

Научные обзоры



© КОТЛОВСКИЙ М. Ю., ПОКРОВСКИЙ А. А., КОТЛОВСКАЯ О. С., ОСЕДКО А. В., ОСЕДКО О. Я., ТИТОВА Н. М., ТИТОВ В. Н., КОТЛОВСКИЙ Ю. В., ТРИФОНОВА О. Ю., ДЫГАЙ А. М.

УДК 575.224.22

ГЕН *SLCO1B1* В АСПЕКТЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

М. Ю. Котловский¹, А. А. Покровский^{1,2}, О. С. Котловская¹, А. В. Оседко¹, О. Я. Оседко¹, Н. М. Титова²,
В. Н. Титов³, Ю. В. Котловский¹, О. Ю. Трифонова⁴, А. М. Дыгай⁴

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; Центральная научно-исследовательская
лаборатория, зав. – д. м. н., проф. Ю. В. Котловский; ²ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет
Министерства образования и науки РФ, ректор – акад. РАН Е. А. Ваганов; ³ФГУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, генеральный директор –
акад. РАН Е. И. Чазов; ⁴ФГБУ НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга, директор – акад. РАН А. М. Дыгай.

Резюме. *Полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1 (OATP1B1) – это транспортер гепатоцитов человека, который опосредует поглощение многих эндогенных и экзогенных соединений. Генетические вариации гена транспортера растворенных веществ 1B1 (SLCO1B1), который кодирует белок OATP1B1, могут влиять на фармакокинетику лекарственных средств и приводить к межличностным различиям в ответе организма на прием фармпрепаратов. В этом обзоре мы рассмотрим современные знания об экспрессии, функционировании белка OATP1B1 и о влиянии полиморфизмов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность различных лекарственных средств.*

Ключевые слова: *SLCO1B1, OATP1B1, полиморфизм, фармакогенетика.*

SLCO1B1 GENE IN THE ASPECT OF PHARMACOGENETICS

M. Y. Kotlovskiy¹, A. A. Pokrovskiy^{1,2}, O. S. Kotlovskaya¹, A. V. Osedko¹, O. Y. Osedko¹, N. M. Titova²,
V. N. Titov³, Y. V. Kotlovskiy², O. Y. Trifonova⁴, A. M. Dygai⁴

¹Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky;

²Siberian Federal University; ³Russian Cardiology Research and Production Complex; ⁴State Establishment Scientific –
Research Institute of Pharmacology named after E.D.Goldberg.

Abstract. *Polypeptide which transports the organic anions 1B1 (OATP1B1) – this is the conveyor of human hepatocytes, which mediates the absorption of many endogenous and exogenous compounds. Genetic variations of transporter gene of the solutes 1B1 (SLCO1B1), which encodes a protein OATP1B1, may affect to the pharmacokinetics of drugs and lead to interindividual variation in the response of the body to the received pharmaceuticals.*

In this article we will discuss current knowledge about expression, functioning of the protein OATP1B1 and the impact of gene polymorphisms SLCO1B1 to the efficacy and safety of various drugs

Key words: *SLCO1B1, OATP1B1, polymorphism, pharmacogenetics.*

Белки-транспортеры и фармакогенетика. Генетическая изменчивость ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, уже давно является признанным фактором, связанным с различием ответов организма на лекарственную терапию и наличием у пациентов побочных эффектов. Семейство цитохромов особенно важно в этом отношении. Другая область, где генотип может значительно влиять на фармакотерапию – это транспортеры. Транспортеры – это белки, которые переносят эндогенные соединения или ксенобиотики через биологические мембраны при помощи активных или пассивных механизмов. Они могут быть классифицированы как поглощающие или выводящие, в зависимости от направления транспортировки [16]. Более чем 400 мембранных транспортеров, которые

представляют два основных суперсемейства – транспортеры растворенных веществ (Solute carriers, SLC) и АТФ-связывающие белки-транслокаторы (АТФ-binding cassette, ABC), были описаны в геноме человека. Многие из этих транспортеров охарактеризованы на молекулярном уровне и располагаются в тканях и клеточных мембранах организма человека [7]. Степень экспрессии генов, кодирующих транспортные белки, может оказывать влияние на биодоступность и фармакокинетику различных фармпрепаратов. Кроме того, генетические вариации, такие как однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs – single nucleotide polymorphisms) транспортных белков, могут изменять степень поглощения или выведения из клетки лекарственных средств и их метаболитов [16].

Характеристика белка-транспортера OATP1B1. Полипептиды, транспортирующие органические анионы (OATP), – семейство мембранных транспортеров, регулирующих клеточное поглощение ряда эндогенных веществ и клинически важных лекарственных препаратов, кодируются генами суперсемейства *SLCO* (ранее *SLC21*) [8]. Более 150 генов *SLCO* были аннотированы в геноме животных, включая семейство OATP человека, которое состоит из 11 членов: OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP1C1, OATP2A1, OATP2B1, OATP3A1, OATP4A1, OATP4C1, OATP5A1, и OATP6A1 [8, 25].

OATP1B1 является одним из основных поглощающих белков-транспортеров, который экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов человека [7]. OATP1B1 (ранее известный как OATP2, OATP-C, и LST-1) – гликопротеин, состоящий из 691 аминокислотного остатка, с 12 пронизывающими мембрану доменами и большой пятой экстрацеллюлярной петлей. Подобно остальным OATP белкам OATP1B1 несет места N-гликозилирования в экстрацеллюлярных петлях 2 и 5 и так называемую «подпись» суперсемейства OATP, которой является последовательность D-X-RW-(I,V)-GAWW-X-G-(F,L)-L на границе между 3-й экстрацеллюлярной петлей и 6-м трансмембранным доменом [8]. Его фактически единственная экспрессия в печени человека свидетельствует о том, что он играет ключевую роль в печеночном поглощении и клиренсе амфифильных органических соединений. Эндогенными субстратами OATP1B1 являются желчные кислоты (холаты и таурохолаты), конъюгированные стероиды (эстрадиол-17β-глюкуронид, эстрон-3-сульфат и дегидроэпиандростерон-3-сульфат), эйкозаноиды (лейкотриены C4 и E4, простагландин E2 и тромбоксан B2) и гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) [1, 5, 13, 48]. *In vitro* было показано участие OATP1B1 в транспорте конъюгированного и неконъюгированного билирубина [3, 5].

Известные полиморфизмы и гаплотипы. Гены, кодирующие семейство OATP1, расположены в коротком плече 12-й хромосомы (локус гена 12p12), где они упорядочены следующим образом: *SLCO1C1*, *SLCO1B3*, *SLCO1B1* и *SLCO1A2* (рис. 1). Между *SLCO1B3* и *SLCO1B1* есть ген *LST-3TM12* (также известный как *LST3* и *LST-3B*), функции

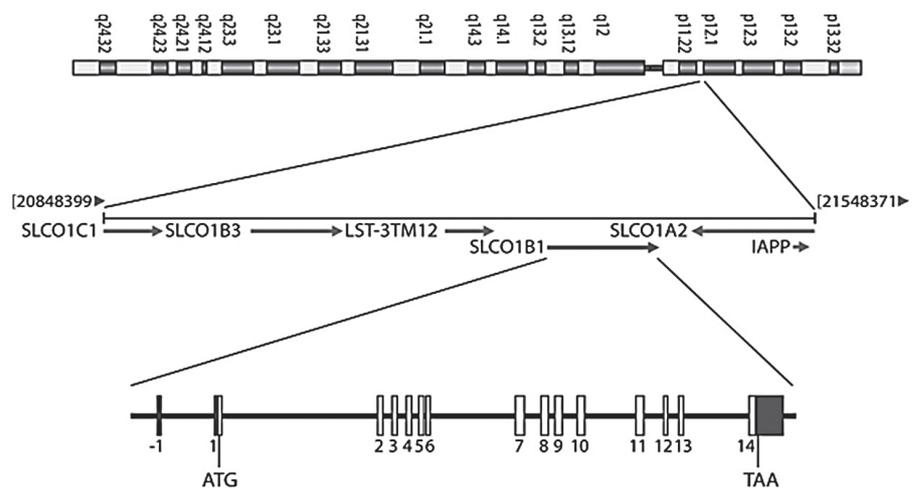


Рис. 1. Ген *SLCO1B1* локализован в генном кластере *SLCO1* в коротком плече 12 хромосомы [36].

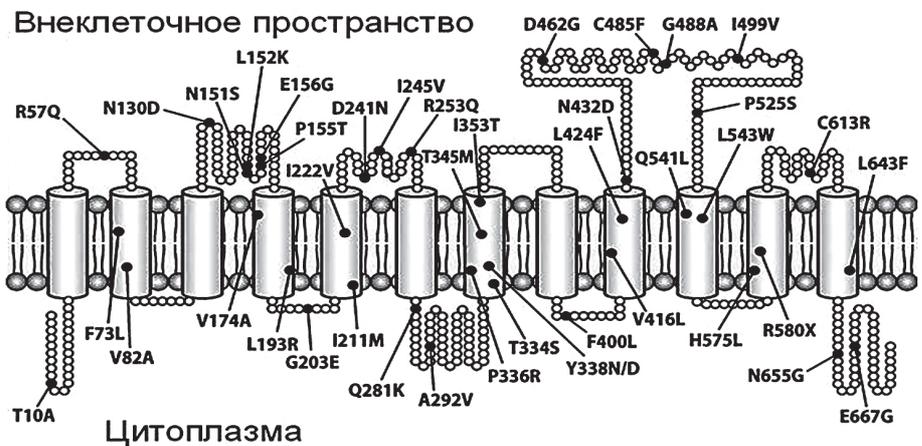


Рис. 2. Предположительная вторичная структура OATP1B1 человека, на которой отображены позиции аминокислот и варианты замены [36].

и сайты экспрессии которого пока неизвестны [8]. Более 50 не синонимичных полиморфизмов было описано в различной литературе, а также в базе данных dbSNP [59]. Большинство SNP, связанных с изменением транспортной функции белка, охватывает трансмембранные области или 5-ю внеклеточную петлю OATP1B1 (рис. 2).

Одним из самых характерных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *SLCO1B1* является *c.521T>C*, который приводит к замене валина на аланин в 174 положении аминокислотной последовательности (Val174Ala) белка. Другой распространенный ОНП – *c.388A>G*, его наличие приводит к замене аминокислот в положении 130 (Asn130Asp). Полиморфизмы *c.388A>G* и *c.521T>C* находятся в неустойчивой связи друг с другом и существуют вместе в различных *SLCO1B1*-гаплотипах. Гаплотипы *c.388A-521T* известны как *1A, *c.388G-521T* как *1B, *c.388A-521C* как *5 и *c.388G-521C* как *15. Также весьма распространенным ОНП является *c.463C>A* или *4 гаплотип, который приводит к замене пролина на треонин (Pro155Thr). Кроме того, ОНП *c.463C>A* и *c.388A>G* совместно образуют *14 гаплотип (*c.463A-388G*).

По крайней мере, у европеоидов гаплотипы, включающие *c.388A>G* и *c.521T>C*, могут быть подразделены *g.-11187G>A* и *g.-10499A>C* ОНП, расположенными в промоторной области, на два других, особых и функционально значимых гаплотипа: *16 и *17 (рис. 3) [37]. В настоящий момент известно 36 *SLCO1B1*-гаплотипов [60].

Во множестве исследований ОНП *c.521T>C* упоминается как вариант с низкой активностью, так как он связан со сниженным поглощением большого количества субстратов ОАТР1В1 *in vitro* и заметным увеличением плазменных концентраций, с уменьшением орального клиренса *in vivo* по сравнению с *1А гаплотипом.

Были также идентифицированы другие, менее изученные, функциональные аллельные варианты *SLCO1B1*. Полиморфизмы *c.217T>C* (Phe73Leu), *c.245T>C* (Val82Ala), *c.467A>G* (Glu156Gly), *c.578T>G* (Leu193Arg), *c.1058T>C* (Ile353Thr), *c.1294A>G* (Asn432Asp), *c.1385A>G* (Asp462Gly), *c.1463G>C* (Gly488Ala), *c.1964A>G* (Asp655Gly) и *c.2000A>G* (Glu667Gly) были связаны со сниженной транспортной функцией ОАТР1В1 *in vitro*. Тем не менее, их клиническое значение является либо незначительным, либо неустановленным, отчасти из-за того, что большинство из них имеют низкие частоты носительства аллелей [18, 36, 38, 41, 51, 52].

Очень мало данных о влиянии ОНП промоторной области гена на транспортную функцию ОАТР1В1. Частоты носительства аллелей *g.-11110T>G*, *g.-10499A>C* и *g.-314T>C* были изучены в китайской, малайской и индийской популяциях, но оказывают ли они влияние на эффективность работы ОАТР1В1 по-прежнему не известно [18].

ОНП *c.578T>G* (Leu193Arg), расположенный в четвертой трансмембранной спирали, был связан со значительными дефектами созревания белка, дефектом транспортной функции, но был найден только в одном образце печени [32]. Кроме того, было найдено два ОНП, которые приводят к преждевременному стоп-кодону. Полиморфизм *c.1877T>A* был обнаружен в двух хромосомах у лиц китайского происхождения [12], а полиморфизм *c.1738C>T* значителен только в базе данных dbSNP.

Влияние на эндогенные субстраты. ОАТР1В1 является основным белком-транспортёром желчных солей, обеспечивающим их кишечно-печеночную циркуляцию. Нарушение этого пути может уменьшить относительную концентрацию солей желчных кислот и привести к образованию камней в желчном пузыре. У жителей Северной Индии, как оказалось, полиморфизм *c.463C>A* (*SLCO1B1* *4) увеличил риск возникновения желчекаменной болезни по сравнению с контрольной группой [46]. Кроме того, показана связь

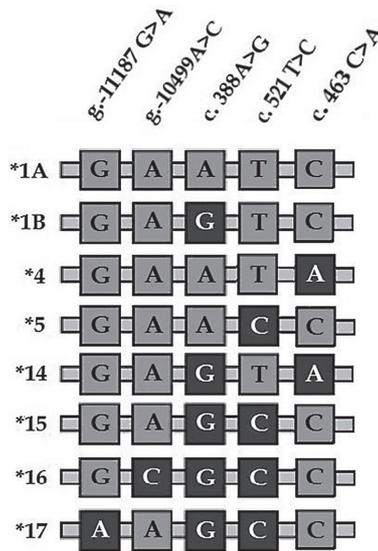


Рис. 3. Схематическое изображение функционально отличных *SLCO1B1*-гаплотипов [45, адаптировано авторами].

носительства этого ОНП со снижением транспортной активности одного из субстратов ОАТР1В1 – таурохолата, но отрицательного эффекта на транспортную функцию других субстратов – бромосульфогалаина или эстрадиол-17β-D-глюкоронида, не наблюдалось [44]. Плазменная концентрация билирубина и его конъюгатов также была связана с генотипом *SLCO1B1* [14, 55, 57]. В нескольких исследованиях полиморфизмы *c.388A>G* и *c.521T>C* являлись фактором риска тяжелой гипербилирубинемии среди новорождённых [28]. Носители этих ОНП имеют более высокий уровень неконъюгированного билирубина. Было высказано предположение, что ОНП *c.388A>G* и *c.521T>C* опосредуют снижение нормальной скорости его устрания [15]. Более поздние исследования всего генома подтвердили умеренное влияние ОНП *c.388A>G* и сильное влияние *c.521T>C* варианта на уровень билирубина [19].

В одном исследовании с участием здоровых белых добровольцев изучалось влияние ОНП *c.521T>C* на маркеры абсорбции и синтеза холестерина на фоне приема статинов. Хотя все статины снизили плазменный уровень соотношения латостерола по отношению к холестерину, никаких различий между генотипами *SLCO1B1* замечено не было. Следует отметить, что у носителей *c.521CC* генотипа соотношение десмостерола по отношению к холестерину в плазме крови было выше на 40%, чем у носителей *c.521AA* генотипа, что указывает на повышенную базовую скорость синтеза холестерина, связанную с нарушением активности ОАТР1В1 [6]. Это привело к гипотезе, что генетически детерминированные нарушения активности ОАТР1В1 снижают поглощение печенью желчных кислот, что приводит к увеличению превращения холестерина в желчные кислоты и, следовательно, к повышению скорости синтеза холестерина. Позже было установлено, что *c.521CC* генотип действительно опосредует концентрацию в плазме определенных желчных кислот и скорость их синтеза [57].

Недавние исследования подтвердили связь ОНП *c.521T>C* с повышенным уровнем сульфатов тиреоидных гормонов и тироксина [55]. Было показано, что поглощение и метаболизм этих субстратов менее эффективен при генотипе *c.521CC*, по сравнению с *c.521TT*. Замена валина на аланин в 174 положении аминокислотной последовательности белка ОАТР1В1 приводит к увеличению концентрации эстрон-сульфата в плазме на 40%, а тироксин-сульфата на 24%. Ранее R.G. Tirona с соавт. также показали, что гаплотипы *5 и *15 были связаны с заметным снижением поглощения субстратов ОАТР1В1 *in vitro*. К ним относятся эстрон-3-сульфат и эстрадиол-17β-D-глюкоронид [51].

Возможное объяснение изменения транспортной функции дает Y. Kameyama с соавт. При помощи иммуноцитохимии они показали, что «мутантный» OATP1B1-Ala174 белок локализуется не только в плазматической мембране, но и в межклеточном пространстве, в то время, как белок OATP1B1-Val174 экспрессируется только в плазматической мембране [23]. Таким образом, снижение активности OATP1B1-Ala174 варианта можно объяснить наличием ошибки в нуклеотидной последовательности, которая приводит к снижению экспрессии белка на мембране и тем самым к снижению транспортной функции.

Влияние полиморфизмов *SLCO1B1* на эффективность гипогликемических препаратов. В одном исследовании генотип *c.521CC*, по сравнению с генотипом *c.521TT*, был связан с почти 3-кратным увеличением области под плазменной кривой зависимости времени-концентрации (AUC) для противодиабетического препарата репаглинида [34]. Репаглинид не был определен в качестве субстрата OATP1B1 *in vitro*, но его плазменная концентрация заметно увеличилась при ингибировании OATP1B1 циклоспорином и гемфиброзилем [20, 34]. Влияние ОНП *c.521T>C* на фармакокинетику репаглинида было подтверждено в более позднем исследовании и сохранялось в широком диапазоне доз [21]. Полиморфизм *c.388A>G* также был связан с повышением активности OATP1B1 *in vivo*: плазменные концентрации репаглинида примерно на 30-40% ниже у носителей гаплотипа *1B, чем у лиц с A/A генотипом [10]. Другой противодиабетический препарат натеглинид показал увеличение AUC примерно в 2 раза у лиц с генотипом *c.521CC* и в 1,8 раза у лиц с *c.521TC* генотипом, по сравнению с генотипом *c.521TT* у здоровых китайских добровольцев [58]. В то же время, большое исследование европейцев не подтвердило влияния *SLCO1B1* генотипа (ОНП *c.521T>C* или *1B гаплотип) на фармакокинетику натеглинида [21]. Возможно, эти противоречивые результаты могут быть объяснены недавно обнаруженным совместным влиянием ОНП *c.521T>C* и *CYP2C9*3* на концентрацию натеглинида в плазме, которое было показано в одном из последних исследований данного препарата [4]. Кроме того, ОНП *c.521T>C* не оказывает влияния на фармакокинетику других противодиабетических препаратов – росиглитазона или пиоглитазона, а также на фармакокинетику их метаболитов. Видимо, OATP1B1-опосредованное печеночное поглощение не является лимитирующим в фармакокинетике этих препаратов *in vivo* [22].

Влияние полиморфизмов *SLCO1B1* на эффективность противоопухолевых препаратов. В исследовании генома 434 детей с острым лимфобластным лейкозом два ОНП гена *SLCO1B1* – *c.1865+4846T>C* (*rs11045879*) и *c.1865+248G>A* (*rs4149081*) –, обнаруженные в области интронов, были связаны с повышенным клиренсом метотрексата, что согласуется с повышенным печеночным поглощением, вызванным этими ОНП. Данная зависимость была подтверждена в дополнительной группе из 206 детей. Изученные

авторами ОНП находятся в полном неравновесном сцеплении друг с другом, а также имеют значительную корреляцию с *c.521T>C* ОНП ($R^2 > 0,84$), который не был включен в генотипирование. При генотипировании ОНП *c.521T>C* в подгруппе пациентов также была обнаружена связь с уменьшением клиренса метотрексата. Полиморфизмы других генов не влияли на клиренс данного препарата [54]. Более позднее исследование с участием 1279 детей также подтвердило влияние *SLCO1B1* генотипа на клиренс метотрексата [43]. Одно из последних исследований выявило, что носительство ОНП *c.521T>C* в значительной степени влияет и на его фармакокинетику. На каждую *c.521C* аллель AUC метотрексата увеличивалась на 26% [42].

Влияние полиморфизмов *SLCO1B1* на эффективность гиполипидемических средств. В *in vivo* исследовании с участием 35 здоровых волонтеров, получавших эзетимиб, AUC была примерно на 50% ниже, чем у пациентов с гаплотипом *1B по сравнению с A/A носителями [40]. Эзетимиб является представителем нового класса гиполипидемических лекарственных средств, селективно ингибирующих абсорбцию холестерина и некоторых растительных стиролов в кишечнике. Стоит отметить, что в данном обзоре не рассматривается влияние полиморфизмов *SLCO1B1* на действие статинов, так как этой теме посвящена отдельная статья.

Влияние полиморфизмов *SLCO1B1* на эффективность антибиотиков. Довольно много исследований посвящено влиянию генотипа *SLCO1B1* на действие рифампицина. В одном из первых *in vitro* исследований *c.388G* аллель был связан со снижением транспортной активностью OATP1B1 [52], а *c.463C>A* вариант не оказывал никакого влияния на функцию белка-транспортера *in vitro* [51]. Тем не менее, в недавнем исследовании *in vivo* *c.463C>A* полиморфизм был связан с уменьшением AUC рифампицина. У носителей генотипа *c.463CA* AUC была ниже на 36%, по сравнению с *c.463CC* генотипом [56]. Возможно, влияние данного полиморфизма на активность транспортера может быть связано с сильным неравновесным сцеплением между *c.463C>A* и *c.388A>G* (т.е. *1B гаплотипом) и требует подтверждения в дальнейших исследованиях [41]. Также в одном из исследований изучалась связь *SLCO1B1* полиморфизмов с гепатотоксичностью рифампицина. Оказалось, что *15 гаплотип является предрасполагающим фактором, способствующим рифампицин-индуцированному поражению печени [27]. Генотип *c.521T>C* также оказывает заметное влияние на степень фармакокинетического взаимодействия между рифампицином и аторвастатином [11].

Влияние полиморфизмов *SLCO1B1* на эффективность других лекарственных средств. Фармакокинетику атразента, иринотекана, лопинавира, олмесартана, ралоксифена, фексофенадина и эналаприла также показали зависимость от *SLCO1B1* генотипа [9, 24, 29, 35, 39, 47, 50, 53]. Стоит отметить, что не всегда наличие *c.521T>C* полиморфизма играет отрицательную роль. Например, исследование влияния генетических факторов на прием микофеноловой кислоты,

которая является иммуносупрессором, показало, что наличие *5 *SLCO1B1*-гаплотипа снижает риск неблагоприятных реакций на 75% [31].

Встречаемость полиморфизмов SLCO1B1 в различных популяциях. Становится очевидным, что уровень изменений последовательности в гене *SLCO1B1* в большой степени зависит от этнической принадлежности. Частоты аллелей *SLCO1B1* обнаруживают заметные различия между основными географическими регионами. Генетические различия между популяциями хорошо коррелирует с географическими расстояниями, учитывая вероятные маршруты миграции людей из Африки. С другой стороны, функционально значимые *1B и *15 гаплотипы достоверно коррелирует с широтой в северном полушарии. В частности, *1B гаплотип показал самые высокие частоты в популяциях около экватора, в то время как частота *15 гаплотипа увеличивается к северу. Причины корреляций полностью не выяснены, но данные показывают, что естественный отбор может сформировать глобальное распределение вариантов *SLCO1B1* [41]. Малоактивные *5 и *15 гаплотипы имеют общую частоту встречаемости примерно 15-20% у европеоидов, 10-15% у азиатов, 2-5% у африканцев. *1B гаплотип, в основном, увеличивающий активность OATP1B1, имеет частоту около 26% у европеоидов, 39% у населения Южной/Центральной Азии, 63% у населения Восточной Азии, и 77% у африканцев к югу от Сахары [30, 41]. Частоты аллелей основных полиморфизмов *SLCO1B1* показаны в табл. 1.

Таким образом, многие исследования, посвященные изучению лекарственных взаимодействий, были направлены на ингибирование или индукцию ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, в первую очередь на семейство цитохромов P450. Тем не менее, стало очевидным, что значительные изменения лекарственных взаимодействий могут возникать в результате ингибирования или индукции транспортеров лекарственных средств. Оценить роль единичного транспортера в лекарственных взаимодействиях довольно сложно. Многие субстраты OATP1B1 также являются субстратами других транспортеров лекарственных препаратов и часто подвергаются метаболизму системой цитохромов. Тем не менее, исследования по фармакогенетике *SLCO1B1* и OATP1B1-опосредованным лекарственным взаимодействиям показали, что OATP1B1 имеет решающее значение для эффективного печеночного поглощения многих фармпрепаратов с различным клиническим использованием. Его широкая субстратная специфичность, скорее всего, значительно возрастет в ближайшие годы.

Литература

1. Abe T., Kakyu M., Tokui T., Nakagomi R., Nishio T., Nakai D., Nomura H., Unno M., Suzuki M., Naitoh T.,

Таблица 1

Основные полиморфизмы *SLCO1B1*

ОНП-маркер	Замена нуклеотида	Замена аминокислоты	Частота аллелей, %		
			европеоиды	африканцы	азиаты
rs4149015	g.-11187G>A	-	0-14	0-6	0-18
rs56101265	c.217T>C	Phe73Leu	0-2	0	0
rs56061388	c.245T>C	Val82Ala	0-2	0	0
rs2306283	c.388A>G	Asn130Asp	30-57	46-91	55-89
rs2306282	c.452A>G	Asn151Ser	0-3	0-2	0-4
rs11045819	c.463C>A	Pro155Thr	11-25	2-15	0-5
rs72559745	c.467A>G	Glu156Gly	0-2	0	0
rs4149056	c.521T>C	Val174Ala	6-27	1-9	8-22
rs72559746	c.578T>G	Leu193Arg	0-0,3	N/A	N/A
rs11045852	c.733A>G	Ile245Val	0	0-7	0-0,5
rs55901008	c.1058T>C	Ile353Thr	0-2	0	0
rs56387224	c.1294A>G	Asn432Asp	0-1	0	0
rs72559748	c.1385A>G	Asp462Gly	0-1	0	0
rs59502379	c.1463G>C	Gly488Ala	1-9	2-19	0
rs71581941	c.1738C>T	Arg580Stop	0,8-1,2	N/A	N/A
rs377350683	c.1837T>C	Cys613Arg	N/A	N/A	0-1
rs183624077	c.1877T>A	Leu626Stop	N/A	N/A	0-1
rs34671512	c.1929A>C	Leu643Phe	3-10	5-22	0-6
rs56199088	c.1964A>G	Asp655Gly	0-2	0	0
rs55737008	c.2000A>G	Glu667Gly	0-2	0-34	0

Примечание: N/A – данные отсутствуют.
Частоты аллелей гена показаны в диапазоне значений различных популяций, описанных в литературе [2, 12, 17, 18, 26, 32, 33, 35, 37, 38, 41, 44, 49, 51, 52].

Matsuno S., Yawo H. 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.

2. Boivin A., Cardinal H., Barama A., Pichette V., Hébert M.J., Roger M. Organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3: genetic variability and haplotype analysis in white Canadians // Drug. Metab. Pharmacokinet. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 508-515.

3. Briz O., Romero M.R., Martinez-Becerra P., Macias R.I., Perez M.J., Jimenez F. OATP8/1B3-mediated cotransport of bile acids and glutathione: an export pathway for organic anions from hepatocytes? // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, № 41. – P. 30326-30335.

4. Cheng Y., Wang G., Zhang W., Fan L., Chen Y., Zhou H.H. Effect of CYP2C9 and SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy Chinese male volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 69, № 3. – P. 407-413.

5. Cui Y., König J., Leier I., Buchholz U., Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6 // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 13. – P. 9626-9630.

6. Gerloff T., Schaefer M., Mwinyi J., Johne A., Sudhop T., Lütjohann D., Roots I., von Bergmann K. Influence of the SLCO1B1*1b and *5 haplotypes on pravastatin's cholesterol lowering capabilities and basal sterol serum levels // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 373, № 1. – P. 45-50.
7. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., Benet L.Z., Brouwer K.L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K.M. Membrane transporters in drug development // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 215-236.
8. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties // *Pflugers. Arch.* – 2004. – Vol. 447, № 5. – P. 653-665.
9. Han J.Y., Lim H.S., Park Y.H., Lee S.Y., and Lee J.S. Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2009. – Vol. 63, № 1. – P. 115-120.
10. He J., Qiu Z., Li N., Yu Y., Lu Y., Han D., Li T., Zhao D., Sun W., Fang F., Zheng J., Fan H., Chen X. Effects of SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide in healthy Chinese volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67, № 7. – P. 701-707.
11. He Y.J., Zhang W., Chen Y., Guo D., Tu J.H., Xu L.Y., Tan Z.R., Chen B.L., Li Z., Zhou G., Yu B.N., Kirchheiner J., Zhou H.H. Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of SLCO1B1 521T>C polymorphism // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 405, № 1–2. – P. 49-52.
12. Ho W.F., Koo S.H., Yee J.Y., and Lee E.J. Genetic variations of the SLCO1B1 gene in the Chinese, Malay and Indian populations of Singapore // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2008. – Vol. 23, №6. P. 476-482.
13. Hsiang B., Zhu Y., Wang Z., Wu Y., Sasseville V., Yang W.P., Kirchgessner T.G. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, № 52. – P. 37161-37168.
14. Hu M., Tomlinson B. Effects of statin treatments and polymorphisms in UGT1A1 and SLCO1B1 on serum bilirubin levels in Chinese patients with hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 223, № 2. – P. 427-432.
15. Huang C.S., Huang M.J., Lin M.S., Yang S.S., Teng H.C., Tang K.S. Genetic factors related to unconjugated hyperbilirubinemia amongst adults // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 43-50.
16. Huang Y., Sadée W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and -sensitivity of tumor cells // *Cancer Letters.* – 2006. – Vol. 239, № 2. – P. 168-182.
17. Iida A., Saito S., Sekine A., Mishima C., Kondo K., Kitamura Y., Harigae S., Osawa S., Nakamura Y. Catalog of 258 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding three organic anion transporters, three organic anion-transporting polypeptides, and three NADH:ubiquinone oxidoreductase flavoproteins // *J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 46, № 11. – P. 668-683.
18. Jada S.R., Xiaochen S., Yan L.Y., Xiaoqiang X., Lal S., Zhou S.F., Ooi L.L., Chowbay B. Pharmacogenetics of SLCO1B1: haplotypes, htSNPs and hepatic expression in three distinct Asian populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 6. – P. 555-563.
19. Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V., Chen M.H., Dehghan A., Aspelund T., Lin J.P., van Duijn C.M., Harris T.B., Cupples L.A., et al. Genome-wide association metaanalysis for total serum bilirubin levels // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18, № 14. – P. 2700-2710.
20. Kajosaari L.I., Niemi M., Neuvonen M., Laitila J., Neuvonen P.J., Backman J.T. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 388-399.
21. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., and Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide // *J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 48, № 3. – P. 311-321.
22. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., and Niemi M. No significant effect of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of rosiglitazone and pioglitazone // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 78-86.
23. Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K., Hosokawa M., Chiba K. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 513-522.
24. Katz D.A., Carr R., Grimm D.R., Xiong H., Holley-Shanks R., Mueller T., Leake B., Wang Q., Han L., Wang P.G., et al. Organic anion transporting polypeptide 1B1 activity classified by SLCO1B1 genotype influences atrasentan pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 79, № 3. – P. 186-196.
25. König J., Seithel A., Gradhand U., Fromm M.F. Pharmacogenomics of human OATP transporters // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 372, № 6. – P. 432-443.
26. Lee E., Ryan S., Birmingham B., Zalikowski J., March R., Ambrose H., Moore R., Lee C., Chen Y., Schneck D. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 330-341.
27. Li L.M., Chen L., Deng G.H., Tan W.T., Dan Y.J., Wang R.Q., Chen W.S. SLCO1B1 *15 haplotype is associated with rifampin-induced liver injury // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 75-82.

28. Liu J., Long J., Zhang S., Fang X., Luo Y. Polymorphic variants of *SLCO1B1* in neonatal hyperbilirubinemia in China // *Ital. J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 49.
29. Lubomirov R., di Iulio J., Fayet A., Colombo S., Martinez R., Marzolini C., Furrer H., Vernazza P., Calmy A., Cavassini M. ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 217-230.
30. Man M., Farmen M., Dumaul C., Teng C.H., Moser B., Irie S., Noh G.J., Njau R., Close S., Wise S., Hockett R. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans // *J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 50, № 8. – P. 929-940.
31. Michelon H., König J., Durrbach A., Quteineh L., Verstuyft C., Furlan V., Ferlicot S., Letierce A., Charpentier B., Fromm M.F., Becquemont L. *SLCO1B1* genetic polymorphism influences mycophenolic acid tolerance in renal transplant recipients // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11, № 12. – P. 1703-1713.
32. Michalski C., Cui Y., Nies A.T., Nuessler A.K., Neuhaus P., Zanger U.M., Klein K., Eichelbaum M., Keppler D., König J. A naturally occurring mutation in the *SLC21A6* gene causing impaired membrane localization of the hepatocyte uptake transporter // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 45. – P. 43058-43063.
33. Mwinyi J., Kopke K., Schaefer M., Roots I., Gerloff T. Comparison of *SLCO1B1* sequence variability among German, Turkish, and African populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 64, № 3. – P. 257-266.
34. Niemi M., Backman J.T., Kajosaari L.I., Leathart J.B., Neuvonen M., Daly A.K., Eichelbaum M., Kivistö K.T., Neuvonen P.J. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 77, № 6. – P. 468-478.
35. Niemi M., Kivistö K.T., Hofmann U., Schwab M., Eichelbaum M., Fromm M.F. Fexofenadine pharmacokinetics are associated with a polymorphism of the *SLCO1B1* gene (encoding OATP1B1) // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 59, № 5. – P. 602-604.
36. Niemi M., Pasanen M.K., and Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake // *Pharmacol. Rev.* – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 157-181.
37. Niemi M., Schaeffeler E., Lang T., Fromm M.F., Neuvonen M., Kyrklund C., Backman J.T., Kerb R., Schwab M., Neuvonen P.J., Eichelbaum M., Kivistö K.T. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, *SLCO1B1*) // *Pharmacogenetics.* – 2004. – Vol. 14, № 7. – P. 429-440.
38. Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (*SLC21A6*) and OAT3 (*SLC22A8*) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. – Vol. 73, № 6. – P. 554-565.
39. Nozawa T., Minami H., Sugiura S., Tsuji A., Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms // *Drug. Metab. Dispos.* – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 434-439.
40. Oswald S., König J., Lütjohann D., Giessmann T., Kroemer H.K., Rimbach C., Roskopf D., Fromm M.F., Siegmund W. Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1 // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – Vol. 18, № 7. – P. 559-568.
41. Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in *SLCO1B1* // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 19-33.
42. Radtke S., Zolk O., Renner B., Paulides M., Zimmermann M., Möricke A., Stanulla M., Schrappe M., Langer T. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, № 26. – P. 5145-5153.
43. Ramsey L.B., Panetta J.C., Smith C., Yang W., Fan Y., Winick N.J., Martin P.L., Cheng C., Devidas M., Pui C.H., Evans W.E., Hunger S.P., Loh M., Relling M.V. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates *SLCO1B1* // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, № 6. – P. 898-904.
44. Seithel A., Klein K., Zanger U.M., Fromm M.F., König J. Non-synonymous polymorphisms in the human *SLCO1B1* gene: an in vitro analysis of SNP c.1929A>C // *Mol. Genet. Genomics.* – 2008. – Vol. 279, № 2. – P. 149-157.
45. Shikata E., Yamamoto R., Takane H., Shigemasa C., Ikeda T., Otsubo K., Ieiri I. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin // *J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 52, № 2. – P. 117-122.
46. Srivastava A., Mishra A., Singh R., Rai R., Srivastava N., Mittal B. Multi-analytic approach elucidates significant role of hormonal and hepatocellular transporter genetic variants in gallstone disease in North Indian population // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 59173.
47. Suwannakul S., Ieiri I., Kimura M., Kawabata K., Kusuhara H., Hirota T., Irie S., Sugiyama Y., Higuchi S. Pharmacokinetic interaction between pravastatin and olmesartan in relation to *SLCO1B1* polymorphism // *J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 53, № 10. – P. 899-904.
48. Tamai I., Nezu J., Uchino H., Sai Y., Oku A., Shimane M et al. Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 273, № 1. – P. 251-260.

49. Thompson J.F., Man M., Johnson K.J., Wood L.S., Lira M.E., Lloyd D.B., Banerjee P., Milos P.M., Myrand S.P., Paulauskis J., Milad M.A., Sasiela W.J. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 352-358.

50. Tian L., Liu H., Xie S., Jiang J., Han L., Huang Y., Li Y.. Effect of organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphism on the single- and multiple-dose pharmacokinetics of enalapril in healthy Chinese adult men // *Clin. Ther.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 655-663.

51. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 38. – P. 35669-35675.

52. Tirona R.G., Leake B.F., Wolkoff A.W., Kim R.B. Human organic anion transporting polypeptide-C (SLC21A6) is a major determinant of rifampin-mediated pregnane X receptor activation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 304, № 1. – P. 223-228.

53. Trdan Lušin T., Stieger B., Marc J., Mrhar A., Trontelj J., Zavratnik A., Ostanek B. Organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3 and their genetic variants influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of raloxifene // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 76.

54. Treviño L.R., Shimasaki N., Yang W., Panetta J.C., Cheng C., Pei D., Chan D., Sparreboom A., Giacomini K.M., Pui C.H. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 35. – P. 5972-5978.

55. Van der Deure W.M., Friesema E.C., de Jong F.J., de Rijke Y.B., de Jong F.H., Uitterlinden A.G., Breteler M.M., Peeters R.P., Visser T.J. OATP1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 9. – P. 4695-4701.

56. Weiner M., Peloquin C., Burman W., Luo C.C., Engle M., Pihoda T.J., Mac Kenzie W.R., Bliven-Sizemore E., Johnson J.L., and Vernon A. Effects of tuberculosis, race, and human gene SLCO1B1 polymorphisms on rifampin concentrations // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 10. – P. 4192-4200.

57. Xiang X., Han Y., Neuvonen M., Pasanen M.K., Kalliokoski A., Backman J.T., Laitila J., Neuvonen P.J., and Niemi M. Effect of SLCO1B1 polymorphism on the plasma concentrations of bile acids and bile acid synthesis marker in humans // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 447-457.

58. Zhang H.X., Zhao X., Yang Z., Peng C.Y., Long R., Li G.N., Li J., He Z.K. OATP 1B1 T521C/A388G is an important polymorphism gene related to neonatal hyperbilirubinemia // *Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi.* – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 650-655.

59. SNPs database of National Center for Biotechnology Information (NCBI). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>

60. Pharmacogenomics database (PharmGKB). URL: <http://www.pharmgkb.org>.

References

1. Abe T., Kakyo M., Tokui T., Nakagomi R., Nishio T., Nakai D., Nomura H., Unno M., Suzuki M., Naitoh T., Matsuno S., Yawo H. 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.

2. Boivin A., Cardinal H., Barama A., Pichette V., Hébert M.J., Roger M. Organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3: genetic variability and haplotype analysis in white Canadians // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 508-515.

3. Briz O., Romero M.R., Martinez-Becerra P., Macias R.I., Perez M.J., Jimenez F. OATP8/1B3-mediated cotransport of bile acids and glutathione: an export pathway for organic anions from hepatocytes? // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 41. – P. 30326-30335.

4. Cheng Y., Wang G., Zhang W., Fan L., Chen Y., Zhou H.H. Effect of CYP2C9 and SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy Chinese male volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69, № 3. – P. 407-413.

5. Cui Y., König J., Leier I., Buchholz U., Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6 // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 13. – P. 9626-9630.

6. Gerloff T., Schaefer M., Mwinyi J., Johne A., Sudhop T., Lütjohann D., Roots I., von Bergmann K. Influence of the SLCO1B1*1b and *5 haplotypes on pravastatin's cholesterol lowering capabilities and basal sterol serum levels // *Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 373, № 1. – P. 45-50.

7. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., Benet L.Z., Brouwer K.L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K.M. Membrane transporters in drug development // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 215–236.

8. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties // *Pflugers. Arch.* – 2004. – Vol. 447, № 5. – P. 653-665.

9. Han J.Y., Lim H.S., Park Y.H., Lee S.Y., and Lee J.S. Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2009. – Vol. 63, № 1. – P. 115-120.

10. He J., Qiu Z., Li N., Yu Y., Lu Y., Han D., Li T., Zhao D., Sun W., Fang F., Zheng J., Fan H., Chen X. Effects of SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide in healthy Chinese volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67, № 7. – P. 701-707.

11. He Y.J., Zhang W., Chen Y., Guo D., Tu J.H., Xu L.Y., Tan Z.R., Chen B.L., Li Z., Zhou G., Yu B.N., Kirchheiner J., Zhou H.H. Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of *SLCO1B1* 521T>C polymorphism // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 405, № 1-2. – P. 49-52.
12. Ho W.F., Koo S.H., Yee J.Y., and Lee E.J. Genetic variations of the *SLCO1B1* gene in the Chinese, Malay and Indian populations of Singapore // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 476-482.
13. Hsiang B., Zhu Y., Wang Z., Wu Y., Sasseville V., Yang W.P., Kirchgessner T.G. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, № 52. – P. 37161-37168.
14. Hu M., Tomlinson B. Effects of statin treatments and polymorphisms in *UGT1A1* and *SLCO1B1* on serum bilirubin levels in Chinese patients with hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 223, № 2. – P. 427-432.
15. Huang C.S., Huang M.J., Lin M.S., Yang S.S., Teng H.C., Tang K.S. Genetic factors related to unconjugated hyperbilirubinemia amongst adults // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 43-50.
16. Huang Y., Sadée W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and -sensitivity of tumor cells // *Cancer Letters.* – 2006. – Vol. 239, № 2. – P. 168-182.
17. Iida A., Saito S., Sekine A., Mishima C., Kondo K., Kitamura Y., Harigae S., Osawa S., Nakamura Y. Catalog of 258 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding three organic anion transporters, three organic anion-transporting polypeptides, and three NADH:ubiquinone oxidoreductase flavoproteins // *J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 46, № 11. – P. 668-683.
18. Jada S.R., Xiaochen S., Yan L.Y., Xiaoqiang X., Lal S., Zhou S.F., Ooi L.L., Chowbay B. Pharmacogenetics of *SLCO1B1*: haplotypes, htSNPs and hepatic expression in three distinct Asian populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 6. – P. 555-563.
19. Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V., Chen M.H., Dehghan A., Aspelund T., Lin J.P., van Duijn C.M., Harris T.B., Cupples L.A., et al. Genome-wide association metaanalysis for total serum bilirubin levels // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18, № 14. – P. 2700-2710.
20. Kajosaari L.I., Niemi M., Neuvonen M., Laitila J., Neuvonen P.J., Backman J.T. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 388-399.
21. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., and Niemi M. Different effects of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide // *J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 48, № 3. – P. 311-321.
22. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., and Niemi M. No significant effect of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of rosiglitazone and pioglitazone // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 78-86.
23. Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K., Hosokawa M., Chiba K. Functional characterization of *SLCO1B1* (OATP-C) variants, *SLCO1B1**5, *SLCO1B1**15 and *SLCO1B1**15+*C1007G*, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 513-522.
24. Katz D.A., Carr R., Grimm D.R., Xiong H., Holley-Shanks R., Mueller T., Leake B., Wang Q., Han L., Wang P.G., et al. Organic anion transporting polypeptide 1B1 activity classified by *SLCO1B1* genotype influences atrasentan pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 79, № 3. – P. 186-196.
25. König J., Seithel A., Gradhand U., Fromm M.F. Pharmacogenomics of human OATP transporters // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 372, № 6. – P. 432-443.
26. Lee E., Ryan S., Birmingham B., Zalikowski J., March R., Ambrose H., Moore R., Lee C., Chen Y., Schneck D. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 330-341.
27. Li L.M., Chen L., Deng G.H., Tan W.T., Dan Y.J., Wang R.Q., Chen W.S. *SLCO1B1* *15 haplotype is associated with rifampin-induced liver injury // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 75-82.
28. Liu J., Long J., Zhang S., Fang X., Luo Y. Polymorphic variants of *SLCO1B1* in neonatal hyperbilirubinemia in China // *Ital. J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 49.
29. Lubomirov R., di Iulio J., Fayet A., Colombo S., Martinez R., Marzolini C., Furrer H., Vernazza P., Calmy A., Cavassini M. ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 217-230.
30. Man M., Farmen M., Dumaul C., Teng C.H., Moser B., Irie S., Noh G.J., Njau R., Close S., Wise S., Hockett R. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans // *J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 50, № 8. – P. 929-940.
31. Michelon H., König J., Durrbach A., Quteineh L., Verstuyft C., Furlan V., Ferlicot S., Letierce A., Charpentier B., Fromm M.F., Becquemont L. *SLCO1B1* genetic polymorphism influences mycophenolic acid tolerance in renal transplant recipients // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11, № 12. – P. 1703-1713.
32. Michalski C., Cui Y., Nies A.T., Nuessler A.K., Neuhaus P., Zanger U.M., Klein K., Eichelbaum M., Keppler D., König J. A naturally occurring mutation in the *SLC21A6* gene causing

- impaired membrane localization of the hepatocyte uptake transporter // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 45. – P. 43058-43063.
33. Mwinyi J., Kopke K., Schaefer M., Roots I., Gerloff T. Comparison of SLCO1B1 sequence variability among German, Turkish, and African populations // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 64, № 3. – P. 257-266.
34. Niemi M., Backman J.T., Kajosaari L.I., Leathart J.B., Neuvonen M., Daly A.K., Eichelbaum M., Kivistö K.T., Neuvonen P.J. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 77, № 6. – P. 468-478.
35. Niemi M., Kivistö K.T., Hofmann U., Schwab M., Eichelbaum M., Fromm M.F. Fexofenadine pharmacokinetics are associated with a polymorphism of the SLCO1B1 gene (encoding OATP1B1) // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 59, № 5. – P. 602-604.
36. Niemi M., Pasanen M.K., and Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake // *Pharmacol. Rev.* – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 157-181.
37. Niemi M., Schaeffeler E., Lang T., Fromm M.F., Neuvonen M., Kyrklund C., Backman J.T., Kerb R., Schwab M., Neuvonen P.J., Eichelbaum M., Kivistö K.T. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1) // *Pharmacogenetics.* – 2004. – Vol. 14, № 7. – P. 429-440.
38. Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuha H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. – Vol. 73, № 6. – P. 554-565.
39. Nozawa T., Minami H., Sugiura S., Tsuji A., Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms // *Drug. Metab. Dispos.* – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 434-439.
40. Oswald S., König J., Lütjohann D., Giessmann T., Kroemer H.K., Rimbach C., Roskopf D., Fromm M.F., Siegmund W. Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1 // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – Vol. 18, №7. – P. 559-568.
41. Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1 // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 19-33.
42. Radtke S., Zolk O., Renner B., Paulides M., Zimmermann M., Möricke A., Stanulla M., Schrappe M., Langer T. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, №26. – P. 5145-5153.
43. Ramsey L.B., Panetta J.C., Smith C., Yang W., Fan Y., Winick N.J., Martin P.L., Cheng C., Devidas M., Pui C.H., Evans W.E., Hunger S.P., Loh M., Relling M.V. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1 // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, № 6. – P. 898-904.
44. Seithel A., Klein K., Zanger U.M., Fromm M.F., König J. Non-synonymous polymorphisms in the human SLCO1B1 gene: an in vitro analysis of SNP c.1929A>C // *Mol. Genet. Genomics.* – 2008. – Vol. 279, № 2. – P. 149-157.
45. Shikata E., Yamamoto R., Takane H., Shigemasa C., Ikeda T., Otsubo K., Ieiri I. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin // *J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 52, № 2. – P. 117-122.
46. Srivastava A., Mishra A., Singh R., Rai R., Srivastava N., Mittal B. Multi-analytic approach elucidates significant role of hormonal and hepatocanalicular transporter genetic variants in gallstone disease in North Indian population // *PloS. One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 59173.
47. Suwannakul S., Ieiri I., Kimura M., Kawabata K., Kusuha H., Hirota T., Irie S., Sugiyama Y., Higuchi S. Pharmacokinetic interaction between pravastatin and olmesartan in relation to SLCO1B1 polymorphism // *J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 53, № 10. – P. 899-904.
48. Tamai I., Nezu J., Uchino H., Sai Y., Oku A., Shimane M et al. Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 273, № 1. – P. 251-260.
49. Thompson J.F., Man M., Johnson K.J., Wood L.S., Lira M.E., Lloyd D.B., Banerjee P., Milos P.M., Myrand S.P., Paulauskis J., Milad M.A., Sasiela W.J. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 352-358.
50. Tian L., Liu H., Xie S., Jiang J., Han L., Huang Y., Li Y.. Effect of organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphism on the single- and multiple-dose pharmacokinetics of enalapril in healthy Chinese adult men // *Clin. Ther.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 655-663.
51. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 38. – P. 35669-35675.
52. Tirona R.G., Leake B.F., Wolkoff A.W., Kim R.B. Human organic anion transporting polypeptide-C (SLC21A6) is a major determinant of rifampin-mediated pregnane X receptor activation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 304, № 1. – P. 223-228.
53. Trdan Lušin T., Stieger B., Marc J., Mrhar A., Trontelj J., Zavrtnik A., Ostanek B. Organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3 and their genetic variants

influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of raloxifene // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 76.

54. Treviño L.R., Shimasaki N., Yang W., Panetta J.C., Cheng C., Pei D., Chan D., Sparreboom A., Giacomini K.M., Pui C.H., et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 35. – P. 5972-5978.

55. Van der Deure W.M., Friesema E.C., de Jong F.J., de Rijke Y.B., de Jong F.H., Uitterlinden A.G., Breteler M.M., Peeters R.P., Visser T.J. OATP1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 9. – P. 4695-4701.

56. Weiner M., Peloquin C., Burman W., Luo C.C., Engle M., Prihoda T.J., Mac Kenzie W.R., Bliven-Sizemore E., Johnson J.L., and Vernon A. Effects of tuberculosis, race, and human gene *SLCO1B1* polymorphisms on rifampin concentrations // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 10. – P. 4192-4200.

57. Xiang X., Han Y., Neuvonen M., Pasanen M.K., Kalliokoski A., Backman J.T., Laitila J., Neuvonen P.J., and Niemi M. Effect of *SLCO1B1* polymorphism on the plasma concentrations of bile acids and bile acid synthesis marker in humans // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 447-457.

58. Zhang H.X., Zhao X., Yang Z., Peng C.Y., Long R., Li G.N., Li J., He Z.K. OATP 1B1 T521C/A388G is an important polymorphism gene related to neonatal hyperbilirubinemia // *Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi.* – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 650-655.

59. SNPs database of National Center for Biotechnology Information (NCBI). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>

60. Pharmacogenomics database (PharmGKB). URL: <http://www.pharmgkb.org>

Сведения об авторах

Котловский Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделом газожидкостной, жидкостной и времяпролетной масс-спектрометрии Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: misha11443@rambler.ru.

Покровский Артемий Александрович – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: 13th_Apostol@mail.ru.

Котловская Ольга Сергеевна – заместитель руководителя по качеству лабораторной службы, научный сотрудник, заведующая лабораторией ПЦР анализа Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: csrl@mail.ru.

Оседко Алексей Владимирович – аспирант Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: alizz@yandex.ru.

Оседко Ольга Яковлевна – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280914; e-mail: Osedkoolga@yandex.ru.

Титова Надежда Митрофановна – кандидат биологических наук, профессор, ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет Минобрнауки РФ.

Адрес: 660041, г. Красноярск, пр. Свободный, г. 79; тел. 8(391) 2062165; e-mail: tinami6@mail.ru.

Титов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ.

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, г. 15а; тел. 8(495)4146865; e-mail: vn_titov@mail.ru.

Котловский Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2280914; e-mail: office@krasnil.ru.

Трифорова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением кардиологии клиники ФГБНУ НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга.

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, г. 3; тел. 8(3822) 418379; e-mail: tmu@pharm.tsu.ru.

Дыгай Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга.

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, г. 3; тел. 8(3822)418379; e-mail: amd@pharm.tsu.ru.

Authors

Kotlovskiy Mikhail Yurievich – Cand.Med.Sc., the Head of Department of gas-liquid, liquid-liquid and TOF mass-spectrometry of Central Science-Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2280914; e-mail: misha11443@rambler.ru.

Pokrovskiy Artemiy Alexandrovich – Biologist of Central Science-Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2280914; e-mail: 13th_Apostol@mail.ru.

Kotlovskaya O'l'ga Sergeevna - Deputy Head on the quality of laboratory services, Researcher, Head of PCR analysis laboratory of Central Science-Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2280914; e-mail: csrl@mail.ru.

Osedko Alexey Vladimirovich – postgraduate student of Central Science-Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2280914; e-mail: alizz@yandex.ru.

Osedko Olga Yakovlevna – Senior Researcher of Central Science-Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2280914; e-mail: Osedkoolga@yandex.ru.

Titova Nadezhda Mitrofanovna – Cand.Biol.Sc., Professor, Siberian Federal University of Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Address: 79, Svobodnyi pr., Krasnoyarsk, Russia, 660041; Phone: 8(391)2062165; e-mail: tinami6@mail.ru.

Titov Vladimir Nikolaevich - Dr.Med.Sc., Professor, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry of lipid metabolism. Russian Cardiology Research and Production Complex of Ministry of health of the Russian Federation.

Address: 15 a, 3d-Cherepkovskaya str., Moscow, Russia, 121552; Phone: 8(495)4146865; e-mail: vn_titov@mail.ru.

Kotlovskiy Yuriy Vasilievich – Dr.Med.Sc., Professor, the Head of Central Science-Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address, 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391)2280914; e-mail: office@krasnil.ru.

Trifonova O'l'ga Yurievna – Dr.Med.Sc., the Head of the Cardiology Department Clinic, State Establishment Scientific – Research Institute of Pharmacology named after E.D.Goldberg.

Address: 3, Lenin pr., Tomsk, Russia, 634028; Phone: 8(3822)418379; e-mail: mmu@pharm.tsu.ru.

Dygai Alexander Mikhailovich – Dr.Med.Sc., Professor, the Head of State Establishment Scientific – Research Institute of Pharmacology named after E.D.Goldberg.

Address: 3, Lenin pr., Tomsk, Russia, 634028; Phone: 8(3822)418379; e-mail: amd@pharm.tsu.ru.