

Н.В. Кох¹, Г.И. Лифшиц^{1, 2}**ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ФАРМАКОТЕРАПИИ СТАТИНАМИ***¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск² ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Новосибирск

В обзоре представлены наиболее значимые генетические маркеры, являющиеся факторами риска нежелательных лекарственных реакций на фоне приема статинов и/или ассоциированные с резистентностью к ним. Рассмотрены возможные практические рекомендации по индивидуальному назначению статинов пациентам с известным генотипом. Так, выявление варианта гена *SLCO1B1**5 у пациента является фактором риска миопатий и рабдомиолиза, а гаплотип H7 гена *HMGCR* ассоциирован с меньшим снижением ЛПНП на фоне приема статинов. Патологическое влияние определенного генетического маркера модифицируется классом статина или рассчитанной индивидуальной дозой. Применение фармакогенетического тестирования позволит снизить частоту нежелательных эффектов статинов и повысить прогноз их эффективности у конкретного пациента. Однако необходимы дальнейшие исследования по трансляции данных тестов персонализированной медицины в клиническую практику.

Ключевые слова: ингибиторы ГМГ-коА-редуктазы, миопатия, *SLCO1B1**5, *HMGCR*

**THE VALUE OF PHARMACOGENETIC MARKERS FOR PERSONALIZED APPROACH
TO THE STATINS TREATMENT**N.V. Kokh¹, G.I. Lifshits^{1, 2}¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk

This review presents the most studied genetic markers which are risk factors for adverse drug reactions in patients who are treated with statins and/or associated with resistance to them.

We have considered the possible practical advice for individual therapy with statins in patients with a known genotype. Identification of the gene variant *SLCO1B1**5 is a risk factor for myopathy and rhabdomyolysis and *HMGCR* gene haplotype H7 is associated with less reduction in LDL cholesterol in patients receiving statins. Pathological effect of a particular genetic marker is modified by statin class or calculated personal dose. The use of pharmacogenetic testing will reduce the frequency of adverse outcomes of statins and make a prediction their performance in a specific patient. However further studies on the translation of these personalized medicine tests to clinical practice are needed.

Key words: HMG-CoA reductase inhibitors, myopathy, *SLCO1B1**5, *HMGCR*

* Работа выполнена при финансовой поддержке проекта «Фундаментальные науки – медицине» – 2012-20.

Значительную долю проблем современной терапии составляют нежелательные реакции лекарственных средств (ЛС). Повысить эффективность и безопасность препаратов можно за счет внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины. В основе этих технологий – индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Индивидуальный фармакологический ответ зависит от антропометрических и средовых факторов, таких, как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д., однако они не могут объяснить все случаи нестандартного ответа на ЛС.

Во второй половине 50-х гг. прошлого века появились данные о том, что индивидуальная вариабельность реакции организма на действие лекарственных средств может быть обусловлена генетическими факторами. Так появилось понятие о фармакогенетике – науке объединяющей клиническую фармакологию и генетику, которая изучает генетические маркеры,

влияющие на фармакологический ответ. Под генетическими маркерами понимаются полиморфные участки генов, продукты которых участвуют в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации, и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы. Известно, что один и тот же ген у разных людей может быть представлен различными вариантами (аллелями), существование которых возможно благодаря мутационному процессу. Генетическим полиморфизмом называются такие мутации, которые встречаются более чем у 1 % человеческой популяции. В связи с полиморфизмом ключевых генов метаболического пути ЛС у некоторых пациентов препараты могут быть неэффективными или оказывать выраженное токсическое воздействие. Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и/или определить тактику ведения пациента.

Статины – гиполипидемические средства, значимые, как правило, на продолжительный срок, тормозят развитие атеросклероза, профилактируя острые сердечно-сосудистые события и снижая необходимость последующих реконструктивных операций. Эффективность статинов показана крупными клиническими исследованиями (CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA, CARDS, GALAXY), по результатам которых постоянный прием статинов в течение 3–6 лет уменьшает риск развития ИМ, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25–40 %, ишемических инсультов – на 25–30 % [9, 11, 13, 20, 21, 23, 24, 26]. Также отмечены нежелательные реакции, наиболее значимыми из указанных в инструкции по применению является нарушение функции печени, миопатии и рабдомиолиз [1]. Нарушение функции печени – 0,5 % случаев, вплоть до гепатита, кроме того, возможно асимптоматическое повышение активности АСТ и АЛТ более чем в 3 раза от нормы. В инструкции к розувастатину миалгия – часто (1–10 %); миопатия, рабдомиолиз (одновременно с нарушением функции почек, на фоне приема препарата в дозе 40 мг) – редко (0,01–0,1 %). По литературным данным, частота НЛР при приеме статинов с учетом минимальных мышечных симптомов достигает 5–25 % [4, 5, 6, 25]. В российском исследовании [2] отмечено, что активный мониторинг безопасности применения статинов у пациентов с ИБС позволил выявить, что более трети пациентов, принимающих препараты этой группы, имеют боли/слабость в мышцах. В клинической практике также отмечаются идиопатические случаи отсутствия эффекта или недостаточного снижения целевых значений ЛПНП, несмотря на повышение дозы статина. Таким образом, необходим поиск новых методов оценки риска нежелательных лекарственных реакций статинов.

Целью данного обзора является рассмотреть генетические маркеры, которые могут быть учтены при назначении терапии статинами для повышения безопасности применения и уточнения прогноза их эффективности.

ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА СТАТИНОВ

Гиполипидемический эффект статинов осуществляется ингибированием фермента β -гидрокси- β -метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (HMGCR), который превращает ацетилкоэнзим А в мевалоновую кислоту, что приводит к снижению синтеза холестерина. Основным местом действия статинов является печень, где и происходит синтез холестерина.

Этот метаболический путь очерчивает круг генов, продукты которых вовлечены в фармакодинамику (ФД) и фармакокинетику (ФК) статинов. С фармакодинамическим эффектом связан ген целевого фермента – HMGCR, полиморфные варианты которого могут влиять на метаболизм и транспорт липопротеидов плазмы и эффективность статинов. На фармакокинетику статинов влияет широкий круг генов. Из кишечника в системный кровоток статины попадают пассивным и активным транспортом с участием семейства белков-транспортеров и SLC, на активность которых влияет полиморфизм соответ-

ствующих генов. В зависимости от класса статина выводится из организма в виде метаболитов с участием системы цитохрома CYP450 и ферментов семейства UGT (ловастатин, симваостатин и аторваостатин) или выводится преимущественно в неизменном виде (розувастатин), что может способствовать большей безопасности последнего в составе комбинированной терапии. Основной путь элиминации через желчь происходит с участием транспортеров семейства ABC [19, 28].

В зависимости от химических свойств конкретного класса статинов изменяется их метаболический путь [19]. Гидрофобные (симваостатин, аторваостатин, ловастатин) транспортируются в гепатоцит пассивной диффузией, подвергаются метаболизму печеночными ферментами и при экскреции в желчь требуют участия транспортеров семейства ABC, гидрофильные (праваостатин, розувастатин) – требуют активного транспорта в печень и в меньшей степени подвергаются метаболизму цитохромами семейства CYP450.

HMGCR

Ген HMGCR находится на хромосоме 5 q13.3–q14 [17], состоит из 20 экзонов, кодирует белок, состоящий из 888 аминокислот, который широко экспрессируется по всему телу. В исследовании PRINCE, включавшем 1536 человек, принимавших 40 мг/сут. праваостатина в течение 24 недель была выявлена ассоциация между гаплотипом H7 HMGCR со снижением эффективности праваостатина на основе измерения уровня общего холестерина и ЛПНП [8]. Данные были подтверждены ещё в двух независимых исследованиях (CAP и GoDARTS) [10, 16]. У гетерозиготных носителей H7 было выявлено снижение общего холестерина на 20 %, а ЛПНП – на 24,4 % меньше в ответ на лечение симваостатином, по сравнению с носителями данного гаплотипа ($P = 0,002$ и $P = 0,0009$) [16]. Гаплотип H7 HMGCR – один из 10 основных вариантов данного гена, которые были выявлены в европейской популяции, частота встречаемости – 3,5 %. Его определяют по двум однонуклеотидным полиморфизмам SNP (rs17244841 и rs17238540), которые находятся в сильном неравновесии по сцеплению ($r_2 > 0,90$), так что с практической точки зрения они эквивалентны друг другу.

SLC01B1

Ген SLC01B1 находится на 12-й хромосоме и кодирует транспортер растворимых носителей органических анионов (также известный как OATP1B1). Продукт данного гена – мембран-связанный белок на мембране гепатоцитов, осуществляет захват эндогенных веществ и ксенобиотиков, в том числе статинов. В экспериментах *in vitro* установлено, что OATP1B1 транспортирует таурохолевую кислоту, дегидроэпиандростеронсульфат, эстрадиол-17 β – глюкуронид, эстрон-3-сульфат, простагландин E2, тромбосан B2, лейкотриены, тироксин, трийодтиронин [3], а из ЛС кроме статинов – сартаны, репаглинид, троглитазон, метотрексат и др. [14, 18]. В гене известен полиморфный локус rs4149056 C/T, также известный как 37041T > C, он приводит к аминокислотной замене

V174A. Вариант rs4149056(C) определяет аллель SLC01B1*5, который имеет выраженную низкую активность. Частота встречаемости медленного аллеля SLC01B1*5 в европейской популяции – 15,0–21,6 %. Наличие одного медленного аллеля в исследовании [22] повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% CI 2,6–7,7) и при гомозиготном носительстве – более чем в 16 раз (95% CI 4,7–61,1). У пациентов с генотипом CC концентрация статинов в плазме выше, чем у носителей TT-генотипа, что является фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Носительство медленного варианта SLC01B1 значительно повышает риск нежелательных лекарственных реакций при сочетании препаратов, являющихся его субстратами или субстратом и ингибитором (к последним относятся росиглитазон, рифампицин, циклоспорин А, клотримазол, мифепристон и др.). При сравнении риска тяжелой миопатии в зависимости от типа статина у носителей аллеля SLC01B1*5 риск отмечался при приеме симвастатина и правастатина, тогда как при приеме аторвастатина не было достоверного результата [7]. Это можно объяснить гидрофильностью правастатина, который не может проникнуть в клетку с помощью пассивной диффузии, а при приеме симвастатина субстратом для OATP1B1 является его бета-гидроксикислота – активный гидрофильный метаболит. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) включило в инструкцию к симвастатину рекомендацию о проведении предварительного генетического тестирования гена SLC01B1, для носителей SLC01B1*5 рекомендована половинная доза – 40 мг, а при гомозиготном носительстве – 20 мг, либо рекомендовано выбрать другой препарат. Для розувастатина генотип SLC01B1*5 также является

фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Данный локус гена SLC01B1 может модифицировать фармацевтический ответ и других групп препаратов.

ABCG2

ABCG2 является транспортером, обеспечивающим выведение метаболитов в желчь. Полиморфный локус rs2231142 C/A (альтернативное название c.421C > A) приводит к снижению активности ABCG2 и является фактором нежелательных лекарственных реакций. Аллель 421A ассоциирован с более высокой концентрацией розувастатина и аторвастатина и не влияет на концентрацию парвастатина [15]. Вариант A встречается в европейской популяции – 7,4–11,1 %, в азиатской – 26,6–35,0 %, что коррелирует с достоверно более частым развитием НЛР на фоне приема статинов у азиатов. Эти различия учтены в рекомендации FDA к розувастатину: для азиатов начальная доза составляет 5 мг, тогда как для европеоидов – 10 мг.

ДРУГИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

В исследовании M. Whirl-Carrillo et al. [28] степени снижения ЛПНП в зависимости от класса статина, его дозы и генетических маркеров выявлена ассоциация с вариантами rs12003906 ABCA1 и APOE.

Носители аллеля C rs12003906 ABCA1 и E3 APOE имели слабый ответ даже при повышении доз до терапевтического максимума. При этом эффект зависел от класса статина: аторвастатин > симвастатин > правастатин. При повышении дозы увеличивался риск рабдомиолиза и гепатотоксичности. Возможной стратегией для пациентов с генетически обусловленной резистентностью было бы перейти на более мощные статины для достижения адекватного уровня ЛПНП, но не повышать дозу более слабого.

Таблица 1
Влияние генетических маркеров на эффективность и безопасность терапии статинами

Ген	Препарат	Клинический эффект
HMGCR rs17238540 T/G	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Пациенты с генотипом GG имеют меньшую вероятность достичь целевой уровень ЛПНП, по сравнению с пациентами-носителями варианта TT (GT – промежуточный вариант)
SLC01B1 rs4149056 T/C (C = *5)	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Носительство варианта *5 SLC01B1 значительно повышает риск развития миопатий и рабдомиолиза при приеме статинов. В большей степени показано для симвастатина. Для правастатина доказано повышение концентрации препарата в крови, для аторвастатина не достоверно.
ABCG2 rs2231142 C/A	Розувастатин	CC: 1) могут иметь более низкие плазменные концентрации статина; 2) имеют меньшую вероятность достичь целевой уровень ЛПНП, по сравнению с пациентами-носителями варианта AA. AA: имеют более высокую концентрацию препарата, лучший терапевтический эффект, большую вероятность НЛР (рекомендованы минимальные терапевтические дозы)
	Аторвастатин Флувастатин Симвастатин	Ассоциации выявлены только с концентрацией препарата, но не с его терапевтическим эффектом или риском НЛР.
ABCA1 rs12003906 C/G	Аторвастатин Правастатин Симвастатин	CC: хуже ответ (сравнивалось по снижению ЛПНП-холестерина), по сравнению с пациентами с генотипом GG.
CYP3A5 rs776746 C/T	Аторвастатин Ловастатин Симвастатин	Пациенты с генотипом CC имеющие артериосклероз, могут иметь лучшую реакцию на лечение (сравнивалось по снижению общего холестерина), по сравнению с пациентами с генотипом CT и TT.
APOA5 rs662799 A/G		AA: лучше ответ (снижение ЛПНП-холестерина), по сравнению с пациентами с AG или GG.
APOE гаплотипы E2/E3/E4	Статины	Пациенты с генотипом APOE2/E2 могут иметь лучший ответ (более активное снижение ЛПНП), по сравнению с пациентами с генотипом E3/E3, E3/E4 или E4/E4.

Большая часть представителей статинов (аторвастатин, симвастатин, ловастатин), метаболизируется с участием цитохрома P450, и фармакологический ответ может быть модифицирован параллельным приемом ЛС подвергающихся метаболизму теми же ферментами – амиодароном, фибратами, макролидами, блокаторами кальциевых каналов, циклоспоринами, что особенно актуально для пациентов с «медленными» (CYP2D6(*3,*4), CYP3A4(*3)) аллелями этих ферментов. Такого рода взаимодействие – фактор риска токсических гепатитов. У пациентов, принимающих симвастатин или аторвастатин, повышается уровень дигоксина. В некоторых исследованиях наличие «медленных» аллелей CYP2D6 было ассоциировано с лучшей эффективностью статинов, более выраженным снижением ЛПНП и подъемом ЛПВП [29], что также объясняется повышенной концентрацией. Суммарно влияние генетических маркеров на фармакологический эффект статинов приведено в таблице 1.

ВЫВОДЫ

Предварительное фармакогенетическое тестирование может оказать существенный вклад в предотвращение нежелательных лекарственных реакций и спрогнозировать эффективность препарата у конкретного пациента. Пациентам с высоким риском миопатий вследствие повышенных концентраций ЛС в крови должны быть назначены минимальные терапевтические дозы, активное выявление жалоб, регулярный мониторинг КФК, исключение неблагоприятных сочетаний препаратов. Пациентам со сниженным ответом на статины рекомендуется фармакогенетическое тестирование для исключения генетической причины, так как в этом случае повышение дозы препарата может значительно повысить риск НЛР при незначительном увеличении эффективности. Необходимы дальнейшие клинические и экономические исследования для составления четких рекомендаций и показаний к фармакогенетическому тестированию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
2. Петров В.И., Смуцева О.Н., Соловкина Ю.В. и др. Оценка безопасности терапии статинами у больных с ишемической болезнью сердца // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 76–79.
3. Abe T., Kakyō M., Tokui T. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1 // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274 (24). – P. 17159–17163.
4. Arora R.M., Liebo F., Maldonado. statin-induced myopathy: the two faces of Janus // J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap. – 2006. – Vol. 11 (2). – P. 105–112.
5. Ballantyne C.M., Corsini A., Davidson M. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 553–564.
6. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data // Am. J. Card. – 2006. – Vol. 97. – P. S6–S26.
7. Brunham L.R., Lansberg P.J., Zhang L. Differential effect of the rs4149056 variant in SLC01B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. // Pharmacogenomics J. – 2012. – Vol. 12 (3). – P. 233–240.
8. Chasman D.I., Posada D., Subrahmanyam L. et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction // JAMA. – 2004. – Vol. 292 (11). – P. 1302.
9. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–696.
10. Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study // Pharmacogenet. Genomics. – 2008. – Vol. 18. – P. 1021–1026.
11. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.
12. Giacomini K.M., Balimane P.V., Cho S.K. International transporter consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms // Clin. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 94 (1). – P. 23–29.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360.
14. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Different effects of SLC01B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide // J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 48 (3).
15. Keskitalo J.E., Zolk O., Fromm M.F., Kurkinen K.J. et al. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin // Clin. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 86 (2). – P. 197–203.
16. Krauss R.M., Mangravite L.M. et al. Variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1537–1544.
17. Lindgren V., Luskey K.L. et al. Human genes involved in cholesterol metabolism: chromosomal mapping of the loci for the low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase with cDNA probes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1985. – Vol. 82. – P. 8567–8571.
18. Maeda K., Ieiri I., Yasuda K., Fujino A. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 79 (5). – P. 427–439.
19. PharmGKB. База данных по фармакогеномике [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmgkb.org>.
20. Saks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A. et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1001–1009.

21. Schuster H. The GALAXY Program an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2007. – Vol. 5. – P. 177–193.

22. Search Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359 (8). – P. 789–799.

23. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.

24. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1301–1307.

25. Spatz E.S., Canavan M.E., Desai M.M. From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using

data from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2009. – Vol. 2. – P. 41–48.

26. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1349–1357.

27. Vora D., Shah S.H., Reed C.R. Pharmacogenetic predictors of statin-mediated low-density lipoprotein cholesterol reduction and dose response // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2008. – Vol. 1 (2). – P. 100–106.

28. Whirl-Carrillo M. et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine // Clin. Pharmac. Therap. – 2012. – Vol. 92 (4). – P. 414–417.

29. Zuccaro P., Mombelli G., Calabresi L. Tolerability of statins is not linked to CYP450 polymorphisms, but reduced CYP2D6 metabolism improves cholesterolemia response to simvastatin and fluvastatin Pharmacological research // Offic. J. Ital. Pharmacol. Soc. – 2007. – Vol. 55 (4). – P. 310–317.

Сведения об авторах

Кох Наталья Викторовна – научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8; тел.: 8 (383) 363-01-88; e-mail: natalikokh@gmail.com)

Лифшиц Галина Израилевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, профессор кафедры внутренних болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»