

- al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009. 360(4):363-375.
10. *Sibbing D., Stegheer J., Latz W., et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention *Eur Heart J*, 30 (2009), P. 916-922.
11. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011. Sep 21.
12. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC*. 2011. V.58(24). P.44-122.
13. *Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al.* Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 49(14):1505-1516.
14. *Komarov A.L., Panchenko E.P., Donnikov A.E., Shakhmatova O.O., Dzhililova G.V., Iliushchenko T.A.* Factors determining clinical effectiveness of clopidogrel and prognosis of patients with stable ischemic heart disease. *Kardiologia*. 2011. 51(2):8-18.
15. *Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozkiewicz P.M., Brockmöller J., Frötschl R., Köpke K., et al.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J. Clin. Pharmacol*. 2003. Aug;59(4):303-12. Epub 2003. Jul 15.
16. *Galiavich A.S., Valeeva D.D., Minnetdinov R.Sh., Arkhipova A.A., Akhmetov I.I., Galiavi R.A.* CYP2C19 gene polymorphism in patients with myocardial infarction who use clopidogrel. *Kardiologia*. 2012. 52(4):20-4.
17. *Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., et al.* Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009. 373:309-317.

CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel-treated patients with coronary heart disease from the Russian population

K.B. Mirzaev, D.A. Sychev, V.N. Karkischenko, A.V. Grachev, G.P. Knyazev, R.E. Kazakov, A.V. Korasev

Individual variation in the response to drug therapy has been mainly attributed to the genetic polymorphism of cytochrome P 450 isoenzymes. We examined 40 patients with CHD, who received clopidogrel and 146 healthy volunteers. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 carriage was determined by a polymerase chain reaction. 20 clopidogrel-treated patients had the CYP2C19 *1/*1 genotype (50%), 12 – CYP2C19 *1/*2 (30,0%), 5 – CYP2C19 *1/*17 (12,5%), and 3 – CYP2C19 *17/*17 (7,5%). Among the healthy volunteers, 111–CYP2C19 *1/*1 (76,1%), 31 – CYP2C19 *1/*2 (21,2%), and 4 – CYP2C19*2/*2 (2,7%). The frequencies of CYP2C19*2 were 15,0% and 13,3% in patients with CHD and in healthy volunteers respectively ($p=0,323$). The results of the present study show the impact of individual response variability to clopidogrel on clinical outcomes and may be helpful in developing current and future directions for its management.

Key words: CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, clopidogrel, pharmacogenetics.

Генетические предикторы лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотиков

И.Е. Грознова¹, Д.А. Сычев², Н.Г. Бердникова¹, А.О. Чикало¹

¹ – ФГБУН «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения России, Москва

² – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: д.м.н., профессор Сычев Дмитрий Алексеевич, Dmirty.Alex.Sychev@gmail.com

В современной клинической практике наблюдается существенный рост использования антибактериальных препаратов для лечения больных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Бета-лактамы антибиотиков являются одними из наиболее клинически значимых антибактериальных препаратов, используемых в медицине. Несмотря на высокую эффективность в лечении многих инфекционно-воспалительных заболеваний, сфера применения бета-лактамов антибиотиков значительно ограничивается побочными реакциями, возникающими на фоне лечения с использованием этих препаратов. Наиболее частыми из них в клинической практике являются аллергические реакции. Бета-лактамы антибиотиков относятся к лекарственным препаратам, на которые чаще всего развиваются IgE- опосредованные аллергические реакции. В настоящее время для прогнозирования подобного рода побочных реакций проводятся многочисленные исследования по поиску генов-кандидатов, вовлеченных в развитие аллергических реакций на бета-лактамы антибиотиков. В настоящей статье рассматриваются частота и структура побочных реакций аллергического генеза на бета-лактамы антибиотиков, патогенез аллергической реакции, а также стратегии поиска потенциальных генетических предикторов.

Ключевые слова: бета-лактамы антибиотиков, побочные реакции, генетические предикторы.

С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности, бета-лактамы антибиотиков составляют основу современной противомикробной терапии, занимая основное место при лечении больных с различными бактериальными инфекциями [7]. Однако бета-лактамы антибиотиков могут принести не только пользу, но и вред, т.к. в ряде случаев наблюдаются побочные реакции, возникающие на фоне применения данных препаратов [8]. Наиболее частыми из них в клинической практике являются аллергические реакции. Аллергические реакции чаще отмечаются при применении пенициллинов (5–10%), реже – цефалоспоринов (2%), карбапенемов и монобактамов (менее 1%).

Так, по результатам недавно проведенных клинических исследований цефалоспоринов III фазы, частота развития аллергических реакций, в том числе реакций гиперчувствительности немедленного типа, составила более 3% [17, 19]. К числу нечастых, но серьезных побочных реакций, возникающих при применении цефалоспоринов, относятся аллергические реакции, варьирующие по степени тяжести от обширных кожных высыпаний до угрожающих жизни явлений, таких как бронхоспазм и анафилактический шок [19].

В целом, клинические проявления аллергических реакций на антибиотики чрезвычайно разнообразны по симптоматике, тяжести течения и тропности к различным

органам и системам, что зависит от вида антибиотика, заболевания, по поводу которого он назначается, и иммунологического состояния больного [12].

Наиболее частыми аллергическими реакциями на бета-лактамы являются кожные проявления — макулопапулезная сыпь, крапивница и кожный зуд. Эти реакции развиваются, как правило, через несколько дней или недель после начала приема препарата, в течение которых происходит сенсibilизация организма. В случаях повторного контакта с лекарством характерно более быстрое возникновение аллергической реакции, иногда в течение нескольких часов или даже минут [18].

Наши исследования направлены на поиск генетических предикторов развития реакций гиперчувствительности, вызванных применением бета-лактамов антибиотиков.

В качестве потенциальных мишеней мы рассматриваем полиморфизмы (ввиду относительной лёгкости их обнаружения) генов, отвечающих за функционирование элементов иммунной системы, которые и формируют аллергическую реакцию. Генетическим исследованиям во многом способствует детальное описание патогенеза аллергических реакций. Зная молекулярные механизмы формирования данных реакций, можно наметить гены, белковые продукты которых имеют в этом наибольшее значение. Такие гены будут являться «кандидатами» на роль генов подверженности к их развитию.

Механизм развития и виды аллергических реакций

Аллергия на антибиотики является одним из видов лекарственной аллергии. Главным патогенетическим механизмом лекарственной аллергии является повышенная иммунологическая реактивность

(гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов системы иммунитета: антител определенных классов (нередко IgE), сенсibilизированных Т-лимфоцитов, интерлейкинов и других медиаторов, выделяемых лейкоцитами.

Аллергии на лекарства всегда предшествует период сенсibilизации, когда происходит первичный контакт иммунной системы организма и лекарства. Этот период характеризуется развитием обычного иммунного ответа, в процессе которого формируются антитела различных классов и/или сенсibilизированные Т-клетки, определяющие в последующем специфичность аллергической реакции [4]. Аллергическая реакция на лекарства, как и на другие аллергены, всегда является вторичной иммунной реакцией и развивается уже в сенсibilизированном организме на повторный (третичный и т.д.) контакт с соответствующим препаратом. Степень сенсibilизации при новых контактах увеличивается в связи с нарастанием уровня антител и (или) клеточной сенсibilизации. Возникшая сенсibilизация к лекарству-аллергену разрешается при участии антител: повышенными реакциями немедленного или иммунных Т-лимфоцитов — реакциями замедленного типов [2, 3].

Кумбсом и Джеллом (Coombs, Gell) выделены четыре типа реакций гиперчувствительности: I — IgE-опосредованные (анафилактические), II — цитотоксические, III — иммунокомплексные, IV — клеточно-опосредованные, или замедленные. Реакции первых трех типов опосредуются антителами; реакции четвертого — преимущественно Т-клетками и макрофагами [5].

Гиперчувствительность немедленного типа развивается следующим образом: аллергены проникают через слизистые оболочки в организм и поглощаются антигенпрезентирующими клетками (В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), которые

осуществляют их переваривание (процессинг). В результате переваривания под влиянием лизосомальных ферментов из аллергенов образуется определенное количество пептидов, которые загружаются в пептидсвязывающие бороздки молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), транспортируются на поверхность антигенпрезентирующих клеток и презентуются для распознавания Т-лимфоцитам-хелперам. Аллергенные пептиды распознаются Т-хелперами типа 2, которые в момент распознавания активируются и продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3 и другие цитокины. Под влиянием ИЛ-4 и при условии наличия костимуляционного сигнала в виде контакта двух молекул CD40 и CD40L В-лимфоцит превращается в плазматическую клетку, которая продуцирует преимущественно IgE; под влиянием ИЛ-4, ИЛ-3 усиливается пролиферация базофилов обоих типов и увеличивается на их поверхности количество рецепторов к Fc-фрагменту IgE [8]. Антитела IgE связываются с Fc-рецепторами тучных клеток, тем самым сенсibilизируя их. При повторной встрече аллергена с сенсibilизированной тучной клеткой он перекрестно связывается с фиксированными на ее поверхности IgE, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . В результате клетка выделяет ранее синтезированные медиаторы, такие как гистамин и протеазы, а также новосинтезированные медиаторы липидной природы — лейкотриены и простагландины [5].

Выделение биологически активных веществ при дегрануляции приводит к активации тромбоцитов с выделением серотонина; активации гемостаза; выделению гистамина и повышению проницаемости сосудов; усилению сокращения гладкой (неисчерченной) мышечной ткани под влиянием лейкотриенов и простагландинов и др. Все это обеспечивает развитие острой фазы реакции

и ее клинических симптомов, которыми являются чихание, бронхоспазм, зуд и слезотечение. Из эозинофилов выделяются медиаторы, к которым относятся главный основной белок эозинофилов, катионные белки, пероксидаза, нейротоксин, тромбоцитарно-активирующий фактор, лейкотриены и др. Под влиянием этих медиаторов развиваются симптомы поздней фазы, которые характеризуются развитием клеточного воспаления, разрушением эпителия, гиперсекрецией слизи, сокращением бронхов [1, 9].

Гиперчувствительность II типа, называемая также антителозависимой цитотоксической, возникает, когда антитела, обычно класса IgG, связываются на поверхности клеток с ауто- или чужеродным антигеном, вызывая в результате фагоцитоз, активацию киллерных клеток или комплемент-опосредованный лизис.

Гиперчувствительность III типа развивается при образовании большого количества иммунных комплексов или при нарушении их элиминации ретикулоэндотелиальной системой; обе эти причины вызывают реакции наподобие сывороточной болезни.

Гиперчувствительность IV, или замедленного типа наиболее резко проявляется в тех случаях, когда макрофаги поглощают чужеродный материал, но не способны его элиминировать. При этом происходит стимуляция синтеза Т-клетками цитокинов, вызывающих различные воспалительные реакции [5].

Гены-кандидаты, вовлеченные в развитие аллергических реакций

Возникновение лекарственной аллергии — многофакторный процесс, зависящий от генной предрасположенности, реализуемой на уровне HLA-генов (отвечают за формирование антигенпредставляющей системы) и рецепторов клеток системы иммунитета.

Таблица 1

Цитокины, участвующие в патогенезе аллергических реакций [8]

Цитокины	Рецептор	Источник	Цель	Основная функция	Ассоциация с болезнью
IL-4	IL4R α и IL2R γ или IL4R α и IL13R	T-клетки, тучная клетка	T-клетки, В-клетки, макрофаги, моноциты	Пролиферация и дифференцирование TH-2 клеток. Усиливает выработку IgG и IgE; ингибирует клеточный иммунитет и развитие TH 17 клеток	↓ = восприимчивость к внеклеточным патогенным микроорганизмам и уменьшение реакции на аллергены ↑ = аллергическая астма
IL-5	IL5R α и $\beta\gamma$	T-хелперы 2	Эозинофилы, В-клетки	Пролиферация и активация; отличительная особенность эффекторных TH-2 клеток	↓ = дефицит эозинофилов и В-1 клеток. ↑ = аллергическая астма
IL-10	IL10R1 и IL10R2	Дифференцированные T-хелперные клетки, В-клетки, дендритные клетки и другие	Макрофаги, T-клетки, дендритные клетки, В-клетки	Подавление иммунитета; снижает представление антигена и экспрессию MHC II дендритными клетками, уменьшает количество патогенных TH-1, TH-2, и ответы TH-17	↓ иммунная патология вследствие неконтролируемого воспалительного процесса. ↑ = ингибирует стерильный иммунитет к некоторым патогенам
IL-13	IL13R и IL4R α	T-клетки	В-клетки, макрофаги и другие	Активация бокаловидных клеток в легких и кишечнике; способствует производству IgE, регулирование клеточного иммунитета	↓ = нарушение TH-2 ответа на внеклеточные патогенные микроорганизмы и аллергены. ↑ = обостряет заболевания дыхательных путей
IL-31	IL31R α и OSM-R β	Активированные T-клетки	Миелоидные предшественники, клетки эпителия лёгких, кератиноциты	Провоспаление	↑ = атопический дерматит; аллергическая астма
IL-33	ST2 и IL1R-ACp	Макрофаги, дендритные клетки	Тучные клетки, TH-2 клетки	способствует производству цитокинов TH-2 клетками	↑ = атопический дерматит, аллергическая астма

Примечание: IL – интерлейкин, R – рецептор, $\beta\gamma$ (beta chain) – бета-цепь (и, соответственно, альфа-цепь или гамма-цепь), ACp - (accessory protein) вспомогательный белок, TH – T хелперные клетки, ↑ - усиленная экспрессия, ↓ - ослабленная экспрессия.

Гены, ответственные за развитие атопии и аллергических реакций, локализируются в 5-й и 11-й хромосомах. Они определяют синтез цитокинов, участвующих в аллергических реакциях. В первую очередь, нас интересуют полиморфизмы данных генов (функции которых уже известны и отражены в NCBI), в том числе полиморфизмы генов интерлейкинов, которые обеспечивают взаимодействие между элементами иммунной системы (главным образом, между T-клетками и В-клетками). Причём важны не только гены, кодирующие эти молеку-

лы, но и гены, кодирующие рецепторы для их распознавания и сигнализации (наиболее интересные для дальнейшего изучения интерлейкины приведены в табл. 1) [8]. Также полиморфизмы генов, которые отвечают за выработку, стимуляцию выработки и узнавания IgE (гены, кодирующие Fcε-рецепторы).

Генетические факторы, влияющие на IgE-опосредованные механизмы, были изучены, в основном, при применении бета-лактамов антибиотиков [13]. Например, полиморфизмы гена, кодирующего α -цепь

рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), могут существенно влиять на риск развития аллергических реакций по типу гиперчувствительности немедленного типа на бета-лактамы антибиотиков. Некоторые исследователи связывают полиморфизм генов IL-4 и IL-4R с развитием атопии и аллергических заболеваний [20]. Рецептор к интерлейкину-4 (IL-4R) имеет решающее значение для связывания и сигнализации интерлейкина-4 (IL-4), который вызывает пролиферацию В-клеток и способствует производству IgE [22]. Кроме того, IL-4 является активатором экспрессии высокоаффинного рецептора к IgE на В-клетках. Ещё одной функцией IL-4 является индукция производства молекул адгезии эндотелиальными клетками, что приводит к селективной аккумуляции эозинофилов в очаге воспаления [21]. IL-4 выступает

также как фактор роста Т-лимфоцитов и тучных клеток и является ключевым сигналом дифференцировки Т-клеток в CD4+ хелперы типа 2 [6]. IL-4R α locus кодирует альфа-цепь рецептора IL-4 и одновременно является функциональным геном-кандидатом, ответственным за развитие атопии и аллергических заболеваний [11].

Согласно результатам исследований, проведённых Ким и др. (Kim et al.), в качестве генетических факторов, отвечающих за развитие аллергической реакции немедленного типа на бета-лактамы антибиотиков, могут являться полиморфизмы генов CD40 и CD40L [16].

Ген CD40 кодирует белок, который участвует в формировании иммунного ответа и воспалительного процесса, отвечает за развитие иммунологической памяти В-клеток и зависимое от Т-клеток переключение

Таблица 2

Возможные генетические предикторы аллергических реакций при применении бета-лактамов антибиотиков [8]

Ген (полиморфизм)	Функция (что кодирует)	Популяция пациентов (зависит от того где проходили исследования)	Частота встречаемости аллеля в популяции MAF (NCBI)	Результат исследования	Кто проводил исследования (ссылка)
CD40 (rs1883832)	Костимуляция выработки антител В-клетками	корейцы (азиаты)	0,25	Авторы отмечают наличие взаимосвязи между одновременным носительством этих двух полиморфизмов и развитием кожных аллергических реакций вызванных приёмом антибиотиков	16
CD40L (rs3092952)	Лиганд для CD40	корейцы (азиаты)	0,29		16
IL-4R α (rs1801275)	Кодирует альфа-цепь рецептора IL-4	китайцы (азиаты)	0,34	Авторы полагают, что данный аллель может быть ассоциирован с пенициллиновой аллергией	15
IL-4R α (rs1805010)	Кодирует альфа-цепь рецептора IL-4	китайцы (азиаты) французы (европейцы)	0,46	Данный аллель ассоциирован с крапивницей. Данный полиморфизм оказывает влияние на развитие атопии у женщин.	14
IL-4 промотор (rs2243250)	Промоторная область IL-4, регуляция экспрессии	Американцы европейского происхождения	0,49	Ассоциирован с астмой	10

Примечание: MAF (minor allele frequency) - частота встречаемости рецессивного аллеля.

классов иммуноглобулинов. Белок, кодируемый геном CD40L, экспрессируется на поверхности Т-клеток, он регулирует функцию В-клеток, связывая CD40 на их поверхности [9, 16]. Также CD40 и CD40L опосредованно индуцируют выработку интерлейкина-12 дендритными клетками, что, в свою очередь, приводит к усилению способности представлять антиген [9].

Однако, как показывают результаты поисковых исследований, роль отдельно взятого полиморфизма очень мала. Часто исследователи не находят статистически значимых различий при исследовании одного полиморфизма. Это не удивительно, т.к. в развитии аллергических реакций участвует огромное количество генов, и замена всего лишь одного нуклеотида в одном гене не может являться причиной серьезных нарушений в работе иммунной системы человека. Так, Обер и др. показали, что изучение гаплотипов в нескольких локусах IL-4Rα гена может быть более информативным, чем отдельное исследование единичных нуклеотидных полиморфизмов [11].

Более значимые результаты получены в исследованиях, где изучалось взаимодействие двух и более полиморфизмов одновременно [10, 16].

Следует также отметить, что в зависимости от расовой принадлежности пациента один и тот же полиморфизм может выступать как индуктор аллергической реакции, так и выполнять протективную функцию (то есть чаще встречаться в контрольной группе). От расовой принадлежности пациента также зависит и то, будет ли в принципе проявляться действие полиморфизма или нет [10].

Для своих исследований мы выбрали наиболее значимые, с нашей точки зрения, полиморфизмы генов, которые уже изучались в исследованиях по типу слу-

чай-контроль на европейских и азиатских популяциях пациентов, и для которых обнаружено статистически значимое превышение частоты встречаемости у пациентов с реакциями гиперчувствительности по сравнению с контролем. Т.е. в наших исследованиях для предсказания возможных реакций гиперчувствительности мы будем изучать полиморфизмы генов, для которых ранее была обнаружена и подтверждена слабая ассоциация с аллергическими реакциями при применении бета-лактамов антибиотиков.

Такая стратегия предполагает выделение 4-5 самых «успешных» полиморфизмов и использование их в качестве генетических предикторов развития аллергических реакций при применении бета-лактамов антибиотиков (табл. 2).

Список литературы

1. **Драник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология. М.: Астропринт. 1999. 603 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Лагора-младшего и др. Практика. 2000. 680 с.
3. **Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новикова В.И.** Аллергические реакции на лекарства. Витебск. 1998. 203 с.
4. **Новиков П.Д.** Механизмы аллергии на лекарства-гаптены / П.Д., Д.К. Новиков // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2000. №4. С. 48-64.
5. **Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.** Иммунология. М.: Мир. 2000. 592 с.
6. **Симакина А.Р.** Исследование ассоциации полиморфизма гена α-цепи рецептора к интерлейкину-4 (IL4RA) с атопией и бронхиальной гиперреактивностью при бронхиальной астме. Материалы Всероссийской 66-й итоговой студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова (Томск, 23–25 апре-

- ля 2007 г.) / под ред. В. В. Новицкого, Л. М. Огородовой. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет. 2007. 359 с.
7. **Хабриев Р.У.** Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. М: Медицина. 2004. 944 с.
8. **Чикало А.О., Сычев Д.А., Бердникова Н.Г., Кулес В.Г.** Поиск генетических предикторов реакций гиперчувствительности, вызванных применением бета-лактамов антибиотиков // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.М. Мечникова. 2012. Т.4. №4. С. 93-97.
9. **Ярилин А.А.** Основы иммунологии. М.: Медицина. 1999. 608 с.
10. **Baye T.M.** Differences in candidate gene association between European ancestry and African American asthmatic children / T.M. Baye [et al.] // PLoS One. 2011. Feb. 28; 6 (2). e16522.
11. **Bottini N., Borganiani P., Otsu A., Saccucci P., Stefanini L., Greco E., Fontana L., Hopkin J.M., Mao X.Q., Shirakawa T.** IL-4 receptor alpha chain genetic polymorphism and total IgE levels in the English population: two-locus haplotypes are more informative than individual SNPs. Clin Genet. 2002 Apr; 61(4): 288-92.
12. **Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., Lloyd J.F., Burke J.P.** Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality // JAMA. 1997. 277. P. 301-306.
13. **Guéant J.L., Guéant-Rodriguez R.M., Gastin I.A., Cornejo-García J.A., Viola M., Barbaud A., Mertes P.M., Blanca M., Romano A.** Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity. Curr Pharm Des. 2008; 14(27): 2770-7.

14. **Guglielmi L.** IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate beta-lactam allergy in atopic women / L. Guglielmi [et al.] // Allergy. 2006. Aug; 61 (8). P. 921-927.
15. **Huang C.Z.** Polymorphisms and haplotype analysis of IL-4Ralpha Q576R and 175V in patients with penicillin allergy / C.Z. Huang, J. Yang, H.L. Qiao, L.J. Jia / Eur J Clin Pharmacol. 2009. Sep. 65 (9). P. 895-902.
16. **Kim S.H.** Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Allelic variants of CD40 and CD40L genes interact to promote antibiotic-induced cutaneous allergic reactions / S.H. Kim [et al.] // Clin Exp Allergy. 2009. Dec. 39 (12). P. 1852-1856.
17. **Miller B., Hershberger E., Benziger D., Trinh M., Friedland I.** Pharmacokinetics and safety of intravenous ceftolozane-tazobactam in healthy adult subjects following single and multiple ascending doses. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun; 56(6): 3086-91.
18. **Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., Park B.K.** Adverse drug reactions // BMJ. 1998. 316. P. 1295-1298.
19. **Poon H., Chang M.H., Fung H.B.** Ceftaroline fosamil: a cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Ther. 2012 Apr; 34(4): 743-65.
20. **Qiao H.L., Yang J., Zhang Y.W.** Allergy. 2005 Aug; 60(8): 1053-9.
21. **Rosenwasser L.J.** Interleukin-4 and the genetics of atopy. N Engl J Med. 1997 Dec 11; 337(24): 1766-7.
22. **Zhang W., Zhang X., Qiu D., Sandford A., Tan W.C.** IL-4 receptor genetic polymorphisms and asthma in Asian populations. Respir Med. 2007 Jan; 101(1): 186-90.

Genetic predictors of a medicinal allergy on beta-lactam antibiotics

I.E. Groznova, D.A. Sychev, N.G. Berdnikova, A.O. Chikalo

In current clinical practice, there has been significant growth in the use of antibacterial drugs for the treatment of patients with a variety of infections. Beta-lactam antibiotics are among the most clinically important antibiotics used in medicine. Despite its high efficacy in the treatment of many infections, the scope of the beta-lactam antibiotics significantly limited adverse reactions that occur during treatment with these drugs. The most common of them in clinical practice is an allergic reaction. Beta-lactam antibiotics are drugs that are most often develop IgE-mediated allergic reactions. Now for the prediction of such side effects, numerous studies to find candidate genes involved in the development of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. This article looks at the frequency of adverse reactions and structure of allergic genesis to beta-lactam antibiotics, the pathogenesis of allergic reactions, as well as strategies to find potential genetic predictors.

Key words: beta-lactam antibiotics, adverse drug reactions, genetic predictors.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Журнал «Биомедицина» публикует статьи обзорного, экспериментального и учебно-методического плана, не публиковавшиеся ранее в других изданиях. В приоритетном порядке печатаются статьи, посвященные биологическому, математическому и комплексному моделированию. Принимаются рукописи, касающиеся доклинических и клинических испытаний лекарственных препаратов; выполненных на классических и альтернативных биологических объектах. Особое внимание уделяется вопросам генетической, микробиологической, экологической стандартизации лабораторных животных в соответствии с рекомендациями GLP и российскими нормативами. Публикуются работы по внедрению в лабораторную практику новых видов, представляющих ценность для биомедицинских исследований в качестве тест-систем, биологических объектов, моделирующих патологические состояния человека, продуцентов вакцин и сывороток клеточных культур, органов и тканей для ксенотрансплантации. Рассматриваются проблемы обеспечения репрезентативности, воспроизводимости и экстраполяции на человека данных, полученных в биомедицинских экспериментах на животных. Значительное место отводится статьям по разработке и внедрению новых биомедицинских технологий.

РУБРИКАЦИЯ ЖУРНАЛА

1. Новые биомедицинские технологии
2. Работоспособность и выносливость в спортивной биомедицине
3. Новые регуляторные пептиды
4. Спортивное питание
5. Релевантное и альтернативное биомоделирование
6. Лабораторные животные
7. Методы биомедицинских исследований
8. Генетика
9. Доклинические исследования
10. Клинические исследования
11. Краткие сообщения
12. Практикум
13. Нормативные документы

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ

Статью следует представлять в двух экземплярах с электронной версией текста, набранном в программе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, кегль 12 на одной стороне листа с интервалом 1 между строками и полями 2,5 см со всех сторон. Латинские названия видов должны быть выделены курсивом.

На первой странице следует указать: 1) предполагаемую рубрику журнала, 2) название статьи, 3) инициалы и фамилии авторов, контактная информация, 4) учреждения, в которых была проведена работа, город или населенный пункт. На той же странице печатается реферат (не более 250 слов) и ключевые слова (не более 6 слов).

Таблицы и рисунки расставляются авторами по тексту. Рисунки в электронной форме прилагаются отдельными файлами.

В конце статьи приводится список цитированной литературы и ставятся собственноручные подписи всех авторов рукописи.

В конце статьи приводятся наименование статьи, фамилии авторов, реферат и ключевые слова на английском языке.

К рукописи прилагают сопроводительное письмо от учреждения, направившего работу и на отдельном листе – фамилию, имя, отчество автора, осуществ ляющего связь с редакцией, его почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.

КОРРЕКТУРА

Рукописи, не отвечающие перечисленным правилам, не рассматриваются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право принимать решение о публикации рукописи, производить редакционные изменения и сокращения, стилистическую правку, а также переносить статью в другую рубрику или номер журнала. Все рукописи направляются на внешнее рецензирование. За публикацию статей плата не взимается и гонорар не выплачивается.

После опубликования статьи авторам высылается бесплатно 1 экземпляр журнала.

РУКОПИСИ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

143332 Московская обл., Красногорский р-н, п/о Отрадное, пос. Светлые Горы, НЦБМТ РАМН, редакция журнала «Биомедицина».

Электронный адрес НЦБМТ РАМН: matveyenkoel@mail.ru или scbmt@yandex.ru

Телефон редакции: 8-(495)-561-52-64.

Подробные требования к оформлению статей и электронную версию журнала можно посмотреть на сайте www.scbmt.ru.