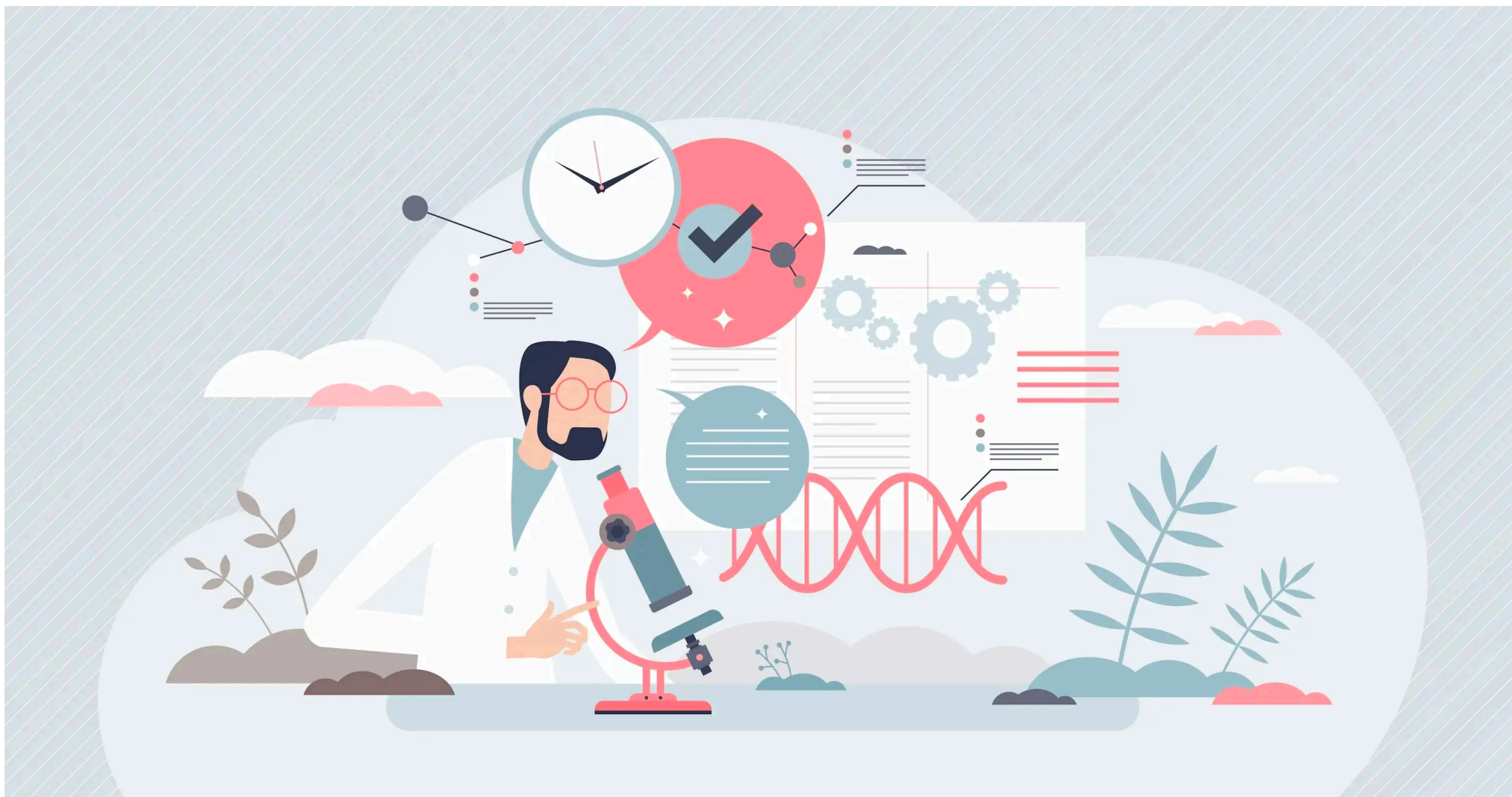


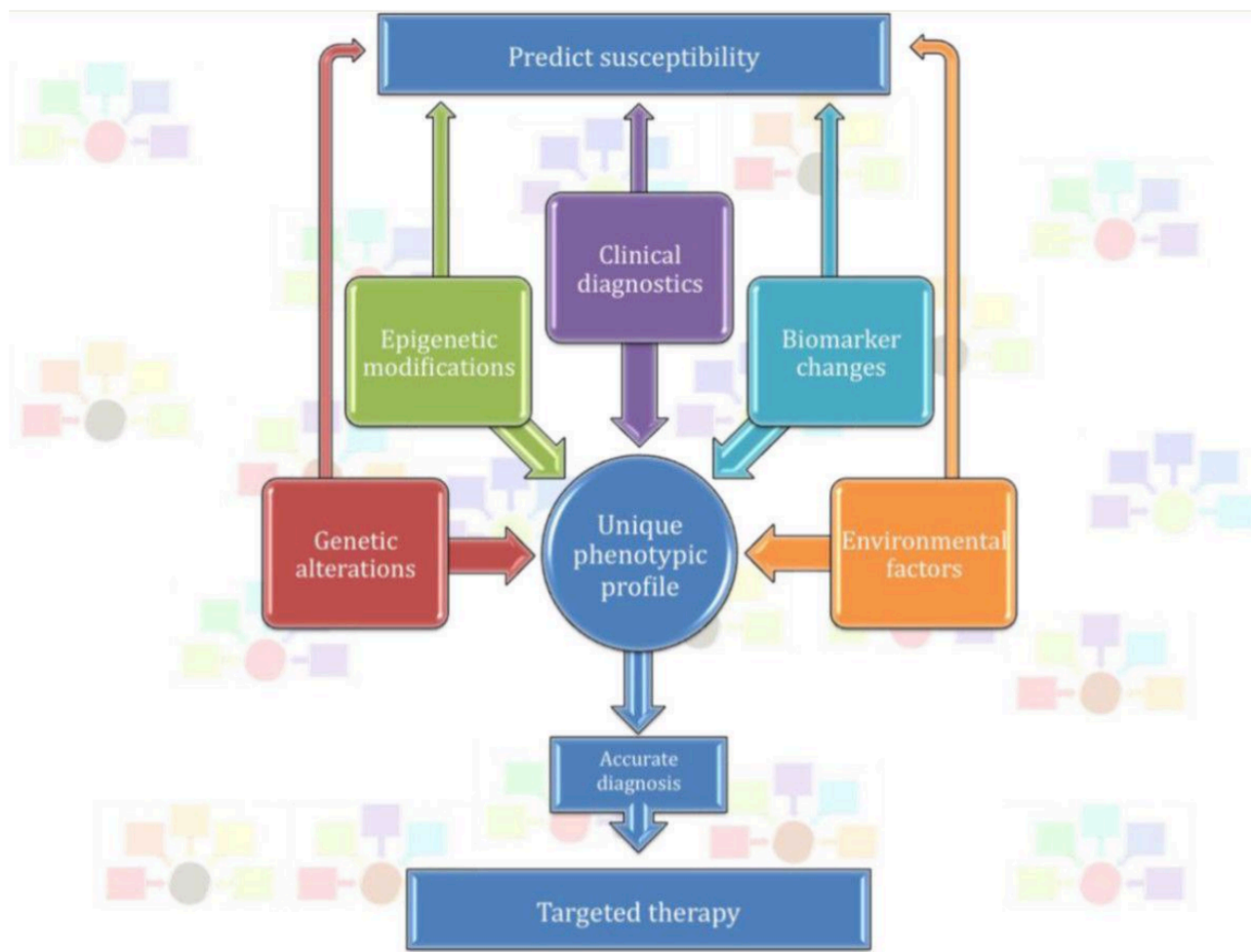
МД Л5. Геномика в персонализированной медицине: фармакогенетика



Цели персонализированной медицины

Цели персонализированной медицины:

- Предсказать индивидуальную предрасположенность к болезням и выработать персональную тактику профилактики;
- Поставить точный диагноз;
- Выработать наиболее эффективную тактику лечения с учетом индивидуальных особенностей и эффектов лекарственных препаратов



Конвергенция идей и концепций персонализированной медицины

Концепция медицины будущего – 4П

Предиктивная (предсказательная) медицина: позволяет предсказать успех применения лекарственных препаратов у конкретного пациента в зависимости от его генотипа

Профилактическая медицина: означает, что основной объем действий врача будет направлен не на лечение заболевания, а на предупреждение начала его развития, наблюдения за ответом организма на эти стрессы позволят выявить границы индивидуальной нормы реакции




Партисипативная медицина: подразумевает активное участие пациента в процессе принятия как конкретных медицинских решений, так и в определении общей стратегии мониторинга состояния здоровья

Персонализированная медицина (работающая с конкретным пациентом): позволяет делить описанные нозологии в соответствии с отличительными особенностями организма больного, таким образом уходя от принципа «одно лекарство для всех»

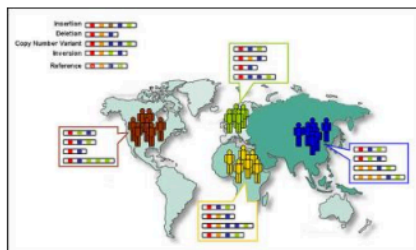
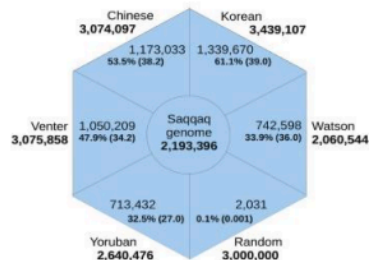
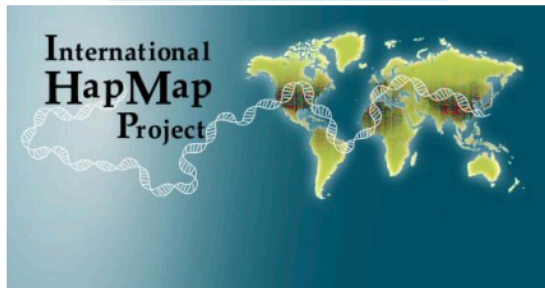
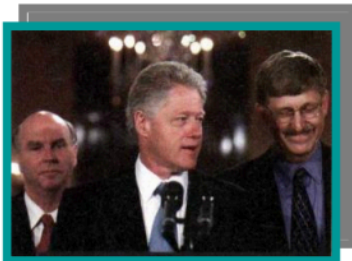
Этот подход основан на генетическом анализе, выявлении биомаркеров и создании лекарственных препаратов направленного действия с целью предоставления индивидуальной медицинской помощи.

Развитие MPS, NGS и других постгеномных технологий, в том числе GWAS, позволило выявить редкие генные варианты, вносящие значительный вклад в риск развития многих хронических заболеваний человека. Онкологи получили возможность узнать об онкогенных мутациях в опухоли конкретного больного по результатам анализа внеклеточной фракции ДНК, выделенной из плазмы, а врачи-генетики — направить больного на анализ всех кодирующих участков (экзонов) его генома. Доказательная медицина выявляет наиболее эффективные способы лечения для данной нозологии

<https://biomolecula.ru/articles/ot-meditsiny-dlia-vsekh-k-meditsine-dlia-kazhdogo>

- 1 — Мета-анализ или систематический обзор рандомизированных клинических испытаний;
- 2 — Рандомизированное контролируемое испытание;
- 3 — Нерандомизированное испытание с одновременным контролем;
- 4 — Нерандомизированное испытание с историческим контролем;
- 5 — Когортное исследование;
- 6 — Исследование типа «случай-контроль»;
- 7 — Перекрестное испытание;
- 8 — Результаты наблюдений над когортами больных;
- 9 — Описание отдельных случаев.  **Наименьшая доказательная сила**

От «Генома человека» к геному индивида



1990 - 2003

Проект «Геном человека»

300 000 000 \$, 3 млрд нуклеотидов

2002 – 2010

Проект HapMap

Каталог частых полиморфизмов

~6 млн SNP, 270 человек, 4 популяции

2007-2010 Индивидуальные геномы

10 000 000 \$ (геном Вентера, 2007)

10 000 – полный геном на базе NGS (2011)

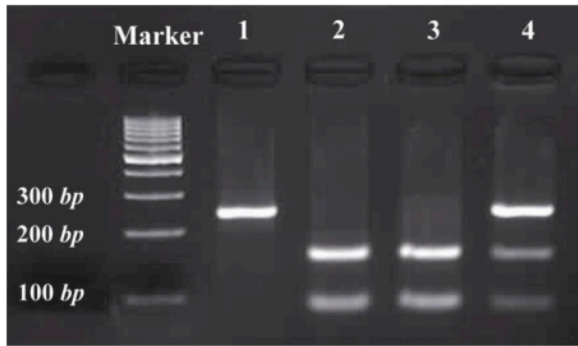
1 000 \$ - сиквенс с одной молекулы (2015)

2008 – 2011 Проект «1000 геномов»

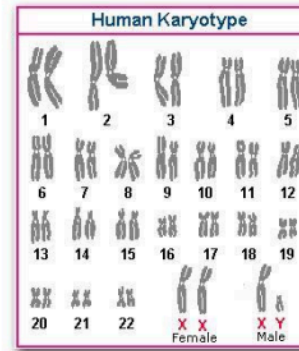
2012 – 2020 – национальные и региональные геномные проекты

2020? Геном каждого при рождении за 100 \$?

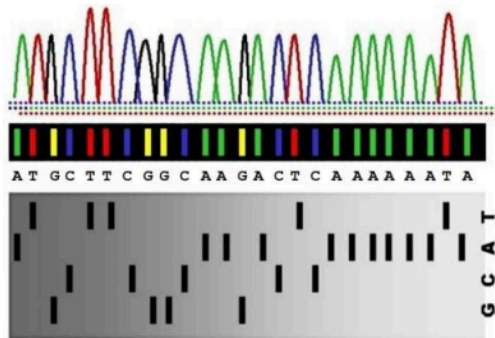
Конвергенция технологий



ПДРФ, 1980-е



Кариотипирование, 1950-е

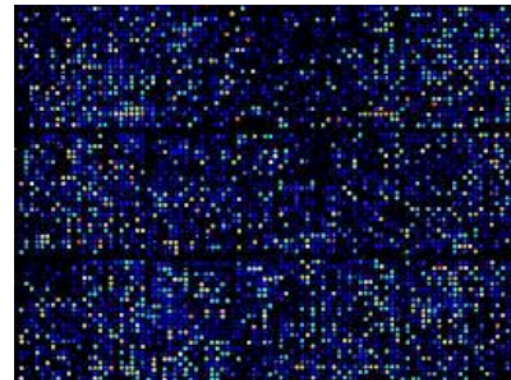
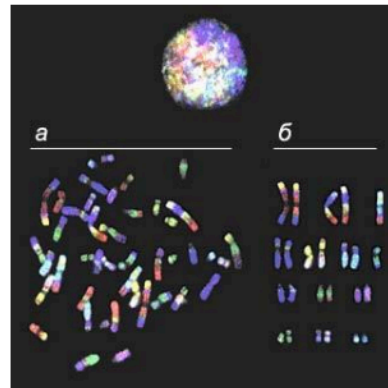


Секвенирование по Сэнгеру, 1970-е



NGS (MPS), 2010-е

FISH, 1990-е



Микрочипы, 2000-е



Дорогая

Доказательная Медицина
Всей Популяции

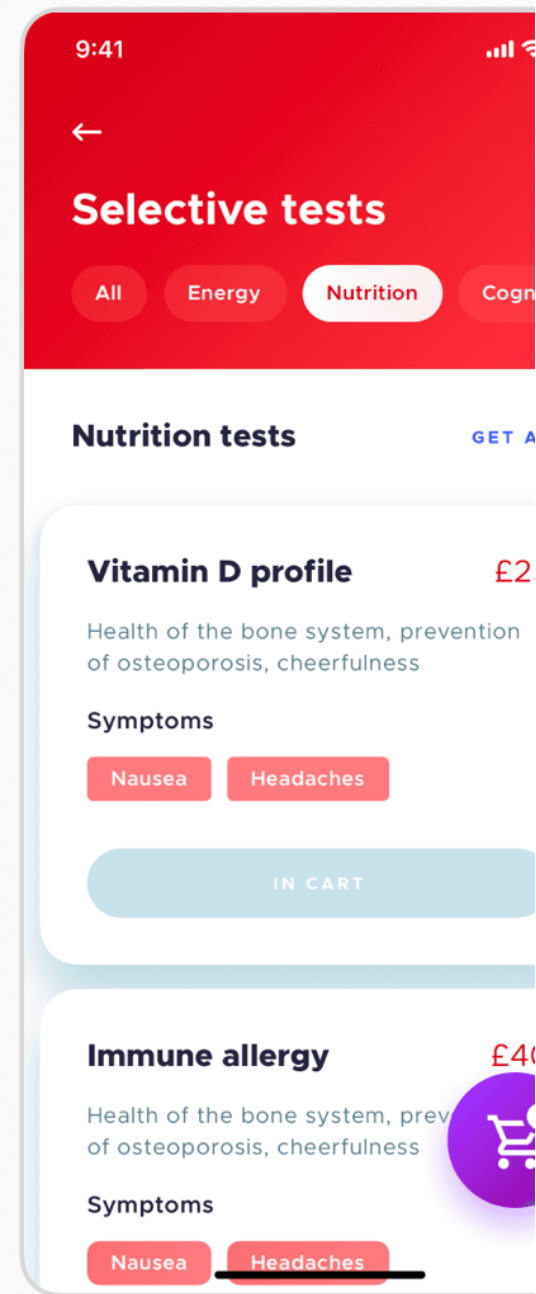
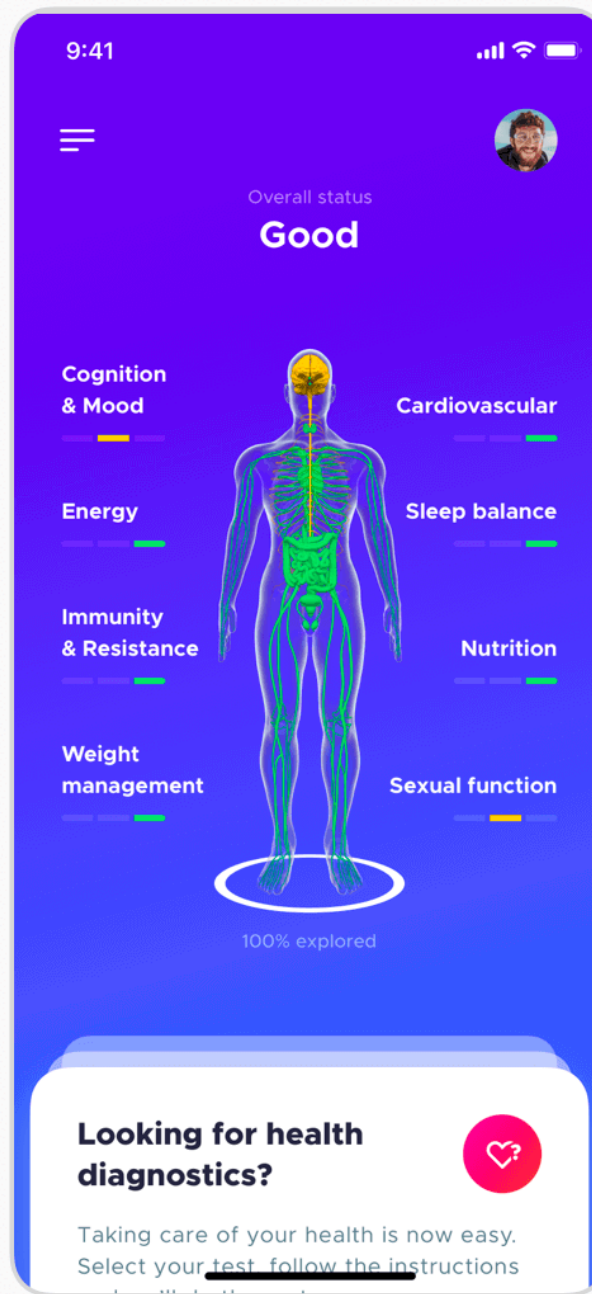
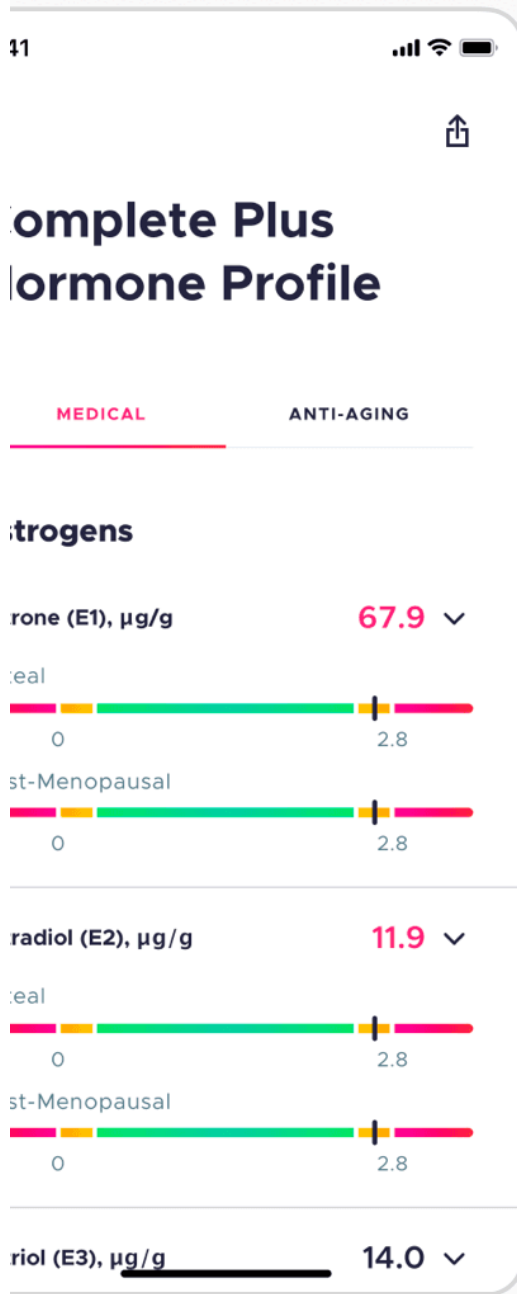
Более дешевая

Доказательная
Медицина Групп

Настоящая

Персонализированная
Медицина Индивидуумов

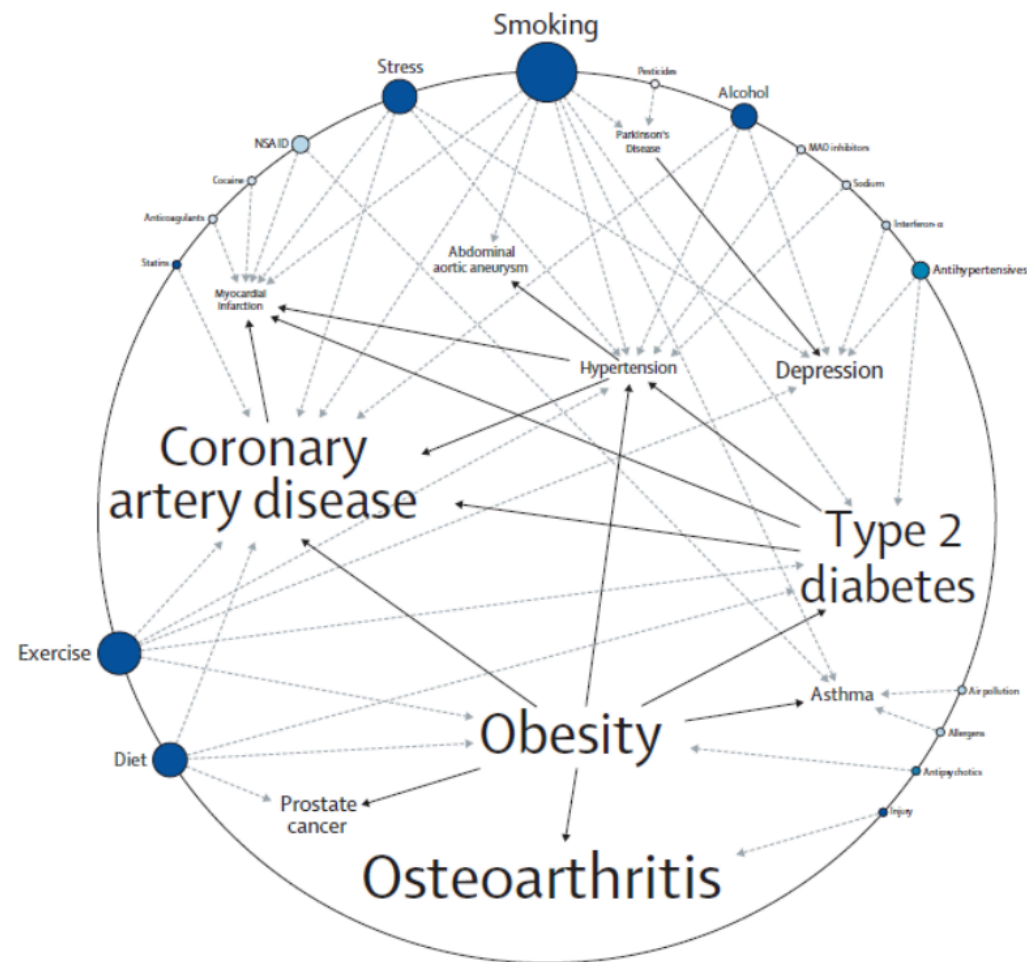
Как рандомизированные клинические исследования, так и мета-анализы показывают, что в определенных случаях инструменты персонализированной медицины весьма эффективны, а следовательно, нам стоит ожидать, что технологии персонализированной медицины будут внедряться естественным образом по мере того, как в рандомизированных исследованиях, проводимых с позиций доказательной медицины, будет наглядно продемонстрирована их польза



На основе данных об анализе крови, программа может составить полный чекап организма и указать на зоны, требующие внимания

Clinical assessment incorporating a personal genome

Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreiya, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman



Персональная геномика и риск частых заболеваний

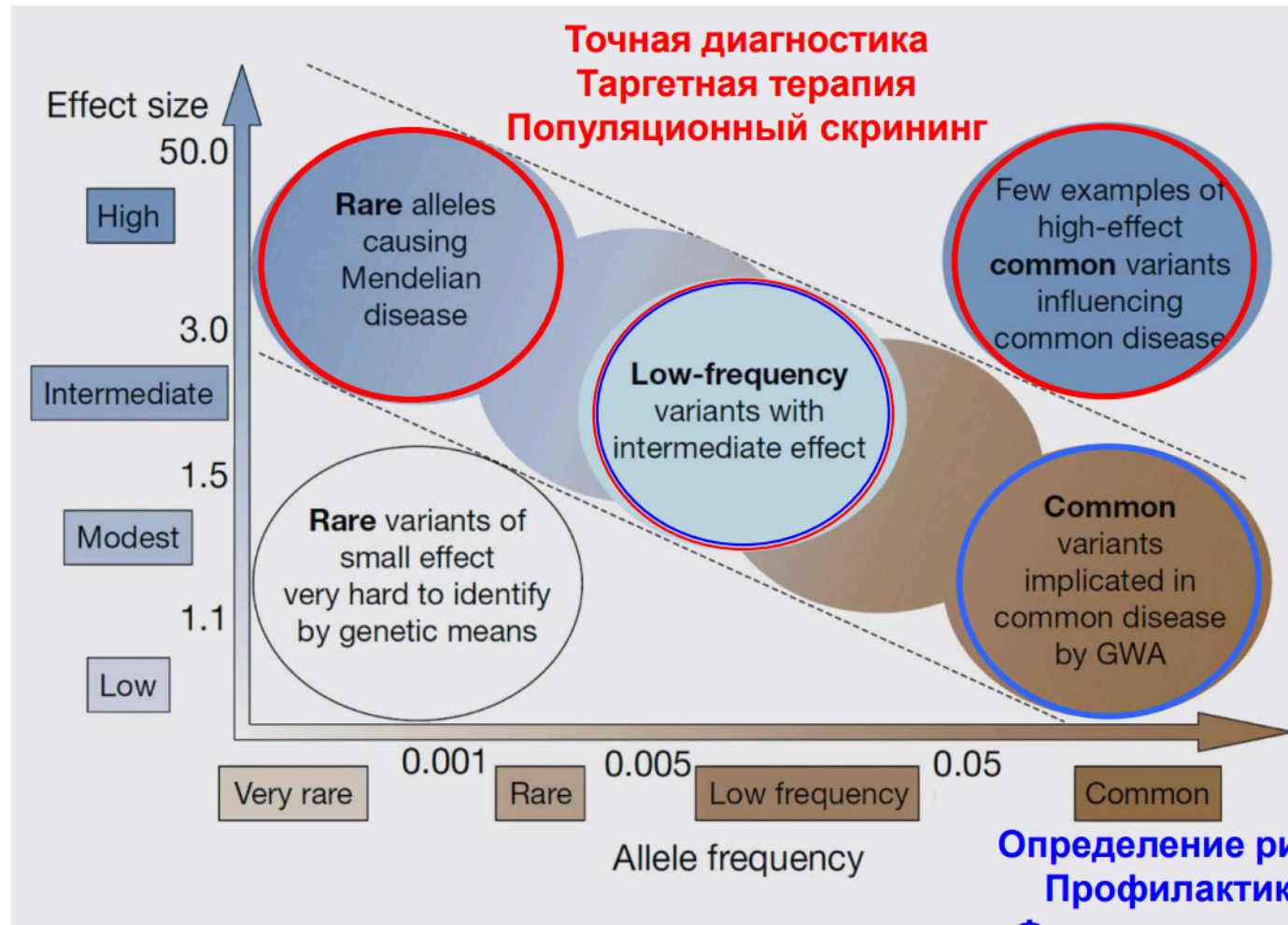
Мои «гены ожирения»

Ген	SNP	Генотип	Влияние	Вклад	Достоверность	Исследования
FTO (fat mass and obesity associated)	rs1421085	AG	↑	1.13	***	PMID17496892
FTO (fat mass and obesity associated)	rs17817449	AC	↑	1.13	***	PMID17658951
FTO (fat mass and obesity associated)	rs1121980	AG	↑	1.45	***	PMID18159244
SLC6A14 (Solute Carrier Family 6 (Amino Acid Transporter), Member 14)	rs2071877	GG	↓	0.87	***	omim300306.
APOA2 (Apolipoprotein A2)	rs5082	AG	↓	0.87	**	PMID17446329
CTNNB1 (Catenin, Beta Like 1)	rs6013029	AA	↑	1.23	***	PMID18325910
APOA5 (Apolipoprotein A5)	rs662799	AA	↓	0.87	***	PMID17211608
KLF7 (Kruppel-like factor 7)	rs7568369	CC	↓	0.87	***	PMID19147600
PCSK1 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1)	rs6232	AA	↓	0.87	***	PMID18604207
FAM71F1 (family with sequence similarity 71, member F1)	rs6971091	AG	↑	1.73	**	PMID18317470

Дотестовый риск: 31% (частота ожирения у мужчин > 40 лет)
 Кумулятивный генетический риск: 1.96
 Послетестовый риск: 61%

Персонализированная медицина: решения

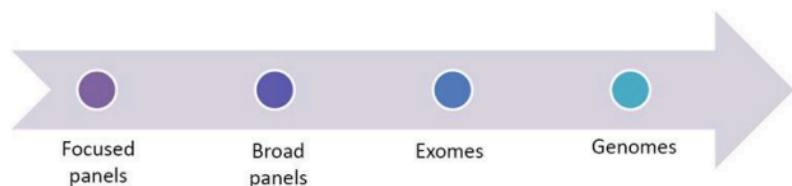
Возможности персонализированной медицины



Точная диагностика
Таргетная терапия
Популяционный скрининг

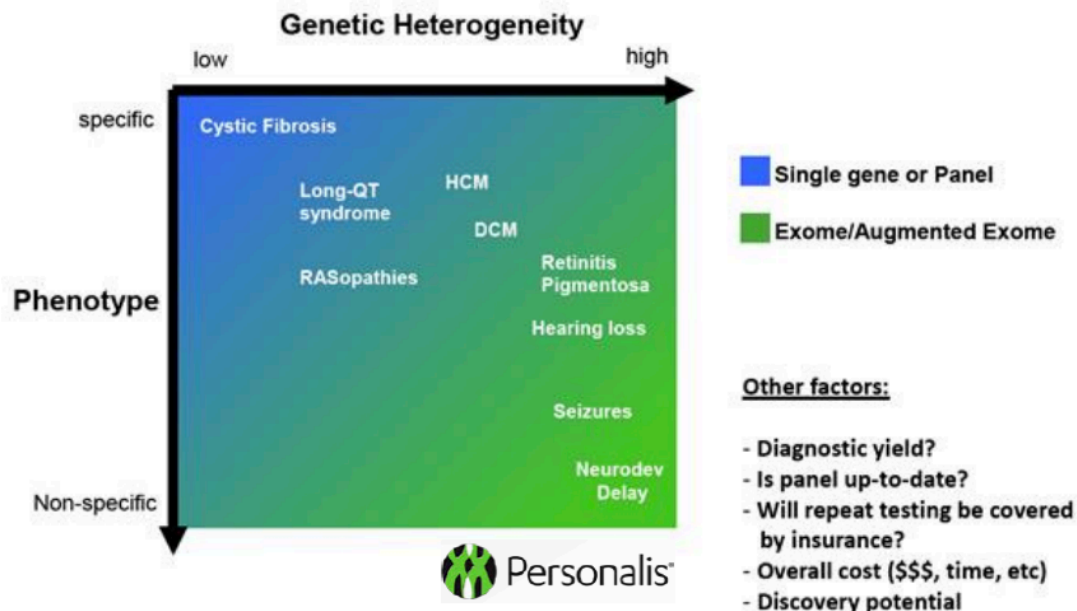
Определение риска
Профилактика
Фармакогенетика
(подбор препарата и дозы)
Персонализация терапии

NGS и менделевские болезни: что секвенировать?

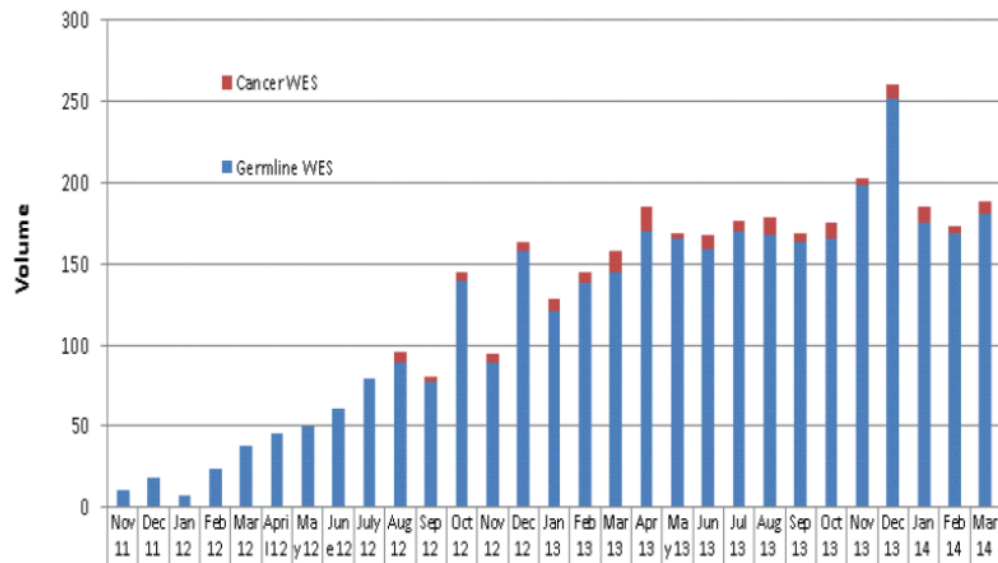


Фокусные (таргетные) панели – CFTR, PAH etc.
Широкие панели – Cardio-panel, Inherited Disease Panel
Экзомы (WES)
Геномы (WGS)

R. Chen, 2014



Клинические экзомы (WES), Бейлоровский колледж медицины
 11.2011 – 03.2014



2500 пациентов
 85% - дети, 15% - взрослые
 Наиболее частые болезни – неврология, УО
 Постановка/уточнение диагноза – 25%

Преимущества:

- 20% диагнозов – в новых генах, открытых в 2012-13
- Обнаруживает больных с более чем 1 менделевской болезнью
- Обнаруживает рецессивные болезни, вызванные UPD (6 случаев)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Подход	Лечение	Заболевание
Потеря функции белка (рецессивные заболевания)		
Замещение ДНК	Генная терапия	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
	Трансплантация костного мозга	Мукополисахаридозы
Коррекция сплайсинга	Антисмысловые олигонуклеотиды	Мышечная дистрофия Дюшенна*
	Маленькие молекулы	Семейная дизавтономия *
Увеличение мРНК	Маленькие молекулы	Спинальная мышечная атрофия*
Замещение белка	Фермент замещающая терапия	Лизосомные болезни
Увеличение активности, стабильности или уровня белка	Прочитывание «сквозь» терминатор трансляции	Мышечная дистрофия Дюшенна*
	Шаперон терапия	Муковисцидоз, транстиретин амилоидоз
	Ингибирование протеосом	Болезнь Помпе*
Приобретение функции белка (доминантные заболевания)		
Снижение транскрипции	Антисмысловые олигонуклеотиды	Миотоническая дистрофия*
	РНК интерференция	Болезнь Гентингтона*
Ингибирование белка	Маленькие молекулы	Синдром Нунан*

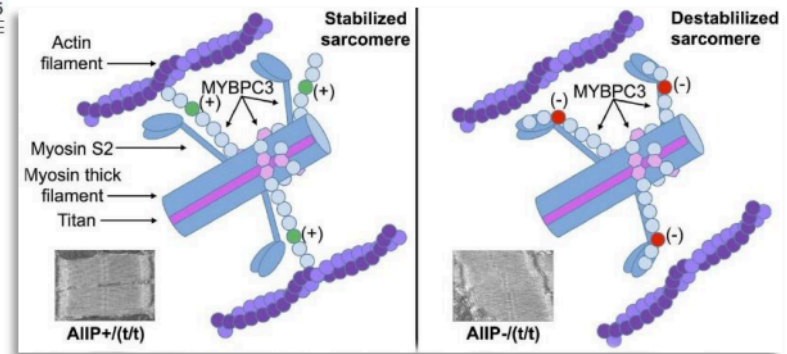
Л.П. Назаренко *по* Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. *Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. Nat Rev Genet. 2013 Oct;14(10):681-91.*

ARTICLE

doi:10.1038/nature23305

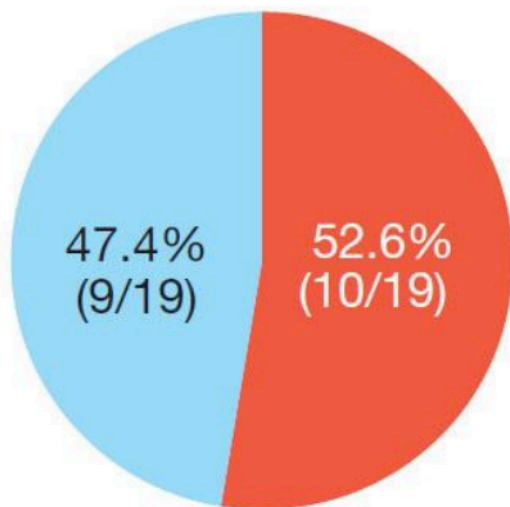
Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

Hong Ma^{1*}, Nuria Marti-Gutierrez^{1*}, Sang-Wook Park^{2*}, Jun Wu^{3*}, Yeonmi Lee¹, Keiichiro Suzuki³, Amy Koski¹, Dongmei Ji¹, Tomonari Hayama¹, Riffat Ahmed¹, Hayley Darby¹, Crystal Van Dyken¹, Ying Li¹, Eunju Kang¹, A.-Reum Park², Daesik Kim⁴, Sang-Tae Kim², Jianhui Gong^{5,6,7,8}, Ying Gu^{5,6,7}, Xun Xu^{5,6,7}, David Battaglia^{1,9}, Sacha A. Krieg⁹, David M. Lee⁹, Diana H. Wu⁹, Don P. Wolf¹, Stephen B. Heitner¹⁰, Juan Carlos Izpisua Belmonte^{3,§}, Paula Amato^{1,9,§}, Jin-Soo Kim^{2,4,§}, Sanjiv Kaul^{10,§} & Shoukhrat Mitalipov^{1,10,§}

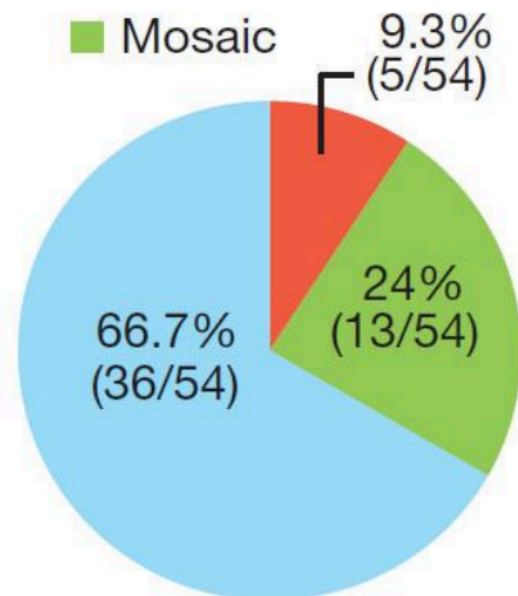


Targeting outcomes in embryos

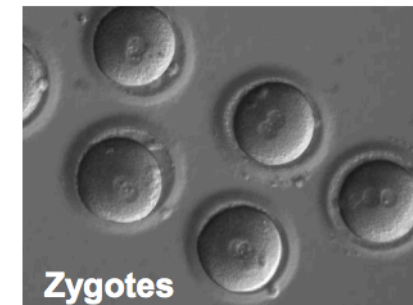
■ WT ■ Mutant ■ Mosaic



Control embryos



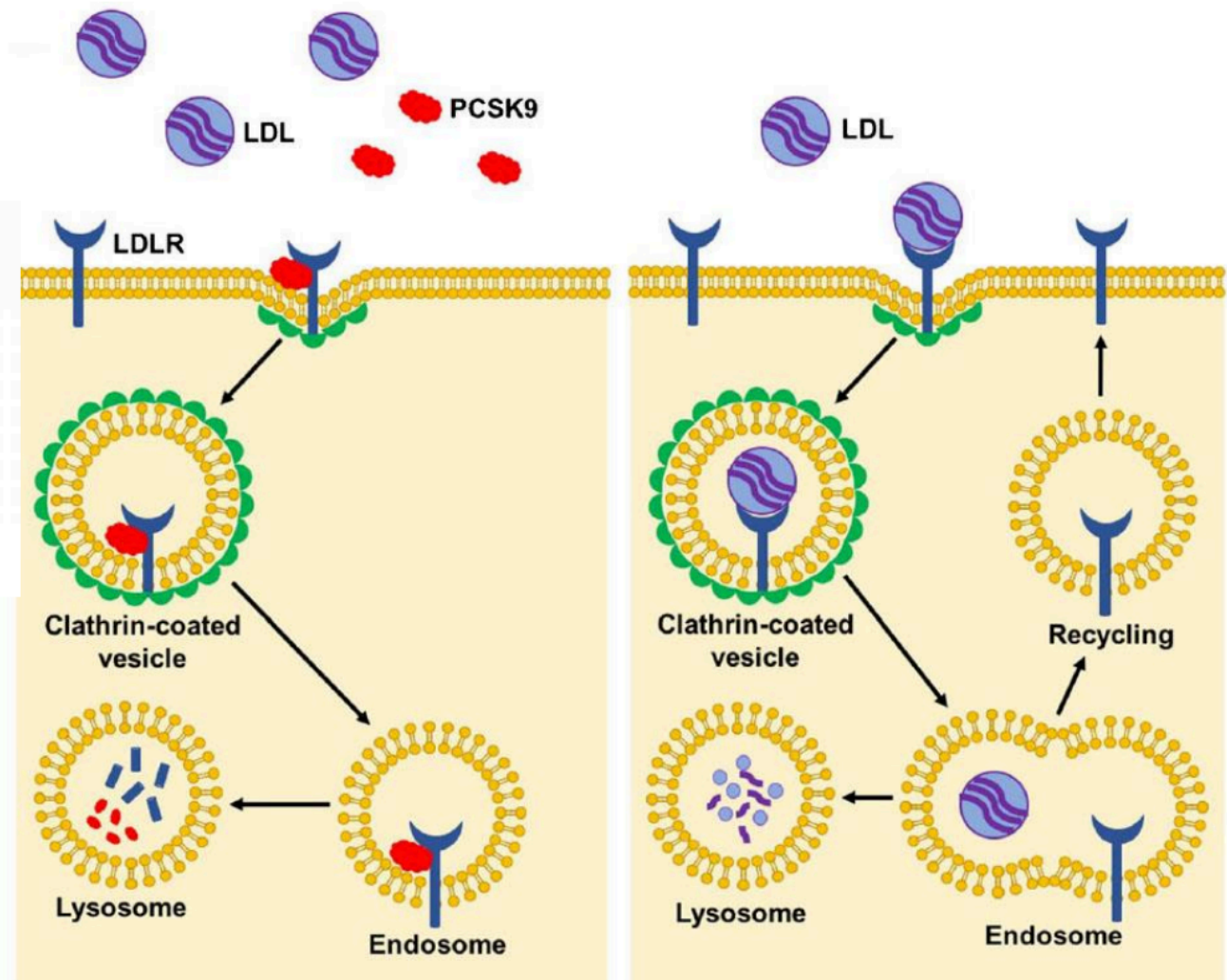
S-phase-injected embryos



Лечение дислипидемий с помощью технологий редактирования генома

Treatment of Dyslipidemia Using CRISPR/Cas9 Genome Editing

Alexandra C. Chadwick¹ · Kiran Musunuru^{1,2}



Депрессия



38%

Астма



40%

Аритмия



40%

Диабет



43%

Мигрень



48%

Артриты



50%

Остеопороз



52%

Болезнь Альцгеймера



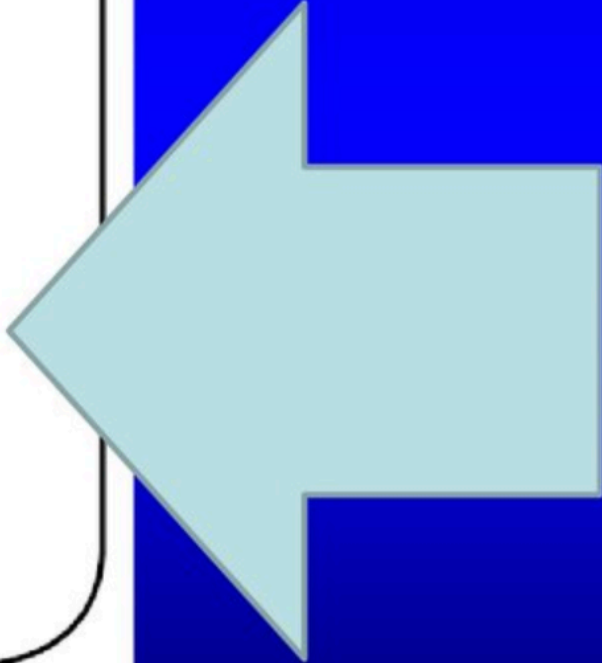
70%

Рак

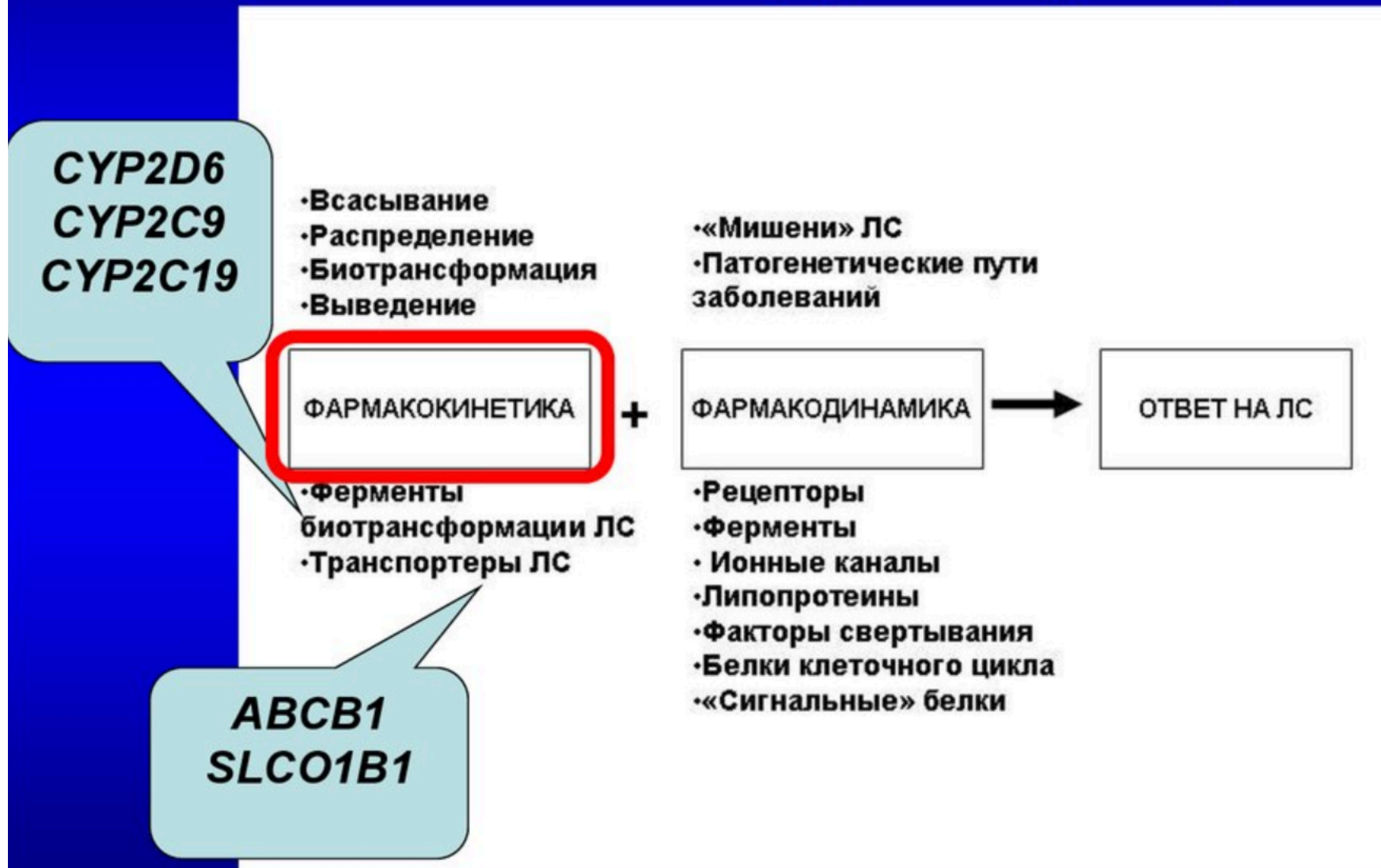


75%

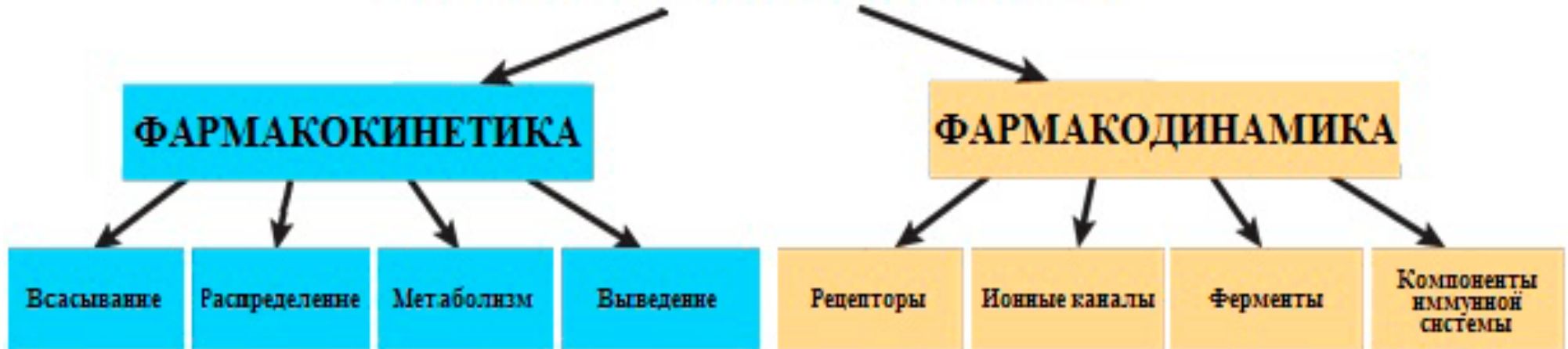
Какое количество пациентов не отвечает на современную фармакотерапию при различных заболеваниях?



Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых влияют на фармакологический ответ (эффективность и безопасность фармакотерапии)



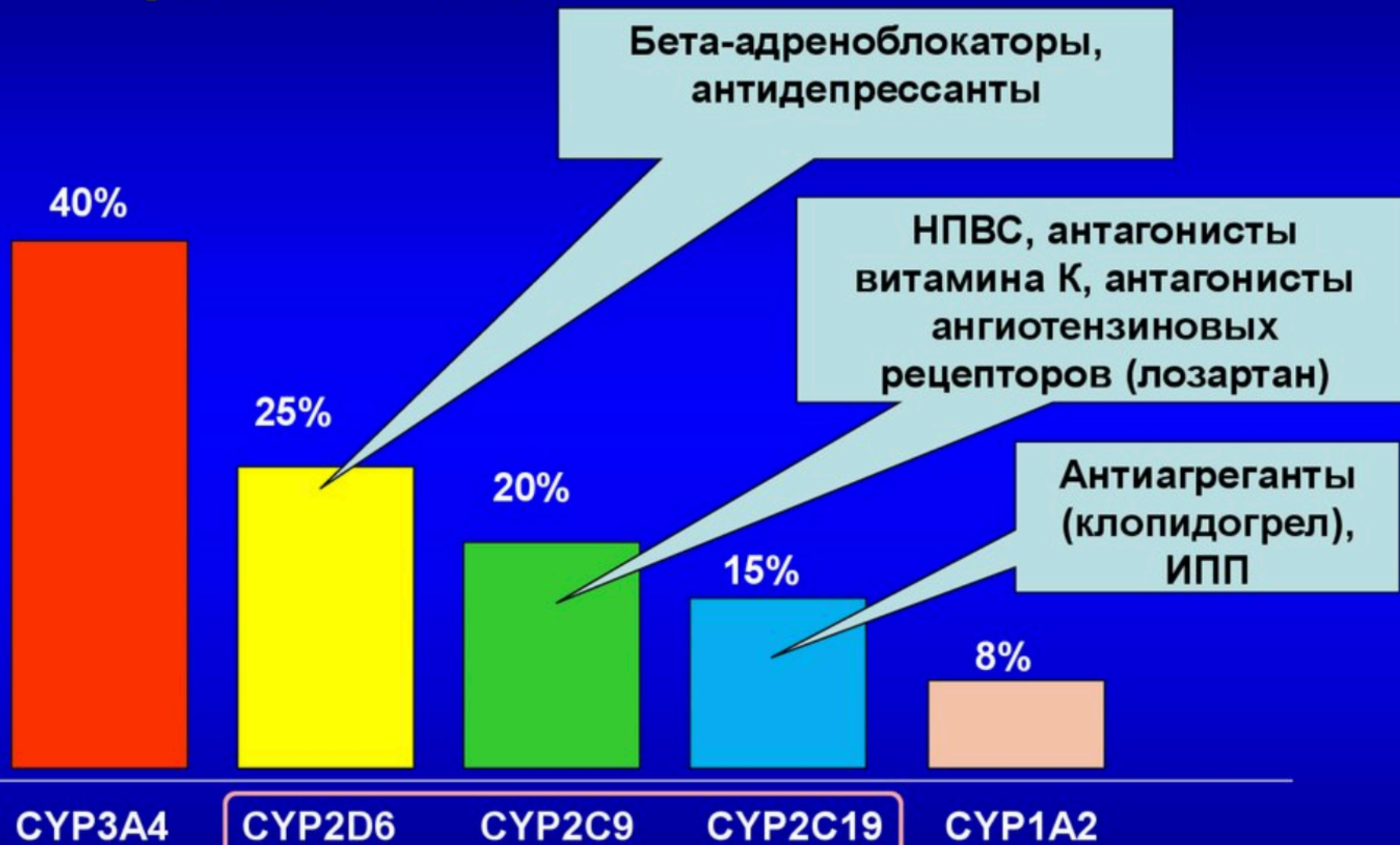
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ



Генетическая вариабельность влияет на фармакокинетику и фармакодинамику, и такое влияние может изменять эффективность действия лекарств и увеличивать риск нежелательных побочных реакций.

Сегодня известно около 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме, а полиморфизмы кодирующих их генов модулируют действие многих лекарств. Вариации генов, кодирующих фармакокинетические белки, приводят к различиям в профиле параметров ADME (всасывания, распределения, метаболизма и выведения), а вариации генов, кодирующих мишени, влияют на эффективность лекарств, изменяя количество таких белков в организме или модулируя их молекулярную структуру и затрудняя связывание с лекарством.

Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



Генетически полиморфные изоферменты цитохрома Р-450

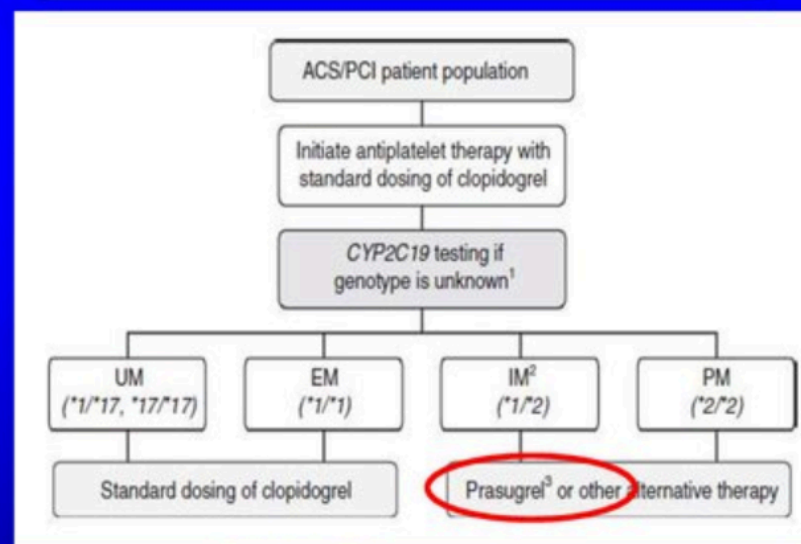
Алгоритмы клинической интерпретации результатов использования фармакогенетического тестирования

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ
ДОЗИРОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА:
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

The screenshot shows the WarfarinDosing website interface. The main heading is "WARFARINDOSING" with the URL "www.WarfarinDosing.org". Below the heading is a "Required Patient Information" form. The form includes fields for Age (50), Sex (Male), Ethnicity (Non-Hispanic), Race (White, Caucasian, or Middle Eastern), Weight (167 lbs or 76 kg), BSA (1.92), Height (5 feet and 9 inches or 176 cm), Smokes (No), Liver Disease (No), Indication (Atrial fibrillation), Baseline INR (1.2), Target INR (2.5), CYP2C9 Genotype (CYP2C9*1/*3), VKORC1-1639/2673 Genotype (AG), Amiodarone/Cardarone Dose (200 mg/day), Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor (Atorvastatin/Lipitor/Caduet), Any azole (eg. Fluconazole) (No), and Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim (No). There is a red button at the bottom that says "ESTIMATE WARFARIN DOSE".

ПРИМЕР: выбор начальной дозы варфарина на основе генотипирования по CYP2C9 и VKORC1 у пациентов с тромбозами

ВЫБОР МЕЖДУ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
СРЕДСТВАМИ:
«НОВЫЕ» VS «СТАРЫЕ»



ПРИМЕР: выбор антиагрегантов на основе генотипирования по CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдром

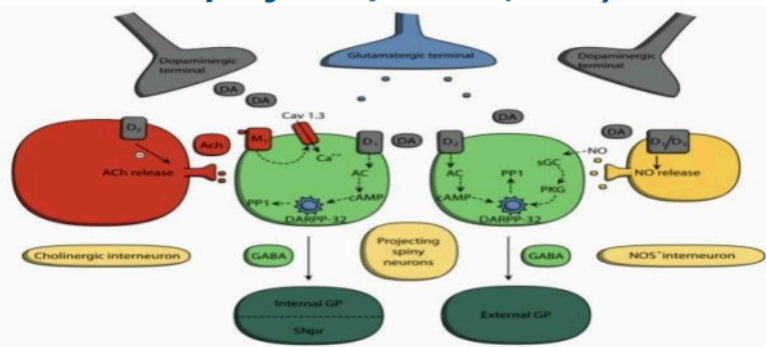
Фармакогенетика антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у больных шизофренией

Выявлены особенности механизмов возникновения лекарственно-индуцированных дискинезий у больных с психическими и неврологическими расстройствами, которые связаны с нарушениями в функционировании экстрапирамидных путей и NMDA рецепторно-индуцированной эксайтотоксичности.

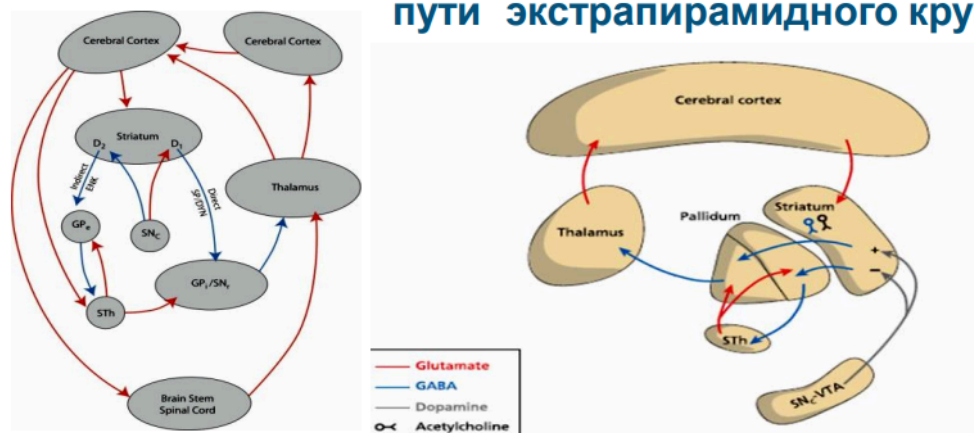
Показаны ассоциации генетических полиморфизмов субъединиц *GRIN2A* NMDA-рецепторов с леводопа-индуцированными дискинезиями при болезни Паркинсона и тардивной дискинезией у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии.

Результаты могут служить основой для разработки технологии прогнозирования риска развития дискинезий в рамках концепции персонализированной терапии.

Схема нейротрансмиссии по прямому пути (справа) и непрямому пути (слева) *medium spiny* нейронов (MSN)



Схемы функционирования прямого и непрямого пути экстрапирамидного круга



ФЦП 2012-1.3.2-12-000-1002-2614 «Роль полиморфных вариантов генов системы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами» (2012–2013).

РФФИ 12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов» (2013–2014).

РФФИ № 14-04-31876 мол а «Эксайтотоксичность и деструктивные процессы в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у больных шизофренией» (2014–2015).

РНФ 17-75-10055 «Фармакогенетика тардивной дискинезии при шизофрении: роль полиморфизмов генов мускариновых, адренергических и глутаматных рецепторов» (2017–2018).

Ivanova SA, Toshchakova VA, Filipenko ML, Fedorenko OY, Boyarko EG, Boiko AS, Semke AV, Bokhan NA, Aftanas LI, Loonen AJ. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Apr;16(3):200-5. <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2014.995222> (IF 4,15)

Fedorenko O.Y, Loonen A.J.M., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015. 18 (6) p.1-6: DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu098> (IF 4.333)

Ivanova S.A., Geers L.M., Al Hadithy A.F., Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014 Apr 3; 50: 172-7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015 (IF 4,361)

Anton J. M. Loonen, Svetlana A. Ivanova New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums* 2013 Volume 18 Issue 01 pp 15-20 doi: 10.1017/S1092852912000752 (IF 3,589)

Ivanova S.A., Al Hadithy A.F., Brazovskaya N., Semke A., Wilffert B., Fedorenko O., Brouwers J.R., Loonen A.J. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum Psychopharmacol*. 2012. V. 27. N. 3. P. 334–337. doi: 10.1002/hup.2226. (IF 2.097).

Ivanova S. A., Loonen A. J. M., Pechlivanoglou P., Freidin M. B., Al Hadithy A. F. Y., Rudikov E. V., Zhukova I. A., Govorin N. V., Sorokina V. A., Fedorenko O., Alifirova V. M., Semke A. V., Brouwers J. R. B. J., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Translational Psychiatry*. 2012. V. 2. N. 1.: e67; doi:10.1038/tp.2011.66 (www.nature.com/tp) (IF 5.62).

Фармакогенетика антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией

На основании исследования 88 однонуклеотидных полиморфных вариантов 19 генов различных систем, гипотетически участвующих в патогенезе антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии (*HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*, *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *GSTP1*), анализе социодемографических и клинических данных 481 пациентов с шизофренией, получающих антипсихотическую терапию разработана молекулярно-генетическая панель риска развития гиперпролактинемии. Получена наилучшая дискриминантная модель со следующими предикторами: возраст, пол, хлорпромазиновый эквивалент, rs1176744, rs10042486, rs936461, rs134655, rs179997, rs1076562, rs3773678, rs167771, rs1587756, rs3892097, rs1341239, rs4975646, rs13333066. Разработано “ноу-хау” «Способ прогнозирования гиперпролактинемии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию».

Выявлена ассоциация между антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией у больных шизофренией и X-хромосомным гаплотипом, состоящим из полиморфных вариантов rs569959 rs17326429 гена HTR2C серотонинового рецептора

Впервые продемонстрирована роль полиморфизма rs1341239 (-1149 G/T) гена пролактина в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии

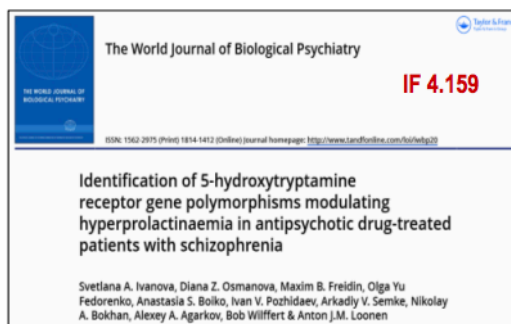
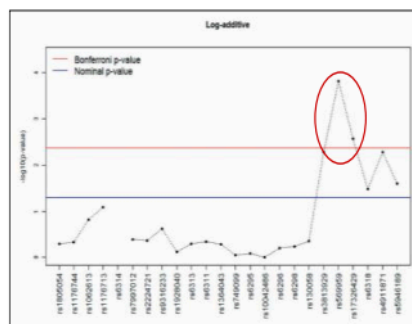


Table 4
Frequency of genotypes and alleles of the rs1341239 polymorphism in the PRL gene, among patients with schizophrenia, with and without hyperprolactinemia (HP).

Genotypes, alleles	With HP n (%)	Without HP n (%)	OR Estimate	χ ² p	
				95% CI	
GG	94 (41.6%)	60 (27.6%)	1.86	1.25-2.77	9.49 (0.009)
GT	95 (42.0%)	113 (52.1%)	0.67	0.46-0.97	
TT	37 (16.4%)	44 (20.3%)	0.77	0.47-1.25	
G	283 (62.6%)	233 (53.7%)	1.44	1.10-1.89	7.25 (0.007)
T	169 (37.4%)	201 (46.3%)	0.69	0.53-0.81	

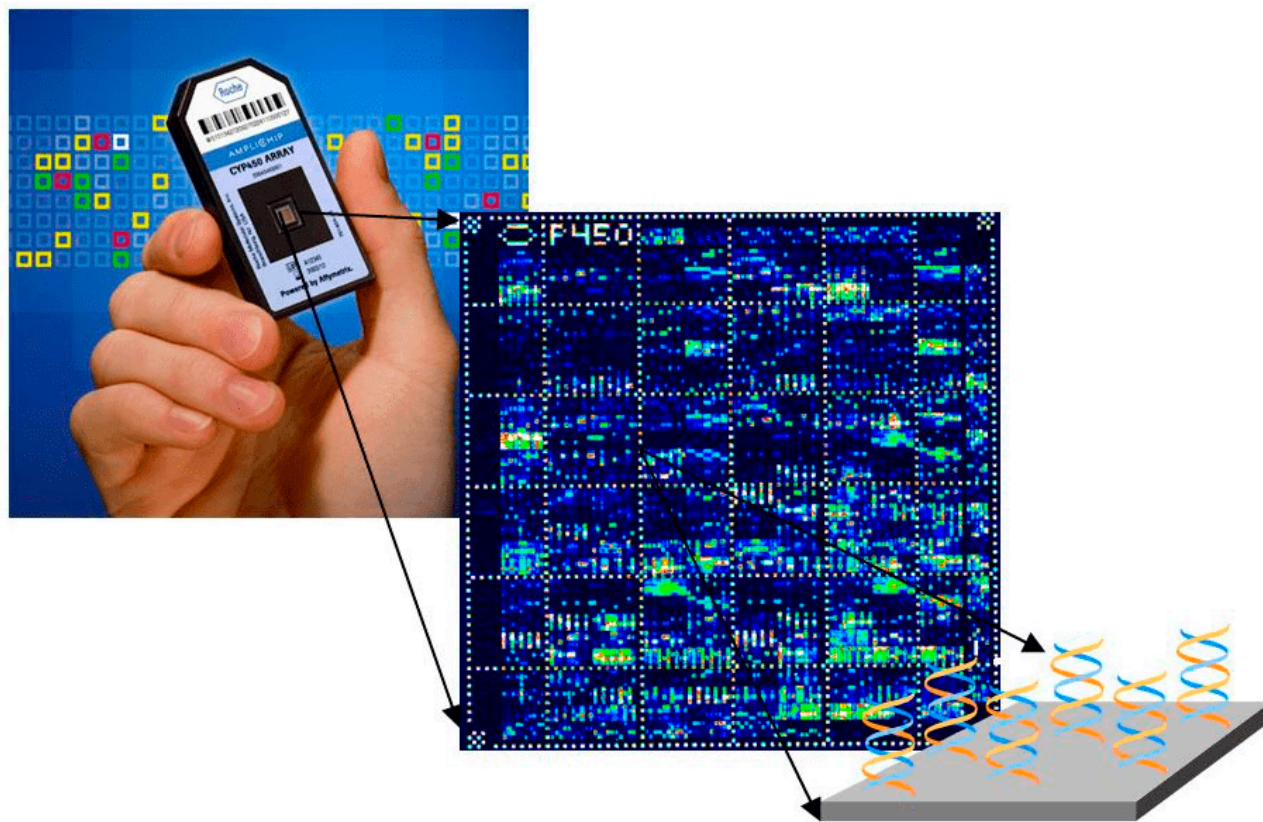


РНФ 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» (2014–2016).

РФФИ 17-29-06035 офи м «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией» (2017–2020).

Ivanova, S. A., Osmanova, D. Z., Freidin, M. B., Fedorenko, O. Y., Boiko, A. S., Pozhidaev, I. V., Semke, A. V., Bokhan, N. A., Agarkov, A. A., Wilffert, B., Loozen A. J. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinemia in antipsychotic drug-treated schizophrenic patients // World J. Biol. Psychiatry.– 2017 Apr;18(3):239-246. [http:// dx.doi.org/10.1080/15622975.2016.1224926](http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2016.1224926). (IF 4.159)

Ivanova SA, Osmanova DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Freidin MB, Fedorenko OY, Semke AV, Bokhan NA, Kometova EG, Rakhmazova LD, Wilffert B, Loozen AJ. Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. Schizophr Res. 2017 Apr;182:110-114. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.029 (IF 4.453)



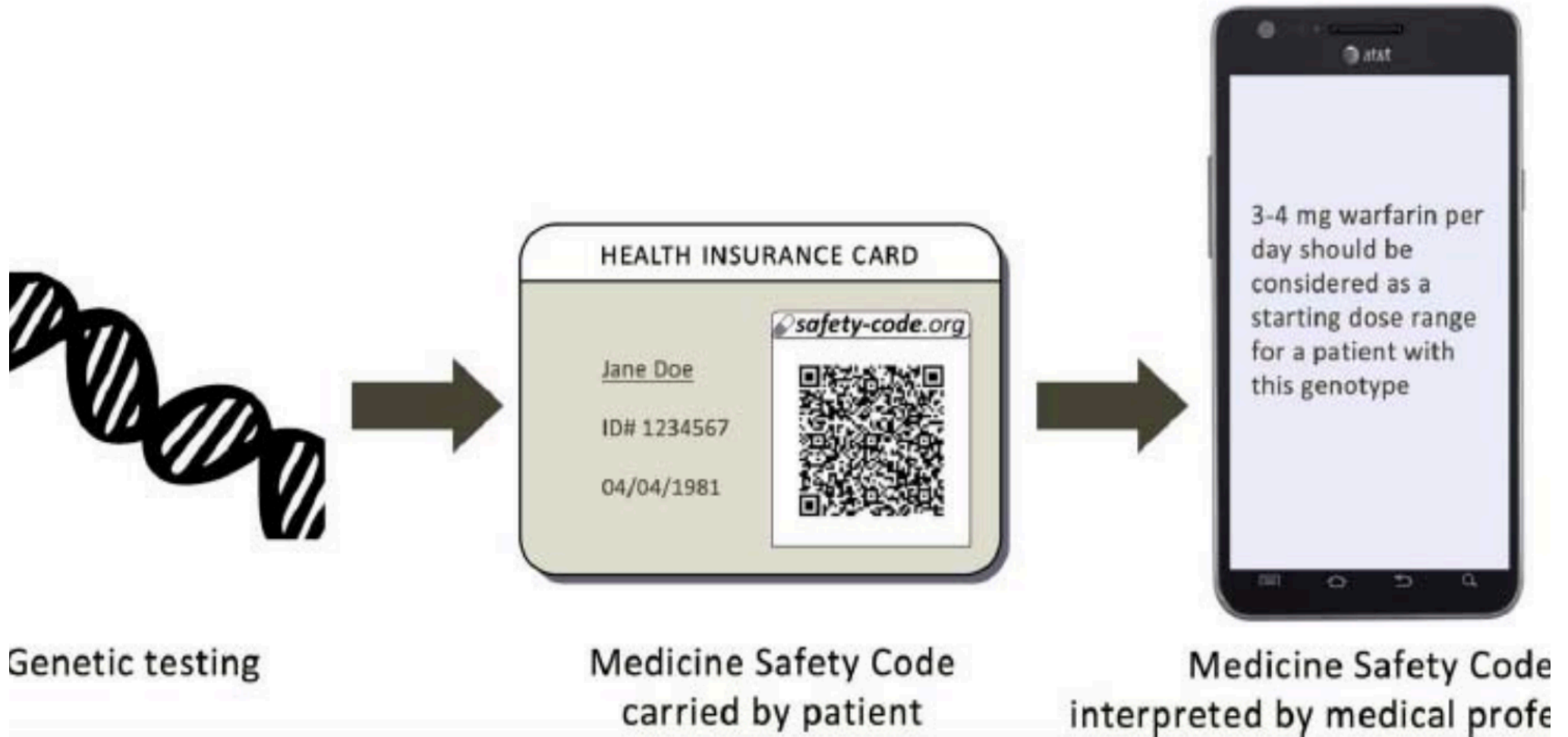
ДНК-микрочипы, позволяющие выявлять сразу несколько фармакогеномных маркеров. Эти микрочипы содержат до нескольких сотен тысяч коротких последовательностей ДНК, закрепленных на твердой матрице из кремния или стекла. Гибридизация молекул ДНК биологического образца с такими последовательностями позволяет одновременно выявлять до нескольких десятков генетических изменений

«Фармакогенетика» программного продукта PharmSuitePro

The screenshot displays the PharmSuitePro software interface. The main window is titled 'Программный комплекс PharmSuitePro' and includes a sidebar with navigation options: Главная форма, Фармакоэкономика, Взаимодействие ЛС, НПР, Фармакогенетика (selected), Консультации, Дополнительно, and О программе. The 'Фармакогенетика' section is active, showing options for 'Выбор раздела:' (Individualized selection of drugs and dosing) and 'Выбор теста:' (Oral anticoagulants, clopidogrel resistance, antidepressants, proton pump inhibitor dosing). A 'Result' window is overlaid, displaying the text: 'Гиполипидемическая терапия, статины (ГМГ-КоА редуктазы ингибиторы). Максимальные дозы препаратов: - Симвастатин - 20 мг/сут, - Аторвастатин - 20 мг/сут, - Правастатин - 40 мг/сут, - Розувастатин - 20 мг/сут, - Флувастатин - 80 мг/сут'. Below the result window, a 'Ввод данных' window shows a dropdown menu for the 'SLCO1B1*5 (c.521T>C, rs4149056)' variant, with 'c.521TT' selected.

Pharmacogenomics in the pocket of every patient? Prototype based on quick response codes

Samwald,^{1,2} Klaus-Peter Adlassnig^{1,3}



Токсический эффект (повышенная чувствительность)

- Изониазид при лечении туберкулеза
- Стандартная доза – выведение из организма в норме в теч. 2 часов
- Токсический эффект наблюдается (как при передозировке) - при медленном выведении (3 -10 часов)
- Механизм выведения изониазида – ацетилирование с помощью N-ацилтрансферазы
- Мутация NAT2 – медленные ацетиляторы.

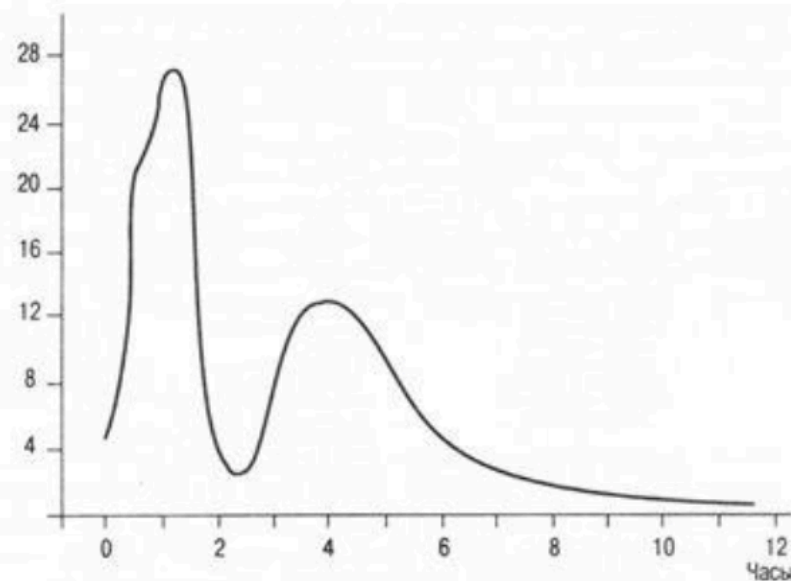


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

Парадоксальная реакция

- Злокачественная гипертермия – t 44С, тахикардия, гипоксия.
- Провоцирующие факторы – некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), некоторые мышечные релаксанты - 60% смертность из-за остановки сердца при наркозе.
- Причина – мутации в генах кальциевых каналов (MHS1 – MHS6).

Это должен быть **ВРАЧ-КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ** или **ВРАЧ-СПЕЦИАЛИСТ С СООТВЕТСТВУЮЩИМИ КОМПЕТЕНЦИЯМИ**

ВРАЧ-«ТРАНСЛЯТОР ФАРМАКО-ГЕНЕТИКИ»



Лечащий врач

Пациент



Лаборатория фармакогенетики



2010/02/11 12:28

Список ключевых источников (помимо тех, что упомянуты на слайдах):

https://www.sbras.ru/files/files/prezidium20171221/5_stepanov-persmed-pressoran-nsk-dec2017.pdf;

<https://atlas.ru/blog/kak-nasha-ghienietika-vliiaiet-na-pierenosimost-likarstv/>;

<https://biomolecula.ru/articles/farmakogenomika-izuchenie-genov-na-sluzhbe-personalizirovannoi-meditsiny>;

[https://ppt-online.org/97278\\$](https://ppt-online.org/97278$)

https://mcstatus.ru/genetic_studies/medicaments.html;

https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/konferencii/5-6.06.2013_doklinich_i_clinich_issledovaniya/5_sichev_da_05.06.pdf

