии и клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации. Опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 2 статьи в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования - Scopus.; глава в монографии «Прикладная фармакогенетика» под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. Д.А. Сычева.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Разработана научная идея использования фармакогенетических технологий, позволившая прогнозировать эффективность и безопасность препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, что имеет важное значение для оптимизации лечения глаукомы. Автором лично проведен сбор материала, офтальмологические исследования, лечение и наблюдение за пациентами, забор крови для генетического исследования. Самостоятельно проведен анализ полученных результатов и их статистическая обработка, на основании чего были сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации, подготовка материалов для публикаций по теме диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация «Оптимизация терапии первичной

открытоугольной глаукомы: фармакогенетический подход» соответствует формуле специальности 3.1.5. Офтальмология (Медицинские науки) и направлениям исследования: п. 5 «Совершенствование методов диспансеризации и динамического наблюдения пациентов с хроническими и прогрессирующими видами патологии глаз»; формуле специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (Медицинские науки) и направлениям исследования: п. 6 «Изучения фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека», п. 10 «Проведение фармакогенетических исследований».

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 119 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, собственных материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 40 таблицами, 15 рисунками. Список литературы содержит 135 источника (54 отечественных и 81 иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клинические исследования проводились на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Российской Федерации, в Московском городском офтальмологическом центре ГБУЗ ГКБ им С.П. Боткина ДЗМ. Фармакогенетические исследования были выполнены сотрудниками сектора молекулярно-биологических исследований НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ д.б.н., директор, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины Гришиной Е.А., м.н.с. Созаевой Ж.А., м.н.с. Качановой А.А., м.н.с. Акмаловой К.А. Фенотипирование проведено в лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России заведующим лабораторией, к. фарм. н. Смирновым В.В.

Обследовано 105 пациентов (176 глаз). В исследовании приняли участие 57 женщин и 48 мужчины. Возраст пациентов составлял от 43 до 81 год, в среднем $66,17 \pm 7,17$ лет.

Критерии включения: впервые выявленная первичная

открытоугольная глаукома.

Критерии исключения: пациенты с далекозашедшей и терминальной стадией глаукомы, пациенты с остротой зрения менее 0,1, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, брадикардией (менее 50), АВ блокадой, перенесенным инфарктом миокарда в течение последних 6 месяцев, беременностью, пациенты принимающие препараты содержащие системные бета-адреноблокаторы и препараты, которые урежают ЧСС и удлиняют интервал PQ (верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды и др.), ингибиторы изофермента CYP2D6 (хинидин, пароксетин, амиодарон и др.).

Сопутствующие заболевания у пациентов, применяющих неселективный бета-адреноблокатор при лечении ПОУГ: гипертоническая болезнь (80%), ишемическая болезнь сердца (47,6%), сахарный диабет II типа (13,4%), дисциркуляторная энцефалопатия (51,4%), хроническая варикозная болезнь нижних конечностей (54,2%), хронический гастрит (19%).

Представлены данные офтальмологического и инструментального обследования пациентов до назначения антиглаукомного лечения (Таблица 1 и Таблица 2).

Таблица 1

Данные офтальмологического обследования пациентов до начала антиглаукомного лечения, (M±s)

Показатель	Значение до лечения
ВГД (P ₀), мм рт ст	26,44±2,02
MD, dB	-4,02±2,17
PSD, dB	3,69±1,77
C, мм ³ /мин/мм	0,09±0,031
F, мм ³ /мин	1,48±0,34

Таблица 2

Данные инструментального обследования пациентов до начала антиглаукомного лечения, (M±s)

Показатель	Значение до лечения
PQ, с.	0,14±0,021
ЧСС, уд.в мин.	76,06±7,28
АД систол., мм рт ст	133,21±9,656
АД диастол., мм рт ст	77,52±5,83

Пациентов с начальной стадией ПОУГ было у 93,3% (98 человек), с развитой стадией ПОУГ 6,7% (7 человек). Всем пациентам был назначен в качестве гипотензивной терапии 0,5% тимолола малеат. При не достижении через 2 недели целевого уровня индивидуального давления соответственно стадии, препарат заменяли на ФК, содержащую 0,5% тимолола малеат. К этим препаратам относились: ФК биматопрост 0,003%/тимолол 0,5%, ФК бринзоламид 1%/тимолол 0,5%. Препараты назначались соответственно сопутствующим заболеваниям, аллергоанамнезу, внутриглазному давлению и показателям тонографии (Таблица 3).

Таблица 3

Распределение антиглаукомных препаратов у пациентов с ПОУГ.

Название препарата	Абсолютное число (количество глаз)	Процентное соотношение (%)
Тимолола малеат	66	38
ФК биматопрост/ тимолола малеат	73	41
ФК бринзоламид/ тимолола малеат	37	21

Офтальмологическое обследование включало: сбор анамнеза, рефрактометрию на приборе «Canon» (Full Auto Refkeratometer RK-F1), визометрию при помощи проектора опто типов "Tomey (TCP-1000)" и стандартного набора стекол, тонометрию при помощи пневмотонометра «Huvitz» (HNT-7000). Оценку P_0 с поправкой на показатели пахиметрии.

Биомикроскопическое и офтальмоскопическое исследования проводили на щелевой лампе «Carl Zeiss» (SL-115 Classic). Биомикроскопию стекловидного тела, офтальмоскопию сетчатки и зрительного нерва выполняли с помощью бесконтактной линзы +60 D (Volk) на щелевой лампе. Гониоскопия, исследование угла передней камеры глаза, проводилась с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана (Volk) при 10-кратном увеличении щелевой лампы «Carl Zeiss» (SL-115 Classic). Пахиметрия (определение толщины роговицы) проводилась на аппарате «Ultrasonic A/B Scanner UD – 6000 TOMЕУ». Тонография выполнялась с помощью прибора «ТНЦ-100». Статическая автоматическая периметрия проводилась при помощи периметра «Humphrey» (Field Analyzer II 750i Carl Zeiss).

Сбор анамнестических и клинико-диагностических данных проводился с анализом сопутствующих заболеваний и факторов риска развития ПОУГ. Учитывались следующие факторы: отягощенный по ПОУГ семейный анамнез, миопия высокой степени, тонкая роговица, курение, длительный прием стероидов, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, высокий индекс массы тела, мигрень.

Инструментальные исследования включали проведение электрокардиографии (ЭКГ) для измерения частоты сердечных сокращений и измерения PQ на приборе «АКСИОН» (ЭКЗТЦ-3/6-04), измерение артериального давления (АД) выполнялось при помощи прибора AND (UA-777).

Молекулярно-генетические методы исследования

Биологическим материалом, для экстракции геномной ДНК, являлось 4-6 мл венозной крови, забор которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью коммерческого набора «S-Сорб» для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «НПФ Синтол», Россия). Определение носительства полиморфизмов $1846G>A$ гена *CYP2D6* (*rs3892097*) и $100C>T$ гена *CYP2D6* (*rs1065852*) осуществлялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «НПФ Синтол», Россия). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США). Точность наборов и результатов генотипирования гена *CYP2D6* была верифицирована методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма $1846G>A$ гена *CYP2D6* (*rs3892097*), позволяли сделать выводы: нормальная гомозигота с генотипом *GG*, гетерозигота с генотипом *GA*, мутантная гомозигота с генотипом *AA*. Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма $100C>T$ гена *CYP2D6* (*rs1065852*), позволяли сделать выводы: нормальная гомозигота с генотипом *CC*, гетерозигота с генотипом *CT*, мутантная гомозигота с генотипом *TT*.

В зависимости от полученных результатов пациенты были отнесены к группе быстрых, медленных, промежуточных или распространенных метаболизаторов.

Методика определения метаболической активности изофермента CYP2D6 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Для проведения фенотипирования использовали 5 мл утренней мочи пациента, собранные на 14 день в пробирки без консерванта и замораживалась при температуре минус 20 градусов по Цельсию. Содержание пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бетакарболина в утренней моче определялось методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity (Agilent Technologies, Inc., USA). Пинолин считается специфическим субстратом CYP2D6, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-ТНВС/СР) оценить активность CYP2D6: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Статистические методы обработки результатов диссертационного исследования

Расчет размера выборки проводился с использованием пакета `rwt` языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network R версии 3.3.2 (2016-10-31). Распределение выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Однородность дисперсий с помощью F-теста Фишера (при сравнении двух выборок). Для сравнения двух выборок количественных данных использовали t-тест Стьюдента и его непараметрический аналог U-тест Манна-Уитни. Для сравнения двух качественных независимых переменных применялся двухсторонний критерий Фишера. Для определения корреляции между количественными характеристиками вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Все статистические тесты проводились при 95% уровне значимости (пороговое значение p для подтверждения статистической значимости равнялось 0,05. Статистической мощности >80%.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота распределения генотипов по полиморфным вариантам гена CYP2D6 (1846G>A) и (100C>T) у пациентов с ПОУГ, применяющих препараты, содержащие 0,5 % тимолола малеат

По результатам генотипирования CYP2D6 по полиморфному варианту 184G>A у 105 пациентов, были получены следующие данные: нормальный гомозиготный генотип GG - 64 (61,0%) и гетерозиготный генотип GA - 41 (39,0%). Пациентов с рецессивным гомозиготным генотипом AA обнаружено не было. Распределение генотипов не соответствовало закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 6,20$; $p\text{-value} = 0,01$), что скорее всего связано с высоким уровнем этнической гетерогенности в изучаемой группе.

По результатам генотипирования CYP2D6 по полиморфному варианту 100C>T, выявлено следующее: пациенты с нормальным гомозиготным генотипом CC составили 62,0% (65 чел.), с гетерозиготным генотипом CT 38,0% (40 чел.). Пациентов с генотипом TT обнаружено не было.

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 0,008$; $p\text{-value} = 0,92$).

Ассоциация между эффективностью и безопасностью терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ и полиморфизмами (1846G>A) и (100C>T) гена CYP2D6

Сопоставив данные оценки эффективности и безопасности при терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат с полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6, с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни, можно сказать, что по клиническим характеристикам исследуемых пациентов до начала терапии данные группы являются сопоставимыми (Таблица 4, Таблица 5).

Таблица 4

Данные офтальмологического обследования пациентов с ПОУГ с полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 до начала антиглаукомной терапии

Показатель	CYP2D6 1846G>A		p	CYP2D6 100C>T		p
	генотип GG N=64 (61%)	генотип GA N=41 (39%)		генотип CC N=65 (62%)	генотип CT N=40 (38%)	
ВГД (P0), мм рт ст	26,55±1,99	26,32±2,05	0,63	26,52±1,98	26,32±2,08	0,752
MD,dB	-3,98±1,88	-4,07±2,45	0,805	-3,95± 1,90	-4,11± 2,46	0,968
PSD,dB	3,67±1,59	3,72±1,95	0,665	3,64±1,61	3,81± 1,94	0,915
C, мм3/мин/мм	0,09±0,031	0,09±0,035	0,832	0,09±0,03	0,09± 0,02	0,984
F, мм3/мин	1,49±0,41	1,46±0,42	0,813	1,49±0,39	1,47±0,41	0,915

Таблица 5

Данные инструментальных методов обследования с ПОУГ с полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 до начала антиглаукомной терапии

Показатель	CYP2D6 1846G>A		p	CYP2D6 100C>T		p
	генотип GG N=64 (61%)	генотип GA N=41(39%)		генотип CC N=65 (62%)	генотип CT N=40(38%)	
PQ, с.	0,14±0,02	0,14±0,01	0,667	0,14±0,02	0,14±0,01	0,591
ЧСС, уд.в мин.	75,28±7,5	76,83±7,05	0,287	75,23±7,51	77,15±6,92	0,188
САД, мм рт ст	132,27±8,77	134,15±10,54	0,359	132,34±8,77	134,38±10,4 5	0,349
ДАД, мм рт ст	78,44±5,7	76,59±5,96	0,17	78,52±5,68	76,38±5,99	0,098

Ассоциация между показателями ВГД и полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 в течение 6 месяцев у пациентов, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, в течение 6 месяцев

Анализ ассоциации между средними значениями изменения уровня ВГД и полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6, через месяц и шесть месяцев после назначенной терапии, не выявил статистически значимой разницы между группами (Таблица 6).

Таблица 6

Ассоциация между средним уровнем снижения ВГД у пациентов с ПОУГ, получавших препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, с генотипами по полиморфизмам 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6

Ге-но-тип	Через 1 месяц				Через 6 месяцев			
	Уровень снижения ВГД, N	p	Уровень снижения ВГД, (%)	p	Уровень снижения ВГД, N	p	Уровень снижения ВГД, (%)	p
GG	8,17± 2,8	0	30,61± 9,23	0,	9,43± 3,14	0,8	35,35± 10,35	0
GA	7,79± 2,59	, 3 8 1	29,44± 8,51	3 9 3	9,30± 2,64	0 2	35,31± 9,26	, 7 8 4
CC	8,14± 2,80	0	30,50± 9,26	0,	9,44± 3,13	0,9	35,38± 10,30	0
CT	7,76± 2,59	, 3 8 7	29,42± 8,55	4 3 8	9,24± 2,68	8 3	35,17± 9,44	, 9 1 8

Данные, полученные при анализе ассоциации между уровнем снижения ВГД, с полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 и с препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи между вышеуказанными показателями. Таким образом, можно утверждать, что полиморфизмы 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 не будут иметь влияния на эффективность данных препаратов.

Взаимосвязь между коэффициентом легкости оттока и полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 в течение 6 месяцев

у пациентов, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеата

При сопоставлении полиморфизма $1846G>A$ гена *CYP2D6* с разностью между средними значениями С показало отсутствие статистически значимой разницы через месяц ($0,06\pm 0,04$ vs $0,07\pm 0,08$, $p=0,451$) и 6 месяцев ($0,07\pm 0,043$ vs $0,07\pm 0,051$, $p=0,563$), после терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ.

Изучение взаимосвязи между полиморфизмом $100C>T$ гена *CYP2D6* и разностью между средними значениями С показало отсутствие статистически значимой разницы через месяц ($0,05\pm 0,04$ vs $0,07\pm 0,08$, $p=0,357$) и 6 месяцев ($0,07\pm 0,042$ vs $0,07\pm 0,054$, $p=0,558$), после терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ.

Ассоциация между индексами MD и PSD и полиморфизмами $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6*, при динамическом наблюдении у пациентов, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеата, в течение 6 месяцев.

Изучение ассоциации между показателями светочувствительности сетчатки (MD и PSD) и полиморфизмом $1846G>A$ гена *CYP2D6* показало отсутствие статистически значимой разницы: разница в значении MD через месяц ($-0,26\pm 1,06$ vs $-0,14\pm 0,57$, $p=0,95$) и 6 месяцев ($-0,22\pm 1,25$ vs $-0,22\pm 1,25$, $p=0,410$), разница в значении PSD через месяц ($0,09\pm 0,98$ vs $0,18\pm 0,56$, $p=0,130$) и 6 месяцев ($0,20\pm 1,12$ vs $0,26\pm 0,59$, $p=0,366$) после терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ.

Сопоставление показателей светочувствительности сетчатки (MD и PSD) с полиморфизмом $100C>T$ гена *CYP2D6* показало отсутствие статистически значимой разницы: разница в значении MD через месяц ($-0,24\pm 1,09$ vs $-0,17\pm 0,51$, $p=0,731$) и 6 месяцев ($-0,18\pm 1,28$ vs $-0,26\pm 0,53$, $p=0,253$), разница в значении PSD через месяц ($0,08\pm 0,98$ vs $0,20\pm 0,56$, $p=0,066$) и 6 месяцев ($-0,18\pm 1,12$ vs $0,29\pm 0,57$, $p=0,196$) после терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ.

Ассоциации между полиморфизмами $1846G>A$ и $100C>T$ гена *CYP2D6* и показателями безопасности (ЧСС, РQ, САД, ДАД), при динамическом наблюдении у пациентов с ПОУГ, применяющих

препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, в течение 6 месяцев.

Сопоставление разности средних значений ЧСС и PQ через 1 и 6 месяцев после начала антиглаукомного лечения, с полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6, выявило наличие статистической связи (Таблица 7).

Таблица 7

Ассоциация между полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 и разностью средних значений ЧСС и PQ в динамике у пациентов с ПОУГ через 1 и 6 месяцев после начала антиглаукомной терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат

Показатель		Генотип					
		rs3892097			rs1065852		
		Группа CYP2D6 1846G>A (генотип GG) N=64 (61%)	Группа CYP2D6 1846G>A (генотип GA) N=41(39%)	p	Группа CYP2D6 100C>T (генотип CC) N=65 (62%)	Группа CYP2D6 100C>T (генотип CT) N=40(38%)	p
Изменение ЧСС через 1 месяц	Уд. в мин.	2,88±4,68	6,44±5,57	<0,001	2,94±4,65	6,34±5,66	<0,001
	%	3,70±6,16	8,18±6,84	<0,001	3,78±6,12	8,05±6,98	<0,001
Изменение ЧСС через 6 месяцев	Уд. в мин.	5,14±8,93	7,88±5,64	<0,001	5,20±8,90	7,78±5,75	<0,001
	%	6,93±13,55	9,95±6,89	0,001	7,02±13,52	9,82±7,03	<0,001
Изменение PQ через 1 месяц	с	0,01±0,031	0,02±0,022	0,003	0,01±0,032	0,02±0,021	0,014
	%	5,81±17,77	13,48±1,29	0,009	6,25±17,98	12,78±11,21	0,034
Изменение PQ через 6 месяцев	с	0,01±0,032	0,02±0,024	0,003	0,01±0,033	0,02±0,022	0,014
	%	5,81±17,77	13,48±1,29	0,009	6,25±17,98	12,78±11,21	0,034

У пациентов с гетерозиготным носительством по вышеуказанным полиморфным вариантам гена урежение ЧСС и удлинение интервала PQ более выражено. Возможно, это связано со снижением активности фермента CYP2D6, замедлением скорости биотрансформации тимолола малеата и его элиминацией, что приводит к повышению уровня его концентрации в плазме.

У пациентов с гетерозиготными генотипами (GA/CT) по полиморфизмам 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6, соответственно, удлинение интервала PQ было более выражено, что повышает риск развития атриовентрикулярной блокады сердца (Таблица 8).

Таблица 8

Ассоциация между интервалом PQ у пациентов, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, с полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 до начала, через месяц и через 6 месяцев после начала антиглаукомной терапии

Показатель	Генотип					
	rs3892097			rs1065852		
	Группа CYP2D6 1846G>A Генотип GG N=64(61%)	Группа CYP2D6 1846G>A генотип GA N=41(39%)	p	Группа CYP2D6 100C>T генотип CC N=65 (62%)	Группа CYP2D6 100C>T генотип CT N=40(38%)	p
PQ до лечения, с.	0,14±0,022	0,14±0,12	0,667	0,14±0,023	0,15±0,012	0,538
PQ через месяц, с.	0,15±0,021	0,16±0,022	0,004	0,15±0,02	0,16±0,025	0,009
PQ через 6 месяцев, с.	0,15±0,022	0,16±0,024	0,004	0,15±0,02	0,16±0,022	0,011

Изучение ассоциации между значениями АД и полиморфизмом 1846G>A гена CYP2D6 показало отсутствие статистически значимой разницы после терапии препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ: САД через месяц (130,0±7,66 vs 132,56±9,3, p=0,348) и 6 месяцев (129,35±7,29 vs 132,2±6,96, p=0,172), ДАД через месяц (77,30±5,51 vs 77,20±5,48, p=0,980) и 6 месяцев (73,89±5,50 vs 73,54±5,27, p=0,955).

Отмечалось также отсутствие статистически значимой разницы при анализе ассоциации между значениями АД и полиморфизмом 100C>T гена CYP2D6: САД через месяц (130,16±7,66 vs 132,38±9,47,

$p=0,537$) и 6 месяцев ($129,37\pm 7,28$ vs $132,5\pm 9,61$, $p=0,115$), ДАД через месяц ($77,30\pm 5,51$ vs $77,20\pm 5,48$, $p=0,980$) и 6 месяцев ($73,89\pm 5,50$ vs $73,54\pm 5,27$, $p=0,955$).

Клинический пример 1. Пациент К., 70 лет.

Диагноз: OS Первичная открытоугольная I b глаукома.

Сопутствующие заболевания и факторы риска: Гипертоническая болезнь III ст, 3 ст., риск ССО 2

Visus OD=0,5 cyl-1,5D ax 85=0,8-0,9; OS=0,5 cyl-2,0D ax 89=1,0

Угол передней камеры: OU средней ширины, OD слабая пигментация (1 балл), OS интенсивная пигментация задней части (2 балла). Пахиметрия OD=530 мкм, OS=535 мкм.

Таблица 9

Результаты офтальмологического и инструментального обследования пациента К.

Показатель	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
ВГД, мм рт ст	19	18	17
	26	20	18
С, ммЗ/мин/мм	0,12	0,18	0,2
	0,09	0,17	0,19
F, ммЗ/мин	1,76	1,64	1,70
	1,54	1,40	1,32
MD, dB	-1,59	-1,61	-1,98
	-2,27	-2,19	-2,15
PSD, dB	2,07	1,98	1,89
	1,07	2,11	2,09
ЧСС, уд. в мин.	78	68	66
PQ, с	0,13	0,15	0,17
САД, мм рт ст	140	150	140
ДАД, мм рт ст	80	80	80

Лечение: 0,5% тимолола малеат

Генотип: GA (1846G>A), CT (100C>T)

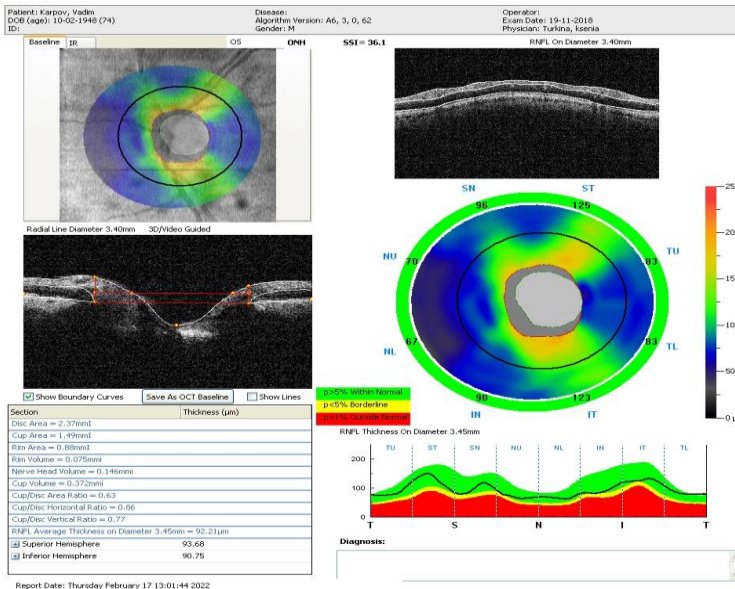


Рисунок 1. ОКТ ДЗН ОС. Структурные параметры ДЗН и секторальное распределение толщины перепатиллярного слоя нервных волокон

Клинический пример демонстрирует эффективность препарата (снижение ВГД ОС 25% за 6 месяцев). При этом у данного пациента с гетерозиготным генотипом по полиморфизмам отмечено выраженное снижение ЧСС (15,4%) и удлинение PQ (30,8%), что свидетельствует о тенденции к возникновению у него системных НЛР.

Изучение взаимосвязи между параметрами эффективности и безопасности при применении лекарственных препаратов, содержащих тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ и активностью CYP2D6

Корреляционный анализ Спирмена показал отсутствие статистически значимой связи между активностью изофермента CYP2D6 и показателями эффективности через 1 месяц: ВГД $r_s = -0,23$ ($p=0,759$), С $r_s = -0,205$ ($p=0,006$), MD $r_s = 0,195$ ($p=0,008$), PSD $r_s = -0,108$ ($p=0,145$); через 6 месяцев: ВГД $r_s = -0,29$ ($p=0,699$), С $r_s = -0,144$ ($p=0,058$), MD $r_s = 0,104$ ($p=0,162$), PSD $r_s = 0,006$ ($p=0,939$); у пациентов с ПОУГ, принимающих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат. Кроме того, вышеуказанный анализ показал отсутствие корреляционной связи между активностью изофермента CYP2D6 и показателями безопасности через 1 месяц: ЧСС $r_s = 0,161$ ($p=0,092$), PQ $r_s = -0,014$ ($p=0,888$), САД $r_s = -0,088$ ($p=0,370$), ДАД $r_s = 0,076$ ($p=0,440$); через 6 месяцев: ЧСС $r_s = 0,152$ ($p=0,112$), PQ $r_s = 0,50$ ($p=0,603$), САД $r_s = 0,065$ ($p=0,512$), ДАД $r_s = 0,111$ ($p=0,262$).

Оценка влияния полиморфизмов 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 на активность CYP2D6 у пациентов с ПОУГ

Активность изофермента CYP2D6, измеренная с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС по концентрации пинолина, его метаболита (6-НО-ТНВС), а также их отношения у пациентов, страдающих ПОУГ, была сопоставлена с генотипами GA и GG гена CYP2D6 по полиморфному маркеру 1846G>A. В результате этого, установлено отсутствие статистически значимых связей между генотипами GG и GA гена CYP2D6 по полиморфному маркеру 1846G>A и показателями активности CYP2D6: концентрация пинолина ($p=0,101$), 6-НО-ТНВС ($p=0,285$), а также их отношения ($p=0,060$) у пациентов с глаукомой, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат (Рисунок 2).

Кроме того, у пациентов с глаукомой, применяющих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, активность изофермента CYP2D6, измеренная методом ВЭЖХ-МС/МС, по концентрации пинолина в моче пациентов, его метаболита (6-НО-ТНВС) и их отношению, была сопоставлена с генотипами CT и CC гена CYP2D6 по полиморфному маркеру 100C>T. Установлено отсутствие статистически значимых связей между генотипами CC и CT гена CYP2D6 по полиморфному маркеру 100C>T и показателями активности CYP2D6: концентрация пинолина ($p=0,146$), 6-НО-ТНВС ($p=0,205$), а также их отношения ($p=0,062$).

Это означает, что генотипирование полиморфизмов 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 не способно точно прогнозировать активность изофермента CYP2D6, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, применяющих препараты, содержащие неселективные бета-адреноблокаторы.

ВЫВОДЫ

1. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлены однонуклеотидные замены в гене CYP2D6 (1846G>A(rs3892097) - частота 39%, 100C>T(rs1065852) - частота 38%, что отражает картину по данным полиморфизмам гена CYP2D6 в Московском регионе.
2. У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получающих препараты, содержащие 0,5% тимолола малеат, установлено отсутствие ассоциации между показателями эффективности и полиморфизмами 1846G>A и 100C>T гена CYP2D6 (ВГД через 6 месяцев $p=0,802$; С через 6 месяцев $p=0,883$; F через 6 месяцев $p=0,519$; MD через 6 месяцев $p=0,670$; PSD через 6 месяцев

$p=0,552$). Это доказывает, что на эффективность указанных препаратов, данные полиморфизмы не влияют.

3. Установлено, что через 1 и 6 месяцев после начала терапии первичной открытоугольной глаукомы препаратами, содержащими 0,5% тимолола малеат, возрастает риск возникновения тимолол-индуцированной брадикардии и увеличения длительности интервала PQ у пациентов с генотипом *GA CYP2D6* по полиморфному маркеру *1846G>A (rs3892097)* (через 6 месяцев $5,14\pm 8,93$ vs $7,88\pm 5,64$, $p<0,001$; $0,01\pm 0,032$ vs $0,02\pm 0,024$, $p=0,003$, соответственно) и с генотипом *CT CYP2D6* по полиморфному маркеру *100C>T (rs1065852)* (через 6 месяцев $5,20\pm 8,90$ vs $7,78\pm 5,75$, $p<0,001$; $0,01\pm 0,033$ vs $0,02\pm 0,022$, $p=0,014$, соответственно), что определяет изменение тактики ведения пациентов.

4. Не обнаружено влияние на показатели эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, активности изофермента *CYP2D6* (оцененная по отношению концентрации 6-НО-ТНВС к концентрации пинолина в моче) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Это доказывает, что данный фармакокинетический метод не подходит для прогнозирования эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат.

5. Наличие полиморфизмов *1846G>A (rs3892097)* и *100C>T (rs1065852)* гена *CYP2D6* не влияет на активность изофермента *CYP2D6* (С6-НО-ТНВС/СР $p=0,060$, $p=0,062$, соответственно), что свидетельствует об отсутствии влияния полиморфизмов на активность изофермента *CYP2D6*.

6. Выявление генотипов *GA* по полиморфному маркеру *1846G>A (rs3892097)* и *CT* по полиморфному маркеру *100C>T (rs1065852)* гена *CYP2D6* прогнозирует развитие брадикардии (чувствительность - 62% специфичность - 18,2%, $OR=7,381,95\%$ ДИ=2,24-13,52, $p<0,001$; чувствительность - 60% специфичность - 19,6%, $OR=6,975, 95\%$ ДИ=2,03-13,53, $p<0,001$, соответственно).

7. Выявление генотипов *GA* по полиморфному маркеру *1846G>A (rs3892097)* и *CT* по полиморфному маркеру *100C>T (rs1065852)* гена *CYP2D6* прогнозирует замедление атриовентрикулярной проводимости (чувствительность - 66% специфичность - 13,3%, $OR=7,678, 95\%$ ДИ=0,002-0,044, $p=0,03$; чувствительность - 64,3%

специфичность – 20,6%, OR=6,923, 95% ДИ=0,002-0,042, p=0,014, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, с целью прогнозирования риска развития брадикардии и нарушения атриовентрикулярного проведения перед назначением препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, следует рекомендовать проведение генотипирования *CYP2D6* 1846G>A (*rs3892097*) и 100C>T (*rs1065852*).

При выявлении гетерозиготного носительства по полиморфизмам 1846G>A и 100C>T гена *CYP2D6* и назначении препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, необходимо назначение консультации кардиолога.

Для прогнозирования эффективности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малеат, у пациентов с ПОУГ не целесообразно проводить фармакогенетическое тестирование по полиморфизмам 1846G>A (*rs3892097*) и СТ 100C>T (*rs1065852*) гена *CYP2D6*.

Для прогнозирования эффективности и безопасности препаратов, содержащих 0,5% тимолола малета, не целесообразно определение активности изофермента *CYP2D6* (оцененная по отношению концентрации 6-НО-ТНВС к концентрации пинолина в моче).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мошетова Л.К. Полипрагмазия в офтальмологической практике/Л.К. Мошетова, М.М. Сошина, Д.А. Сычев, К.И. Туркина, А.Е. Лопарева// *Врач. - 2018. - № 29 (7). - С. 40-43. 3/0,6 с. ИФ – 0,366*
2. Мошетова Л.К. Фармакогенетика тимолола/ Л.К. Мошетова, М.М. Сошина, Д.А. Сычев, К.И. Туркина и др.//*Вестник офтальмологии. -2019. - № 3. - С. 137-143. 6/1,5 с. ИФ – 1,018. Scopus*
3. Алексеев И.Б. Применение фиксированной комбинации биматопроста с тимололом для профилактики офтальмогипертензии после ультразвуковой факоэмульсификации неосложненной катаракты./ И.Б. Алексеев, Б.Н. Хацукова, М.М. Сошина, Н.И. Самохина, Ю.А. Нам, М.А. Аливердиева//

Офтальмологические ведомости. - 2016. - № 2(9). С. 69-73. 4/0,67 с. ИФ – 0,564

4. Мошетова Л.К., Сошина М.М. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой//под ред. Д.А. Сычев. Прикладная фармакогенетика: Монография. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2021. С. 460-476. 496/14,6с.

5. Moshetova L.K. Effect of *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* polymorphisms on the safety of treatment with timolol maleate in patients with glaucoma/L.K. Moshetova, M.M. Soshina, K.I. Turkina, E.A. Grishina, Z.A. Sozaeva, A.A. Kachanova, K.A. Akmalova, D.V. Ivashchenko, M.S. Zastrozhin, V.P. Fisenko, D.A. Sychev// Drug metabolism and personalized therapy. – 2022. – <https://doi.org/10.1515/dmpt-2022-0117>. 6/0,55 с. ИФ - 3,1, Q2.

6. Мошетова Л.К. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой/ Л.К. Мошетова, М.М. Сошина, Д.А. Сычев, К.И. Туркина// Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2020. - №1.- С. 26-34. 8/2,6 с. ИФ – 0,79.

7. Мошетова Л.К. Взаимодействие лекарственных средств в офтальмологической практике. Противоглаукомные препараты/Л.К. Мошетова, М.М. Сошина, Д.А. Сычев, К.И. Туркина// Сборник научных трудов. Под редакцией Е.А. Егорова. - 2018. - С. 30-35.

8. Сошина М.М. Опыт ведения пациентов с острым/ подострым приступом закрытоугольной глаукомы/ М.М. Сошина, Б.Н. Хацукова// Материалы VII Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра». -М., 2016.- С.153-156. 3/ 1,5 с.

9. Сошина М.М. Персонализированный подход к лечению глаукомы. Клинический случай/ М.М. Сошина, А.Е. Лопарева// Материалы VIII Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки». - М., 2017. - С.177-179. 2/1 с.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
ВГД	- внутриглазное давление
ВЭЖХ-МС/МС	- высокоэффективная жидкостная хроматомасс-спектрометрия
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДЗН	- диск зрительного нерва
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
К.б.н.	- кандидат биологических наук
К.фарм.н.	- кандидат фармацевтических наук
ЛС	- лекарственное средство
М.н.с.	- младший научный сотрудник
МО	- метаболическое отношение
НЛР	- нежелательная лекарственная реакция
ОКТ	- оптическая когерентная томография
ПОУГ	- первичная открытоугольная глаукома
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
САД	- систолическое артериальное давление
ЧСС	- частота сердечных сокращений
С	- коэффициент легкости оттока
СУР2D6*	- цитохром P450 2D6 (соответствующий ген обозначен курсивом)
С6-НО-ТНВС- 6-гидрокси-1,2,3,4	- тетрагидро-бета-карболин
С6-НО- ТНВС/С	- отношение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче
F	- минутное объем внутриглазной жидкости
MD	- среднее отклонение (mean deviation)
PM	- «медленный» метаболитатор
PSD	- стандартное отклонение паттерна (pattern standard deviation)
rs	- коэффициент корреляции Спирмена