



Витковский Ф.А.¹✉, Даниленко Н.Г.², Лихачев С.А.¹, Сидорович Э.К.³, Пархач Л.П.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Анализ частоты встречаемости полиморфных аллелей генов, ассоциированных с биотрансформацией и механизмом действия статинов, с учетом их роли во вторичной профилактике инфаркта мозга у пациентов в возрасте от 18 до 45 лет

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Витковский Ф.А. – обзор литературы, сбор первичного материала, формирование базы пациентов, проведение статистического анализа, обработка результатов, аналитическая трактовка полученных результатов, формулирование выводов; Даниленко Н.Г. – обзор литературы, формирование дизайна исследования, проведение генетических исследований, аналитическая трактовка полученных результатов, формулирование выводов; Лихачев С.А. – формулирование выводов, редактирование; Сидорович Э.К. – постановка цели и организация проведения исследования, участие в клиническом анализе полученных данных, выводов; Пархач Л.П. – участие в анализе полученных данных, формировании групп пациентов с разной степенью риска нежелательных реакций.

Подана: 17.10.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: fvitkovskiy@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить частоту полиморфных аллелей генов SLCO1B1, ABCB1, ABCG2, ассоциированных с биотрансформацией и механизмом действия статинов, у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга в возрасте от 18 до 45 лет, во вторичной профилактике.

Материалы и методы. Объектом исследования были 137 пациентов с инфарктом головного мозга. Для генотипирования пациентов были использованы методы ПЦР-ПДРФ анализа, а также аллель-специфичной ПЦР с линейными разрушаемыми пробами (TaqMan). Аллель-специфичная ПЦР с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan) проводилась на амплификаторе в режиме реального времени CFX96 (BioRad, США).

Результаты. В результате проведенного фармакогенетического тестирования полиморфных аллелей генов SLCO1B1, ABCB1, ABCG2 установлена частота пациентов с низким, умеренным и высоким риском статин-индуцированной миопатии. Установлены варианты генотипов, при которых вероятность неблагоприятных исходов инфаркта головного мозга с развитием статин-индуцированной миопатии возрастает.

Выводы. Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное



средство конкретного пациента и определять тактику вторичной медицинской профилактики.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, статины, полиморфные варианты генов SLCO1B1, ABCB1, ABCG2, вторичная медицинская профилактика

Vitkovsky F.¹✉, Danilenko N.², Likhachev S.¹, Sidorovich E.³, Parkhach L.¹

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Analysis of the Frequency of Occurrence of Polymorphic Alleles of Genes Associated with Biotransformation and the Mechanism of Action of Statins, Taking into Account Their Role in the Secondary Prevention of Ischemic Stroke in Patients Aged 18 to 45 Years

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vitkovsky F. – literature review, collection of primary material, formation of a patient database, statistical analysis, processing of results, analytical interpretation of results, formulation of conclusions; Danilenko N. – review of the literature, formation of the study design, conducting genetic studies, analytical interpretation of the results obtained, formulation of conclusions; Likhachev S. – formulation of conclusions, editing; Sidorovich E. – purpose setting and organization of the study, participation in the clinical analysis of the data obtained and conclusions; Parkhach L. – participation in the analysis of the data obtained, the formation of groups of patients with varying degrees of risk of adverse reactions.

Submitted: 17.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: fvitkovskiy@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the frequency of polymorphic alleles of the SLCO1B1, ABCB1, ABCG2 genes associated with the biotransformation and mechanism of action of statins in patients who survivors a ischemic stroke aged 18 to 45 years in secondary prevention.

Materials and methods. The subjects of the study were 137 patients with ischemic stroke. For genotyping of patients, PCR-RFLP analysis methods were used, as well as allele-specific PCR with linear destructible samples (TaqMan). Allele-specific PCR using destructible sample (TaqMan) was carried out on a real-time cyclers CFX96 (Bio-Rad, USA).

Results. As a result of pharmacogenetic testing of polymorphic alleles of the SLCO1B1, ABCB1, ABCG2 genes, the frequency of patients with low, moderate and high risk of statin-induced myopathy was established. Variants of genotypes have been identified in which the likelihood of adverse outcomes of ischemic stroke with the development of statin-induced myopathy increases.

Conclusions. A personalized approach taking into account pharmacogenetic markers will make it possible to predict in advance the pharmacological response to a drug in a particular patient and determine the tactics of secondary medical prevention.

Keywords: ischemic stroke, statins, polymorphic alleles of SLCO1B1, ABCB1, ABCG2 genes, secondary medical prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения в оказании медицинской помощи пациентам с инфарктом головного мозга (ИГМ), последний остается одной из основных причин инвалидности и смертности населения пожилого возраста. В Республике Беларусь (РБ) сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости. В то же время по результатам международных статистических исследований отмечается рост ИГМ у лиц молодого возраста (МВ) на 23–53% в зависимости от возраста и пола пациентов [1].

Важной проблемой вторичной медицинской профилактики ИГМ является долгосрочность периода использования лекарственных средств (ЛС) в зависимости от этиопатогенетического подтипа – антитромботических, антигипертензивных, гиполипидемических. Если у лиц пожилого возраста после ИГМ предполагается пожизненный прием ряда ЛС, то, насколько длительным должен быть период постинсультной вторичной профилактики у лиц МВ, не установлено. С другой стороны, известно, что до одной трети пациентов по разным причинам прекращают прием одного или нескольких ЛС для вторичной медицинской профилактики инсульта в течение 1 года после выписки из стационара [2].

Статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) – основная группа ЛС, которая используется для лечения гиперхолестеринемии [3]. В настоящее время с учетом широкомасштабного и многолетнего использования статины рассматриваются как высокоэффективные и безопасные ЛС [4]. Однако эффективность действия статинов и вызываемые ими побочные эффекты, основными из которых являются миопатия и гепатотоксичность, зависят во многом от генотипа пациента [5]. Разнообразие фармакологического ответа на ЛС тесно связано с присутствием определенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в конкретных генах. Эти особенности в совокупности с негенетическими факторами способны влиять на метаболизм ЛС, их фармакокинетику и фармакодинамику и тем самым определять эффективность и переносимость статинов.

К настоящему времени доказана целесообразность определения аллельного статуса гена SLCO1B1 – основного транспортного белка-импортера статинов в гепатоциты и аллелей ABCB1 (MDR), ABCG2 (BCRP) двух основных генов, контролирующих белки экспорта статинов через желчные протоки печени при назначении статинов для достижения максимально эффективного результата и оценки эффекта от проводимой терапии [6]. Однако частота полиморфных аллелей данных генов у пациентов с ИГМ в МВ остается не до конца изученной, в клинической практике фармакогенетическое тестирование пациентов, нуждающихся в длительном приеме статинов, не получило достаточного распространения.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту полиморфных аллелей генов *SLCO1B1*, *ABCB1*, *ABCG2*, ассоциированных с биотрансформацией и механизмом действия статинов, у пациентов, перенесших ИГМ в возрасте от 18 до 45 лет, во вторичной профилактике ИГМ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 137 пациентов с ИГМ (86 мужчин, 51 женщина) в возрасте от 18 до 45 (40,0 [33,0; 43,0]) лет, обследованных на клинических базах неврологических отделений учреждений здравоохранения г. Минска.

Для генотипирования пациентов были использованы методы ПЦР-ПДРФ анализа, а также аллель-специфичной ПЦР с линейными разрушаемыми пробами (TaqMan). Оба этих метода требуют небольшого количества нативной очищенной ДНК, освобожденной от белков. Поэтому для получения таких образцов ДНК был выбран неинвазивный способ сбора ткани, а именно мазков из полости рта, содержащих буккальные клетки, а ДНК выделяли микромодификацией классического фенольного метода, предложенного Mathew [7]. Забор образцов буккальных клеток (мазков) пациентов осуществляется на ватные тампоны. После этого допускались два равноценных варианта действий:

1. Пробы сразу замораживались при -18°C и хранились каждая в отдельной пробирке в замороженном состоянии до передачи в Институт генетики и цитологии НАН Беларуси для выделения ДНК.
2. Пробы высушивались на чистой обезжиренной поверхности не менее 3–4 часов без применения дополнительной тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей, упаковывались в чистый конверт и хранились при комнатной температуре до передачи в Институт генетики и цитологии НАН Беларуси для выделения ДНК.

Для выполнения генотипирования были выбраны следующие полиморфные локусы:

1. Для гена *SLCO1B1*, транспортера органических анионов (solute carrier organic anion transporter family member 1B1) – с.521T>C (rs 4149056) и с.388A>G (rs2306283).
2. Для гена *ABCB1*, Р-гликопротеин (MDR) – с.3435C>T (rs1045642).
3. Для гена *ABCG2* (BCRP) (ATP-binding cassette, sub-family G) АТФ-связывающий касетный транспортер G2 – с.421C>A (rs 2231142).

Аллель-специфичная ПЦР с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan) проводилась на амплификаторе в режиме реального времени CFX96 (Bio-Rad, США) в Республиканском центре по генетическому маркированию и паспортизации растений, животных, микроорганизмов и человека Института генетики и цитологии НАН Беларуси. С помощью программного обеспечения для амплификатора в режиме реального времени CFX96 «BioRad CFX Manager™» проводили анализ результатов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе генотипа пациентов по аллелю с.521T>C гена *SLCO1B1*, определяющему увеличение риска миопатии при приеме симвастатина, генотип 521CC выявлен у 5 (3,7%) пациентов, 521CT у 42 (31,5%) (см. таблицу).

Результаты генотипирования по полиморфным локусам генов SLCO1B1, ABCB1, ABCG2, ассоциированных с эффективностью статинов
Results of genotyping for polymorphic loci of the SLCO1B1, ABCB1, ABCG2 genes associated with the effectiveness of statins

ABCG2 с.421C>A rs231142		SLCO1B1 с.521T>C rs4149056		SLCO1B1 с.388A>G rs2306283		ABCB1 с.3435C>T rs1045642	
генотип	n	генотип	n	генотип	n	генотип	n
CC	113	TT	86	AA	48	CC	28
CA	12	CT	42	GA	49	CT	65
AA	1	CC	5	GG	28	TT	34

Ген SLCO1B1 является одним из компонентов семейства переносчиков органических анионов. Ген кодирует белок OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide), который регулирует захват статинов гепатоцитами. Несколько полиморфных позиций в гене SLCO1B1 влияют на транспорт статинов и их метаболизм в печени. При нарушении способности статинов проникать в гепатоциты теряется их эффект снижения содержания липидов в сыворотке. При этом происходит системное накопление статинов, что в свою очередь повышает вероятность их побочного действия, а именно риск системной статин-индуцированной миотоксичности (СИМ) [8]. Из почти 200 полиморфных вариантов гена SLCO1B1 аллель с.521T>C, характеризующийся заменой нуклеотида тиамин (Т) в позиции 521 на цитозин (С), является наиболее клинически значимым [9, 10]. Обозначается как генетический маркер SLCO1B1 с.521T>C. Возможны следующие варианты генотипов SLCO1B1: 521CC; 521CT; 521ТТ. Носительство аллеля 521С ассоциировано со снижением транспортной активности белка SLCO1B1, увеличением времени циркуляции статинов в крови и возрастанием риска токсических эффектов – миопатии, рабдомиолиза и почечной недостаточности. Было показано, что этот аллель ассоциирован со значительно более слабым снижением титра липопротеидов низкой плотности (LDL-C) [11]. Фармакокинетические исследования показали, что концентрация статинов в крови у пациентов при наличии одного аллеля 521С была примерно в два раза выше, а у пациентов с генотипом 521СС – в три раза выше, чем при других вариантах генотипов [12]. В метаанализе, включившем 9 выборок общей численностью 11 246 пациентов, употреблявших статины, риск развития СИМ при наличии аллеля с.521T>C был оценен меньшей величиной – 2,09. Также было показано, что наиболее часто побочные эффекты развиваются у носителей аллеля 521С при приеме симвастатина [13], тогда как розувастатин такого осложнения не вызывает [14].

Пациентам с генотипом SLCO1B1: 521CC; 521CT, и прежде всего с гомозиготным генотипом, рекомендуется назначать статины других групп, так как, например, для аторвастатина повышенный риск миопатии при указанном генотипе не наблюдается. Кроме того, как уже упоминалось выше, у пациентов, несущих аллель риска с.521T>C, значительно медленнее снижается титр липопротеинов низкой плотности, при этом OR развития СИМ равняется 2,09, а такие пациенты составили 35,3% исследованной нами выборки.

Другой полиморфный аллель гена SLCO1B1 с.388A>G является благоприятным для его носителей при терапии статинами, так как только пациенты, несущие аллель



c.388A>G, при лечении аторвастатином отличались улучшением концентрации липопротеидов высокой плотности (HDL-C) [15]. В другом исследовании было показано, что у пациентов, несущих аллель c.388A>G, риск мышечных осложнений при терапии статинами минимален [16]. Носительство аллеля 388G связано с повышенной активностью белка OATP1B1 и, соответственно, более низкой концентрацией статина в плазме крови. Напротив, наличие аллеля 388A ассоциировано с меньшей эффективностью принимаемых статинов и большим риском СИМ.

При анализе генотипа пациентов по аллелю c.388A>G гена SLCO1B1 генотип 388AA выявлен у 48 (38,4%) пациентов (см. таблицу).

Учитывая тот факт, что полиморфизмы c.388A>G и c.521T>C находятся в неустойчивой связи друг с другом и существуют вместе в различных SLCO1B1-гаплотипах, то полиморфизмы c.388A>G и c.521T>C при оценке эффекта от проводимой статинотерапии целесообразно оценивать вместе. Кроме того, гаплотип, обозначенный как SLCO1B1*15, образованный как аллелями c.388A>G, так и c.521T>C, был связан со снижением активности белка-транспортера OATP1B1 [17]. Распространенность этих аллелей в разных популяциях значительно различается. Например, полиморфизм c.388A>G встречается у 30–45% представителей европеоидной расы, 70–80% африканцев и афроамериканцев и 60–90% в азиатской популяции, соответственно, этнические различия в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов могут быть значительными [18].

При анализе генотипа пациентов по аллелям c.388A>G и c.521T>C гена SLCO1B1 (гаплотип SLCO1B1*15) у 56 (40,9%) пациентов выявлены генотипы минимального риска миопатии (388GG/521TT; 388GG/521CT; 388AG/521TT), этой группе пациентов при необходимости дозу статинов можно увеличивать без риска побочных эффектов. У 72 (52,5%) пациентов выявлены генотипы умеренного риска миопатии (388GG/521CC; 388AG/521CT; 388AA/521TT), при необходимости можно незначительно увеличивать дозу статинов. У 9 (6,6%) пациентов выявлены генотипы высокого риска миопатии (388AG/521CC; 388AA/521CT; 388AA/521CC); пациентов этой группы следует наблюдать под тщательным контролем уровней креатинфосфокиназы (КФК), печеночных ферментов, дозу статинов увеличивать нецелесообразно.

У человека описано 49 генов – ABC-транспортеров (ATP-binding cassette), принадлежащих к самому большому суперсемейству белков-транспортеров, разделенному на семь субсемейств (обозначаются от А до G) согласно их структурным и сиквенсовым гомологиям [19, 20]. В настоящее время хорошо изучены 2 основных гена, кодирующих ABC мембранные транспортеры – ABCB1 (P-glycoprotein, MDR), ABCG2 (BCRP) [21, 22].

Ген ABCB1 (MDR1, multi-drug resistance) кодирует клеточный трансмембранный белок-транспортер Р-гликопротеин, который выводит из клеток широкий спектр ксенобиотических, в том числе лекарственных, соединений. Ген ABCB1 экспрессируется в различных клетках, включая эндотелий кишечника, клетки гематоэнцефалического барьера, а также клетки надпочечников, почечной ткани, и является одним из важных кодирующих белков генов, определяющих эффективность терапии статинами [23]. Замена нуклеотида цитозина (C) в позиции 3435 на тимин (T) последовательности ДНК гена ABCB1 обозначается как генетический маркер ABCB1 3435C>T. Возможны следующие варианты генотипов ABCB1: 3435CC; 3435CT; 3435TT. Наличие в генотипе аллеля 3435T приводит к ускоренному выведению статинов из клетки,

тем самым снижая терапевтический эффект и увеличивая риск миалгии по сравнению с другими генотипами пациентов, получающих симвастатин [24, 25]. При приеме аторвастатина указанные эффекты не выявлены [26]. Напротив, наличие аллеля 3435C коррелирует с популяционным «базовым» уровнем экспрессии гена ABCB1.

Показано, что наличие полиморфного аллеля C3435C>T у пациента предрасполагает к повышению HDL-C, но при этом не влияет на снижение LDL-C и триглицеридов [27].

При анализе полиморфизма гена ABCB1 генотип 3435TT выявлен у 34 (26,8%) пациентов (см. таблицу), что повышает риск аторвастатин-индуцированной миопатии, этим пациентам рекомендуется назначать розувастатин.

Ген ABCG2 кодирует белок-переносчик ABC-транспортер 2 субсемейства G, его другое название – BCRP (breast cancer resistance protein) [28]. Этот белок осуществляет выведение продуктов метаболизма ЛС в желчь.

Ген экспрессируется в разных тканях и ассоциирован с выведением широкого круга эндогенных веществ и лекарств, включая статины, путем подавления абсорбции в тонком кишечнике и облегчения элиминации препаратов гепатобилиарным путем [29]. Замена нуклеотида цитозина (C) в позиции 421 на аденин (A) последовательности ДНК гена ABCG2 обозначается как генетический маркер ABCG2 с.421C>A. Наличие в генотипе аллеля 421A приводит к снижению активности белка-переносчика BCRP, вызывая снижение скорости элиминации препаратов и накопление последних в организме. Для розувастатина этот эффект более выражен – практически в два раза. Роль аллеля с.421C>A для метаболизма аторвастатина и флувастатина установлена в меньшей степени. Влияния на клинически значимое накопление питавастатина, правастатина и симвастатина отмечено не было [20, 30].

Было показано как на китайских, так и на европейских популяциях, что генотип 421AA ассоциировался с большим снижением уровня LDL-C в сравнении с пациентами с генотипом 421CC в эквиваленте как минимум удвоенной дозы розувастатина. В настоящее время полиморфный аллель с.421C>A гена ABCG2 называют основным фактором фармакокинетики розувастатина [31–33].

При анализе полиморфизма гена ABCG2 генотип 421AA выявлен у 1 (0,7%) пациента. В данном случае доза статина может быть снижена, так как выведение его из организма замедлено (для розувастатина – вдвое), это увеличивает его биодоступность в организме и позволяет назначать меньшую дозу препарата.

Таким образом, при назначении статинов по клиническим показаниям при вариантах генотипов, указанных ниже, вероятность неблагоприятных исходов ИМ с развитием СИМ возрастает:

SLCOB1: 388 GG/521CC

SLCOB1: 388 AG/521CT

SLCOB1: 388AG/521CC

SLCOB1: 388AA/ 521CC

ABCG2: 421CA

ABCG2: 421AA

ABCB1: 3435CT



■ ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного фармакогенетического тестирования по аллелям с.388A>G и с.521T>C гена *SLCO1B1* (гаплотип *SLCO1B1*15*) установлена частота пациентов с низким (40,9%), умеренным (52,5%) и высоким риском (6,6%) СИМ, по аллелю с.3435C>T гена *ABCB1* установлена частота пациентов с высоким риском (23,9%) аторвастатин-индуцированной миопатии, по аллелю с.421C>A гена *ABCG2* установлена частота пациентов с высоким риском (0,7%) розувастатин-индуцированной миопатии.
2. Установлены варианты генотипов по генам *SLCO1B1*, *ABCB1*, *ABCG2*, при которых вероятность неблагоприятных исходов ИМ с развитием СИМ возрастает. У пациентов с повышенным риском СИМ применяют низкие дозы статинов, проводят динамический контроль уровня креатинфосфокиназы в крови, проводят замену статина (симвастатина/аторвастатина на розувастатин), назначают альтернирующую схему с приемом статинов через день. Применяют нестатиновые ЛС, комбинацию эзетимиба и низких доз статина.
3. Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС конкретного пациента (предсказать эффективность/резистентность, переносимость, предупредить развитие нежелательных реакций) и определять тактику вторичной медицинской профилактики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kissela B.M. et al. (2012) Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*, 79, pp. 1781–1787.
2. Bushnell C.D. et al. (2011) Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology*, 77 (12), pp. 1182–1190.
3. Karpov Yu. (2018) What a practicing physician needs to know when prescribing statins. *Atmosphere. Cardiology News*, 3, p. 16. (in Russian)
4. Dyadyk A., Kugler T., Suliman Yu., Zborovskii S., Zdikhovskaya I. (2018) Side effects of statins: Mechanisms of development, diagnosis, prevention and treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*, 4, p. 267. (in Russian)
5. Armitage J. (2007) The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 370 (9601), pp. 1781–1790.
6. Niemi M., Pasanen M.K. et al. (2011) Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev*, 63 (1), pp. 157–181. doi: 10.1124/pr.110.002857.
7. Mathew C.C. (1984) The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA. *Methods in Molecular Biology, Clifton: Human Press*, 2, pp. 31–34.
8. Pasanen M. (2006) *SLCO1B1* polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*, 16, pp. 873–879.
9. Kitzmiller J. et al. (2016) Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmgenomics Pers Med*, 9, pp. 97–106.
10. Niemi M. et al. (2008) *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy genome-wide study. *New Engl J Med*, 359, pp. 789–799.
11. Kadam P. et al. (2016) Genetic determinants of lipidlowering response to atorvastatin therapy in an Indian population. *J Clin Pharm. Ther.*, 41, pp. 329–333.
12. Donnelly L.A. et al. (2011) Common nonsynonymous substitutions in *SLCO1B1* predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.*, 89, pp. 210–216.
13. Jiang J. et al. (2016) Association between *SLCO1B1* 521T>C and 388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus*, 5(1), p. 1368. doi: 10.1186/s40064-016-2912.
14. Chasman D.I. et al. (2012) Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*, 5, pp. 257–264.
15. Prado Y. et al. (2015) *SLCO1B1* c.388A>G Polymorphism Is Associated with HDL-C Levels in Response to Atorvastatin in Chilean Individuals. *Int J Mol Sci*, 16 (9), pp. 20609–20619. doi: 10.3390/ijms160920609.
16. Donnelly L.A. et al. (2011) Common nonsynonymous substitutions in *SLCO1B1* predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.*, 89, pp. 210–216.
17. Kalliokoski A., Neuvonen P.J., Niemi M. (2010) *SLCO1B1* polymorphism and oral antidiabetic drugs Basic. *Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 107, pp. 775–781.
18. Dremuk I. (2021) *Gene SLCO1B1*. Available at: <https://www.genokarta.ru/gene/SLCO1B1> (accessed 8 October 2023).
19. Vasiliou V. et al. (2009) Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics*, 3, pp. 281–290.
20. Hu M. et al. (2011) The *ABCG2* transporter and its relations with the pharmacokinetics, drug interaction and lipid-lowering effects of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 7 (1), pp. 49–62. doi: 10.1517/17425255.2011.538383.

21. Ieiri I., Higuchi S., Sugiyama Y. (2009) Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 5, pp. 703–729.
22. Shitara Y., Sugiyama Y. (2006) Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther.*, 112, pp. 71–105.
23. DeGorter M.K., Tirona R.G., Schwarz U.I., et al. (2013) Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet.*, 6 (4), pp. 400–408. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000099.
24. Hoenig M.R. et al. (2011) The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. *J Clin Lipidol.*, 5, pp. 91–96.
25. Ferrari M. et al. (2014) Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in SLCO1B1, ABCB1 and ABCG2. *Eur J Clin Pharmacol.*, 70, pp. 539–547.
26. Hermann M. et al. (2006) Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther.*, 79, pp. 532–539.
27. Arrigoni E., Del Re M., Fidilio L. et al. (2017) Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *Int J Mol Sci.*, 18 (1), pii: E104. doi: 10.3390/ijms18010104.
28. Tomlinson B. (2010) ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.*, 87, pp. 558–562.
29. Cusatis G., Sparreboom A. (2008) Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics*, 9, pp. 1005–1009.
30. Kesitalo J.E. et al. (2009) ABCG2 Polymorphism Markedly Affects the Pharmacokinetics of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 86 (2), pp. 197–203.
31. Tomlinson B. (2010) ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.*, 87, pp. 558–562.
32. Safar Z. et al. (2019) ABCG2/BCRP: variants, transporter interaction profile of substrates and inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 15 (4), pp. 313–328. doi: 10.1080/17425255.2019.1591373.
33. Bailey K.M. et al. (2010) Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet.*, 3, pp. 276–285.