

Форма «Т». Титульный лист заявки в Российский научный фонд
Конкурс 2023 года «Проведение фундаментальных научных исследований и
поисковых научных исследований отдельными научными группами»

Название проекта Персонализированная фармакотерапия пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основе использования молекулярных биомаркеров ADME-процессов		Номер проекта 23-15-00310 	
		Код типа проекта: ОНГ(2023)	
		Отрасль знания: 05	
		Основной код классификатора: 05-504 Дополнительные коды классификатора: 05-205	
		Код ГРНТИ 76.00.00	
Фамилия, имя, отчество (при наличии) руководителя проекта: Лоран Олег Борисович		Контактные телефон и e-mail руководителя проекта: +79037224990, olegloran@gmail.com	
Полное и сокращенное наименование организации, через которую должно осуществляться финансирование проекта: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России			
Объем финансирования проекта в 2023 г.: 7000 тыс. руб.		Год начала проекта: 2023	Год окончания проекта: 2025
Фамилии, имена, отчества (при наличии) основных исполнителей (полностью)	Краснов Александр Владимирович Шатохин Максим Николаевич <i>(руководитель проекта в данной графе не указывается)</i>		
Гарантирую, что при подготовке заявки не были нарушены авторские и иные права третьих лиц и/или имеется согласие правообладателей на представление в Фонд материалов и их использование Фондом для проведения экспертизы и для обнародования (в виде аннотаций заявок).			
Подпись руководителя проекта _____ /О.Б. Лоран/ Подпись руководителя организации* * Либо уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа. В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. – руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки <u>прилагается копия распорядительного документа или доверенности</u>, заверенная печатью организации. Непредставление копии распорядительного документа или доверенности в случае подписания формы уполномоченным представителем организации, а также отсутствие расшифровки подписи, является основанием недопуска заявки к конкурсу. _____ / _____ / Печать (при наличии) организации		Дата регистрации заявки 14.11.2022 г.	

Форма 1. Сведения о проекте

1.1. Название проекта

на русском языке

Персонализированная фармакотерапия пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основе использования молекулярных биомаркеров ADME-процессов

на английском языке

Personalized pharmacotherapy of patients with benign prostatic hyperplasia based on molecular biomarkers of ADME processes

1.2. Приоритетное направление развития науки, технологий и техники в Российской Федерации, критическая технология

Указывается согласно перечню (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года №899) в случае, если тематика проекта может быть отнесена к одному из приоритетных направлений, а также может внести вклад в развитие критических технологий Российской Федерации.

4. Науки о жизни.

5. Геномные, протеомные и постгеномные технологии.

Направление из Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (утверждена Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации») (при возможности отнесения)

НЗ Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)

1.3. Ключевые слова (приводится не более 15 терминов)

на русском языке

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, СНМП, фармакогенетика, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1

на английском языке

benign prostatic hyperplasia, LUTS, pharmacogenetics, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1

1.4. Аннотация проекта (объемом не более 2 стр.; в том числе кратко – актуальность решения указанной выше научной проблемы и научная новизна)

Данная информация может быть опубликована на сайте Фонда в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

на русском языке

Доброкачественная гиперплазия предстательной, железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием у мужчин среднего и пожилого возраста, которое во многих случаях негативно влияет на физическую и социальную активность больных, приводит к существенному снижению качества жизни. Лечение пациентов с жалобами на симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) при ДГПЖ требует длительного лечения и контроля. Общепринятым для подобных пациентов остается фармакотерапия с помощью α 1-адреноблокаторов, а при сохранении определенных симптомов с помощью комбинации α 1-адреноблокаторов с препаратами других групп. Вместе с тем, с одной стороны, нерешенной остается проблема неэффективности или вариабельности эффекта подобной фармакотерапии у некоторой части пациентов, с другой стороны, сохраняются вопросы по безопасности, что сильно отражается на комплаентности проводимого лечения.

В исследовании будет изучен комплекс биомаркеров, связанных с профилем эффективности, безопасности и фармакокинетикой группы препаратов, используемых для фармакотерапии пациентов с СНМП, ассоциированных с ДГПЖ. Актуальность исследования персонализированных подходов для назначения фармакотерапии у пациентов с СНМП/ДГПЖ обусловлена широкой распространенностью нозологии, значительной частотой различных неблагоприятных побочных реакций на фоне фармакотерапии, повышением эффективности и безопасности последней. В исследовании будут изучены ассоциации между полиморфизмами генов изофермента цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4/5), лекарственных транспортеров (ABCB1, ABCG2). Состояние пациентов и ответ на проводимую фармакотерапию в динамике будет оценено при помощи клинических и инструментальных методов (оценка по IPSS и QoL, урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ПЖ), определение объема остаточной мочи и др.) на 1, 14, 28, 56-е сутки лечения. При помощи терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) будут получены данные о концентрации в плазме крови препаратов α 1-адреноблокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы, антагонистов мускариновых рецепторов, агонистов β -3 адренорецепторов, ингибиторов

фосфодиэстеразы 5 типа, составляющих основу медикаментозного лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ. Каждому пациенту будет проведено генотипирование полиморфных вариантов изоферментов цитохрома P450. Генетическое тестирование будет подтверждаться определением плазменных уровней микро-РНК как маркеров экспрессии генов ферментов подсемейства CYP3A4/5 (miR-27b) и CYP2D6 (has-miR-370-3p). Помимо этого, планируется оценка активности изоферментов цитохрома P450 при помощи анализа специфических субстратов в пробах мочи (отношение 6-бета-гидрокортизол/кортизол для CYP3A4/5, 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин/пинолин для CYP2D6). Таким образом, исследование направлено на получение информации о влиянии генетически детерминированной активности изоферментов цитохромов P450 и лекарственных транспортеров на плазменную концентрацию, эффективность и безопасность препаратов, используемых для лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ. Активность ферментов будет верифицирована при помощи фенотипирования, ТЛМ, а также по оценке уровней экспрессии согласно плазменной концентрации специфичных микро-РНК.

По результатам проекта планируется разработка системы поддержки принятия решений для оптимизации выбора тактики фармакотерапии (монотерапия, комбинация) на основе фармакогенетических, транскриптомных и метаболомных биомаркеров. Практическим результатом выполнения проекта будет разработка мультиплексной панели для ПЦР на основе значимых полиморфизмов генов ферментов. Реализация проекта и полученные результаты позволят осуществить персонализацию выбора того или иного препарата для эффективной и безопасной фармакотерапии пациентов с СНМП при ДГПЖ, на основе клинических и биологических параметров пациента.

на английском языке

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease in middle-aged and elderly men, which in many cases negatively affects the physical and social activity of patients and leads to a significant reduction in the quality of life. Treatment of patients with complaints of lower urinary tract symptoms (LUTS) in BPH requires long-term treatment and monitoring. Pharmacotherapy with α 1-adrenoblockers and, if certain symptoms persist, with a combination of α 1-adrenoblockers and drugs from other groups remains generally accepted for such patients. At the same time, on the one hand, the problem of ineffectiveness or variability of the effect of such pharmacotherapy in some patients remains unresolved; on the other hand, there are still safety issues, which strongly affect the compliance of the ongoing treatment.

The study will examine a set of biomarkers associated with the efficacy, safety and pharmacokinetics profile of a group of drugs used for pharmacotherapy of patients with LUTS associated with BPH. The relevance of the study of personalized approaches to prescribing pharmacotherapy in patients with LUTS/BPH is due to the wide prevalence of nosology, the significant frequency of various adverse reactions against the background of pharmacotherapy, increasing the effectiveness and safety of the latter. The study will investigate associations between polymorphisms of cytochrome P450 isoenzyme genes (CYP2D6, CYP3A4/5), drug transporters (ABCB1, ABCG2). Patients' condition and response to pharmacotherapy in dynamics will be assessed by clinical and instrumental methods (IPSS and QoL assessment, uroflowmetry, transrectal ultrasound of the prostate, assessment of residual urine volume, etc.) on days 1, 14, 28, 56. Therapeutic drug monitoring (TDM) will be used to obtain data on plasma concentrations of α 1-adrenoblockers, 5 α -reductase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, beta3-adrenergic agonist, type 5 phosphodiesterase inhibitors, which form the basis of medical treatment in patients with LUTS/BPH. Each patient will be genotyped for polymorphic variants of cytochrome P450 isoenzymes. Genetic testing will be confirmed by determination of plasma levels of microRNA as markers of gene expression of the CYP3A4/5 (miR-27b) and CYP2D6 (has-miR-370-3p) subfamily enzymes. In addition, it is planned to evaluate the activity of cytochrome P450 isoenzymes by analyzing specific substrates in urine samples (6-beta-hydroxycortisol/cortisol ratio for CYP3A4/5, 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline/pinoline for CYP2D6). Thus, the study aims to provide information on the effect of genetically determined activity of cytochrome P450 isoenzymes and drug transporters on the plasma concentration, efficacy, and safety of drugs used to treat patients with LUTS/BPH. Enzyme activity will be verified by phenotyping, TDM, and assessment of expression levels according to the plasma concentration of specific microRNAs.

As a result of the project it is planned to develop a decision support system to optimize the choice of pharmacotherapy tactics (monotherapy, combination) based on pharmacogenetic, transcriptomic and metabolomic biomarkers. The practical result of the project will be the development of a multiplex panel for PCR based on significant enzyme gene polymorphisms. Implementation of the project and the results obtained will allow to personalize the choice of a particular drug for effective and safe pharmacotherapy of patients with LUTS/BPH, based on clinical and biological parameters of the patient.

1.5. Ожидаемые результаты и их значимость (указываются результаты, их научная и общественная значимость (соответствие предполагаемых результатов мировому уровню исследований, возможность практического использования ожидаемых результатов проекта в экономике и социальной сфере, в том числе для создания новой или усовершенствования производимой продукции (товаров, работ, услуг), создания новых или усовершенствования

применяемых технологий))

Данная информация может быть опубликована на сайте Фонда в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

на русском языке

В результате реализации проекта будут получены данные об ассоциации фармакогенетических, фармакокинетических и фармакотранскриптомных биомаркеров с эффективностью и безопасностью препаратов, используемых при терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ. Результаты настоящего проекта внесут существенный вклад в доказательную базу по персонализации фармакотерапии для больных с СНМП при ДГПЖ. Новые данные о взаимодействии генотипа пациента, фенотипа, уровней плазменных концентраций препаратов и специфичных микро-РНК будут полезны для проведения дальнейших исследований и разработки экспресс-тестов для подбора лекарственных средств на основе концентрации определенных биомаркеров в крови. Будет проведен корреляционный анализ с эффективностью (установление взаимосвязи с клинической эффективностью).

Итогом работы станет разработка модели прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов СНМП при ДГПЖ, позволяющей выбрать вариант лекарственной терапии тем или иным препаратом для монотерапии или комбинации на основе фармакогенетических, фармакокинетических и фармакотранскриптомных биомаркеров с разработкой системы поддержки принятия решений и дальнейшим ее патентованием.

Индивидуальный выбор препаратов и тактики их назначения у пациентов с СНМП при ДГПЖ может существенно сократить риск неэффективности, развития нежелательных побочных реакций (НПР) и как следствие - предотвратить некомплаентность больного, придерживаться необходимого курса лечения. Это существенно сократит расходы за счет повышения эффективности, снижения риска НПР и меньшего числа повторных обращений пациентов.

Новые данные внесут значительный вклад в изучение проблем безопасности и эффективности применения лекарственных препаратов (ЛП), используемых для терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ.

на английском языке

As a result of the project data on the association of pharmacogenetic, pharmacokinetic and pharmacotranscriptomic biomarkers with the efficacy and safety of drugs used in the therapy of patients with LUTS/BPH will be obtained. The results of this project will make a significant contribution to the evidence base for personalization of pharmacotherapy for patients with SMI in BPH. New data on the interaction of patient genotype, phenotype, levels of plasma drug concentrations and specific microRNAs will be useful for further research and development of rapid drug selection tests based on the concentration of certain biomarkers in the blood. A correlation analysis with efficacy (establishing a relationship with clinical efficacy) will be performed.

The work will result in the development of a model for prognosticating the efficacy and safety of pharmacotherapy in patients with BPH, allowing the choice of drug therapy by a particular drug for monotherapy or combination based on pharmacogenetic, pharmacokinetic and pharmacotranscriptomic biomarkers with the development of a decision support system and its further patenting.

Individual choice of drugs and tactics of their prescription in patients with SNMP in BPH can significantly reduce the risk of ineffectiveness, development of adverse reactions (ADR) and as a result - prevent noncompliance of the patient, adherence to the necessary course of treatment. This will significantly reduce costs through increased efficacy, reduced risk of ADRs, and fewer patient readmissions.

The new data will make a significant contribution to the study of the safety and effectiveness of medications used for the therapy of patients with LUTS/BPH.

1.6. В состав научного коллектива будут входить (указывается планируемое количество исполнителей (с учетом руководителя проекта) в течение всего срока реализации проекта):

Несоответствие состава научного коллектива (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 12 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

7 исполнителей проекта (включая руководителя),

В соответствии с требованиями пункта 12 конкурсной документации от 4 до 10 человек вне зависимости от того, в трудовых или гражданско-правовых отношениях исполнители состоят с организацией.

в том числе:

- 4** исполнителей в возрасте до 39 лет включительно;
- 1** аспирантов (адъюнктов) очной формы обучения;
- 0** студентов очной формы обучения.

1.7. Планируемый состав научного коллектива с указанием фамилий, имен, отчеств (при наличии) членов коллектива, их возраста на момент подачи заявки, ученых степеней, должностей и основных мест работы, формы отношений с

организацией (трудовой договор, гражданско-правовой договор) в период реализации проекта

Лоран Олег Борисович - академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (основное место работы, трудовой договор), 79 лет
Шатохин Максим Николаевич - д.м.н., профессор, кафедра эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (основное место работы, трудовой договор), 44 года
Краснов Александр Владимирович - к.м.н., старший научный сотрудник, Негосударственное частное учреждение здравоохранения "Научный клинический центр открытого акционерного общества "Российские железные дороги" (гражданско-правовой договор), 41 год
Абдуллаев Шохрух Пардабойвич - аспирант кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (гражданско-правовой договор), 27 лет
Кулясов Константин Сергеевич - ординатор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (гражданско-правовой договор), 25 лет
Шевченко Роман Владимирович - к.м.н., старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (основное место работы, трудовой договор), 35 лет
Созаева Жаннет Алимовна - младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (основное место работы, трудовой договор), 29 лет

Соответствие профессионального уровня членов научного коллектива задачам проекта

Лоран Олег Борисович - академик РАН, д.м.н., профессор, обладает компетенциями в области клинической работы с пациентами урологического профиля
Шатохин Максим Николаевич - д.м.н., профессор, обладает компетенциями в области клинической работы с пациентами урологического профиля
Краснов Александр Владимирович - к.м.н., обладает компетенциями в области клинической работы с пациентами урологического профиля
Абдуллаев Шохрух Пардабойвич - врач, обладает компетенциями в области клинической работы с пациентами урологического профиля
Кулясов Константин Сергеевич - врач, обладает компетенциями в области клинической работы с пациентами урологического профиля
Шевченко Роман Владимирович - к.м.н., обладает компетенциями в проведении ВЭЖХ-МС/МС для фенотипирования и ТЛМ
Созаева Жаннет Алимовна - обладает компетенциями в проведении генотипирования ПЦР-РВ, анализе экспрессии микро-РНК

1.8. Планируемый объем финансирования проекта Фондом по годам (указывается в тыс. рублей):

Несоответствие планируемого объема финансирования проекта (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) требованиям пункта 10 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

2023 г. - 7000 тыс. рублей,

2024 г. - 7000 тыс. рублей,

2025 г. - 7000 тыс. рублей.

1.9. Научный коллектив по результатам выполнения проекта в ходе его реализации предполагает опубликовать в ведущих рецензируемых*** российских и зарубежных научных изданиях**** не менее**

** Приводятся данные за весь период выполнения проекта. Уменьшение количества публикаций (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы) по сравнению с порогом, установленным в пункте 16.2 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу.

*** Издания, индексируемые в библиографических зарубежных базах данных публикаций и/или Russian Science Citation Index (RSCI).

**** Фонд вправе устанавливать (изменять) перечень международных баз данных, в которых индексируются научные издания, и/или научных изданий, публикации в которых будут учитываться с повышающим коэффициентом.

В случаях принятия органами власти Российской Федерации или органами управления Фондом соответствующего решения Фонд вправе не менее чем за 8 месяцев до наступления отчетного периода в одностороннем порядке установить или изменить перечень международных баз данных, в которых индексируются научные издания, и/или научных изданий путем направления победителям конкурса соответствующего письменного уведомления.

8 публикаций,

из них

5 в изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (Scopus);

3 в изданиях, индексируемых в Russian Science Citation Index;

0 в изданиях, индексируемых в иных зарубежных библиографических базах данных.

Информация о научных изданиях, в которых предполагается опубликовать результаты проекта, в том числе следует указать в каких базах индексируются данные издания - «Сеть науки» (Web of Science Core Collection), «Скопус» (Scopus), RSCI, РИНЦ, иные базы, а также указать тип публикации - статья, обзор, монография, иной тип

Журнал Pharmacogenomics (WoS, Scopus)

Журнал Advances in Urology (Scopus)

Журнал Pharmacogenomics and Personalized Medicine (WoS, Scopus)

Журнал Урология (RSCI, Scopus)

Иные способы обнародования результатов выполнения проекта

участие в международных конференциях и конгрессах

1.10. Число публикаций членов научного коллектива, опубликованных в период с 1 января 2018 года до даты подачи заявки,

159, из них

73 – опубликованы в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или в Scopus,

86 – опубликованы в изданиях, индексируемых Russian Science Citation Index,

0 – опубликованы в изданиях, индексируемых в иных зарубежных библиографических базах данных.

1.11. Планируемое участие научного коллектива в международных коллаборациях (проектах) (при наличии)

Руководитель проекта подтверждает, что

- все члены научного коллектива (в том числе руководитель проекта) удовлетворяют пунктам 6, 7, 13 конкурсной документации;
- на весь период реализации проекта руководитель проекта будет состоять в трудовых отношениях с организацией, при этом трудовой договор с организацией не будет предусматривать возможность осуществления трудовой деятельности за пределами территории Российской Федерации;
- при обнародовании результатов любой научной работы, выполненной в рамках поддержанного Фондом проекта, руководитель проекта и научный коллектив будут указывать на получение финансовой поддержки от Фонда и организацию, а также согласны с опубликованием Фондом аннотации и ожидаемых результатов проекта, соответствующих отчетов о выполнении проекта, в том числе в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», с использованием Фондом в некоммерческих целях представляемых в Фонд материалов, в том числе, содержащих результаты выполнения проекта, с предоставлением указанных материалов органам власти Российской Федерации, институтам развития;
- помимо гранта Фонда проект не будет иметь других источников финансирования в течение всего периода практической реализации проекта с использованием гранта Фонда;
- проект не является аналогичным по содержанию проекту, одновременно поданному на конкурсы научных фондов и иных организаций;
- проект не содержит сведений, составляющих государственную тайну или относимых к охраняемой в соответствии с законодательством Российской Федерации иной информации ограниченного доступа;
- доля членов научного коллектива в возрасте до 39 лет включительно в общей численности членов научного коллектива будет составлять не менее 50 процентов в течение всего периода практической реализации проекта;
- в установленные сроки будут представляться в Фонд ежегодные отчеты о выполнении проекта и о целевом использовании средств гранта.

Подпись руководителя проекта _____/О.Б. Лоран/

Форма 2. Сведения о руководителе и основных исполнителях проекта

собираются автоматически (частично) на основе анкетных данных руководителя и основных исполнителей, подтвердивших свое участие. Список основных исполнителей формируется в "Форме Т"

Форма 2. Сведения о руководителе

2.1. Фамилия, имя, *отчество (при наличии)*

на русском языке

Лоран Олег Борисович

на английском языке фамилия и инициалы

Loran O.B.

WoS ResearcherID *(при наличии)*

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

Scopus AuthorID *(при наличии)*

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004893409>

ORCID *(при наличии)*

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу orcid.org.

<https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>

SPIN-код *(при наличии)*

SPIN-код указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных РИНЦ в результатах поиска нажать на фамилию автора.

7604-8138

РИНЦ AuthorID *(при наличии)*

РИНЦ AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных РИНЦ в результатах поиска нажать на фамилию автора.

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=370312

2.2. Дата рождения *(указывается цифрами – число, месяц, год)*

24.07.1943

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Доктор медицинских наук, 1990

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах *(при наличии)*, участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий *(при наличии)*, участие в оргкомитетах или программных комитетах известных международных конференций, иной опыт организации международных мероприятий

Член-корреспондент РАМН (2004). Член-корреспондент РАН (2014, в рамках присоединения РАМН и РАСХН к РАН);

Заслуженный деятель науки РФ (2004);

Академик РАН (2016);

Член Президиума Российского общества урологов и Правления Российского общества онкоурологов, действительный

член Европейской и Международной ассоциации урологов.

Член редколлегии журналов: "Урология", "Вестник урологии", "Анналы хирургии", "Онкоурология", "Медицинский вестник Юга России" и "Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского";

Награжден дипломами Американской ассоциации урологов и Американского урологического фонда «За отличное хирургическое мастерство и уникальную хирургическую технику» (1995),

Лауреат премии Правительства Москвы (2003);

Орден Дружбы (2010).

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

Руководитель проекта может на момент подачи заявки не являться работником организации, но, в случае победы в конкурсе, должен заключить с ней трудовой договор. В случае, если руководитель проекта не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

заведующий кафедрой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г Москва)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

урология, онкоурология, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мочекаменная болезнь

на английском языке

urology, oncurology, benign hyperplasia prostate, urolithiasis

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

05-205 05-220

2.9. Перечень публикаций руководителя проекта (с указанием при наличии базы данных, в которой индексируется издание, например, RSCI, Web of Science Core Collection, Scopus, и т.п.), опубликованных в период с 1 января 2018 года до даты подачи заявки, подтверждающий выполнение условия пункта 9 конкурсной документации

Для лиц, находившихся в указанный в настоящем пункте период в отпусках по беременности и родам, отпусках по уходу за ребенком, а также отпусках работникам, усыновившим ребенка, допускается наличие соответствующих публикаций также в период, предшествующий 1 января 2018 года, и равный продолжительности таких отпусков. Соответствующая информация указывается справочно в настоящем пункте.

Достаточно привести ссылки на публикации в количестве, равном установленному в конкурсной документации порогу. Несоответствие количества публикаций (в том числе отсутствие информации в соответствующих полях формы), приводимое в перечне и/или численно в строке ниже, требованиям пункта 9 конкурсной документации является основанием недопуска заявки к конкурсу в соответствии с подпунктом «г» пункта 20 конкурсной документации.

на английском языке

1 - М. В. Немцова, И. С. Данцев, Д. С. Михайленко, О. Б. Лоран. Генетические аспекты синдрома тестикулярной дисгенезии и составляющих его состояний. Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 3. – С. 92-106. – DOI 10.17650/1726-9776-2018-14-3-92-106 (Scopus, WoS)

2 - Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Погодина И.Е., Колбасов Д.Н. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. Онкоурология. 2018. Т. 14. № 2. С. 142-154 (Scopus, WoS)

3 - Dantsev I.S., Ivkin E.V., Godlevski D.N., Latyshev O.Y., Volodko E.A., Okulov A.B., Loran O.B., Tryakin A.A., Rudenko V.V., Chernykh V.B., Nemtsova M.V., Mikhaylenko D.S. GENES ASSOCIATED WITH TESTICULAR GERM CELL TUMORS AND TESTICULAR DYSGENESIS IN PATIENTS WITH TESTICULAR MICROLITHIASIS. ASIAN JOURNAL OF ANDROLOGY 2018;6(20):593-599 DOI: 10.4103/aja.aja_54_18 (Scopus)

4 - Zhivov A., Plekhanov A., Koshmelev A., Reva I., Loran O., Pushkar D. TRANSPERINEAL PRE-RECTAL APPROACH TO OPEN REPAIR OF VESICourethRAL ANASTOMOTIC STENOSIS: OUR INITIAL EXPERIENCE AND RESULTS. The Journal of Urology.

2018. Т. 199. № 4s. С. e1215 (Scopus)

5 - Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Погодина И.Е., Колбасов Д.Н. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АНТИТЕЛ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. Урология. 2018. № 6. С. 86-94 (Scopus)

6 - Лоран О.Б., Синякова Л.А., Незовибатько Я.И., Плесовский А.М. ЛЕЧЕНИЕ ПОСТЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. Урология. 2018. № 2. С. 9-13 (Scopus)

7 - Лоран О.Б., Серегин А.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОМНИК ОКАС ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ПРОСПЕКТИВНАЯ МНОГОЦЕНТРОВАЯ НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА). Урология. 2018. № 2. С. 68-74 (Scopus).

8 - Гончарук Д.А., Велиев Е.И., Лоран О.Б., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Шабунин И.В., Соколов Е.А. ПРИМЕНЕНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т. 27. № 5. С. 559-564 (Scopus).

9 - Велиев Е.И., Богданов А.Б., Катибов М.И., Лоран О.Б. АНАСТОМОТИЧЕСКАЯ УРЕТРОПЛАСТИКА БЕЗ ПЕРЕСЕЧЕНИЯ СПОНГИОЗНОГО ТЕЛА. Урология. 2019. № 4. С. 135-140 (Scopus).

10 - Гвоздев М.Ю., Лоран О.Б., Гумин Л.М., Дьяков В.В. ТРАНСПОЗИЦИЯ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА УРЕТРЫ В ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН. Урология. 2019. № 3. С. 24 (Scopus).

11 - Шабунин А.В., Серегин А.В., Серегин А.А., Дроздов П.А., Нестеренко И.В., Лоран О.Б. ОДНОМОМЕНТАЛЬНАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ БИЛАТЕРАЛЬНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК КАК ПОДГОТОВКА К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ. Урология. 2020. № 6. С. 19-22 (Scopus).

12 - Лоран О.Б., Мартов А.Г., Морозов А.Д., Ергаков Д.В., Андронов А.С. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО ПЕРВИЧНО МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ, УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ПОЧКИ. Урология. 2020. № 4. С. 95-99 (Scopus).

13 - Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Кузнецова Е.Б., Заборский И.Н., Мартынов М.И., Лоран О.Б., Ефремов Г.Д., Самойлова С.И., Алексеев Б.Я., Мусатова В.В., Буре И.В., Немцова М.В. МУТАЦИИ FGFR3, TERT, TP53 И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА FGFR3 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. Онкоурология. 2021. Т. 17. № 1. С. 89-100 (Scopus, WoS).

14 - Чехонацкий И.А., Лоран О.Б., Лукьянов И.В., Серегин А.В., Морозов А.Д. ИНТРАВЕЗИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОТРУЗИЯ КАК ПРЕДИКТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Урология. 2022. № 3. С. 58-62 (Scopus)..

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

Перечень содержит 12 публикаций в изданиях, индексируемых в Russian Science Citation Index.

Перечень содержит 14 публикаций в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection, Scopus.

Перечень содержит 0 публикаций в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>).

Перечень содержит 2 публикации в изданиях, индексируемых в иных зарубежных библиографических базах данных.

2.10. Основные научные результаты руководителя проекта за период с 1 января 2018 года (результаты должны подтверждаться сведениями из заявки, например - публикациями)

на русском языке

Основным направлением научно-практической деятельности О.Б.Лорана являются проблемы реконструктивно-пластической урологии, андрологии и урогинекологии. Им разработаны и внедрены в практику уникальные операции по восстановлению мочеиспускательного канала, лечению сложных и рецидивных форм недержания мочи, последствий повреждений мочеточников и мочевого пузыря у женщин; экспериментально обоснованы и применены в клинике операции по формированию искусственного мочевого пузыря из изолированных сегментов кишечника после цистэктомий по поводу рака мочевого пузыря, сморщенного мочевого пузыря и интерстициального цистита.

Одним из первых в стране профессор О.Б.Лоран начал выполнять радикальные простатэктомии, имплантировать отечественный искусственный сфинктер мочевого пузыря, в разработке которого принимал непосредственное участие. Под его руководством в урологической клинике разработаны оригинальные методы фаллопластики и тотальной уретропластики с использованием васкуляризированных кожных лоскутов, фаллопротезирования, восстановления проходимости семявыносящих путей при бесплодии у мужчин и пр.

За последние 5 лет под руководством Лорана О.Б.:

1. Разработаны оптимальные методы оперативной коррекции урологических осложнений лучевой терапии злокачественных новообразований органов таза.
2. Разработан персонализированный подход к оперативному лечению аденомы простаты с использованием элементов искусственного интеллекта.
3. Определены патогенетические факторы развития гемморагических циститов у женщин.
4. Разработан и внедрен в практику новый метод лечения стриктур уретры у мужчин.
5. Предложен способ лечения стенозов шейки мочевого пузыря различной этиологии с использованием буккальных лоскутов.
6. Доказаны на основании морфологических и экспериментальных исследований преимущества прямых уретерокишечных анастомозов перед антирефлюксными.
7. Экспериментально и клинически обоснованы органосохраняющие вмешательства на мочевыводящих путях у пациентов с местнораспространенным раком толстого кишечника.
8. На основе собственного клинического опыта доказаны преимущества роботических резекций почки в контексте меньшей морбидности и отдаленных функциональных и онкологических результатов.
9. Проведен ретроспективный анализ ранних и поздних осложнений радикальной цистэктомии с последующей их оперативной коррекцией.
10. С использованием искусственного интеллекта разработан алгоритм лечения пациентов, страдающих мочекаменной болезнью.
11. Выявлены статистически значимые коррелятивные связи между ДНК вирусов ЦМВ и ВЭБ в опухоли, уровнем их антител, стадией процесса и рецидивами опухоли.
12. На основе изучения молекулярно-генетических факторов у пациентов мужским бесплодием определены генотипы высокого риска развития у них тестикулярного рака.

на английском языке

The main direction of O.B. Loran's scientific and practical activity is the problems of reconstructive-plastic urology, andrology and urogynecology. He developed and put into practice unique surgeries to restore urethra, treat complicated and recurrent forms of urinary incontinence, consequences of ureteric and bladder injuries in women; he experimentally substantiated and applied in the clinic the formation of artificial bladder from isolated bowel segments after cystectomies for bladder cancer, shriveled bladder and interstitial cystitis.

He was one of the first in the country to perform radical prostatectomies and implant a native artificial bladder sphincter, in the development of which he directly participated. Under his supervision original methods of phalloplasty and total urethroplasty with the use of vascularized skin flaps, phalloprosthesis, restoration of seminal tract patency in male infertility, etc. were developed in the urological clinic.

Prof. O. B. Laurent is recognized authority in our country and abroad in the field of urogynecology and reconstructive plastic surgery; he has the greatest experience in the world practice of female urethra reconstruction, which is reflected in one of his

monographs. Professor O.B. Laurent has read a course of lectures on urogynecology problems at the universities of France and the USA. He has developed original and effective plastic surgeries, which he has presented many times at Russian and international urological congresses and has been highly evaluated by specialists. Prof. Oleg B. Laurent was awarded by the diplomas of the American Association of Urologists and the American Urological Foundation for his unique surgical technique. Two international symposiums on operative andrology were held under his supervision.

Over the past 5 years, under the leadership of Laurent O.B.:

1. Optimal methods of operative correction of urological complications of radiation therapy of malignant neoplasms of the pelvic organs have been developed.
2. A personalized approach to the surgical treatment of prostate adenoma using artificial intelligence elements has been developed.
3. Pathogenetic factors of the development of hemorrhagic cystitis in women have been identified.
4. A new method for the treatment of urethral strictures in men has been developed and put into practice.
5. A method for the treatment of bladder neck stenoses of various etiologies using buccal flaps has been proposed.
6. The advantages of direct uretero-intestinal anastomoses over antireflux ones have been proved on the basis of morphological and experimental studies.
7. Organ-preserving interventions on the urinary tract in patients with locally advanced colon cancer have been experimentally and clinically substantiated.
8. Based on their own clinical experience, the advantages of robotic kidney resections have been proven in the context of lower morbidity and long-term functional and oncological results.
9. A retrospective analysis of early and late complications of radical cystectomy with their subsequent surgical correction has been carried out.
10. An algorithm for the treatment of patients suffering from urolithiasis has been developed using artificial intelligence.
11. Statistically significant correlative relationships between the DNA of CMV and EBV viruses in the tumor, the level of their antibodies, the stage of the process and tumor relapses were revealed.
12. Based on the study of molecular genetic factors in patients with male infertility, genotypes of high risk of testicular cancer were determined.

2.11. Общее число публикаций в ведущих рецензируемых*** российских и зарубежных научных изданиях за период с 1 января 2018 года,**

***** Издания, индексируемые в библиографических зарубежных базах данных публикаций и/или Russian Science Citation Index (RSCI).

40, из них:

27 - опубликовано в изданиях, индексируемых Russian Science Citation Index;

14 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus,

Указание количества публикаций, опубликованных в перечисленных базах данных, не является обязательным.

в том числе 1 в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR;

2 - опубликовано в изданиях, индексируемых в иных зарубежных библиографических базах данных.

2.12. Дополнительный список из 5 наиболее значимых публикаций руководителя проекта (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях (в т.ч. публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Russian Science Citation Index, Web of Science Core Collection, Scopus). Приводится не более 5 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition или SJR))

Пункт не является обязательным к заполнению. Могут приводиться публикации, свидетельствующие о научной квалификации и достижениях руководителя проекта, за исключением публикаций, указанных в п. 2.9 настоящей формы.

на языке оригинала

2.13. Опыт выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), их местонахождение (страна), форма участия (руководитель или исполнитель), номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

на русском языке

на английском языке

В том числе проектов, финансируемых РФ (при наличии):

нет

2.14. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2023 году

Общее количество – 1, из них:

руководство – 1, участие в качестве исполнителя – 0,

а именно:

только существующая заявка

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.15. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на руководство данным проектом в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.16. Предполагаемая форма трудовых отношений¹ с организацией, через которую будет осуществляться финансирование:

Организация будет являться основным местом работы² (характер работы – не дистанционный): **да**;

Трудовой договор по совместительству³ (характер работы – не дистанционный): **нет**;

Трудовой договор о дистанционной работе⁴ (место осуществления трудовой деятельности расположено на территории Российской Федерации): **нет**.

¹ В соответствии с пунктом 8 конкурсной документации трудовой договор с руководителем проекта не может предусматривать возможность осуществления трудовой деятельности за пределами территории Российской Федерации.

В соответствии со статьями 91, 100 ТК РФ исчисление продолжительности рабочего времени должно осуществляться исходя из еженедельного графика работы (за исключением (ст. 104 ТК РФ) работников, занятых на круглосуточных непрерывных работах, а также на других видах работ, где по условиям производства (работы) не может быть соблюдена установленная ежедневная или еженедельная продолжительность рабочего времени).

Работа в режиме гибкого рабочего времени (ст. 102 ТК РФ) должна обеспечивать отработку работником суммарного количества рабочих часов в течение рабочего дня или недели.

Руководитель проекта может на момент подачи заявки не являться работником организации, но, в случае победы в конкурсе, должен заключить с ней трудовой договор. В случае, если руководитель проекта не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

² Указывается для случаев, когда руководитель проекта планирует, что во время реализации проекта организация будет являться его основным местом работы (в том числе и не по гранту РНФ). Данный пункт указывается для случаев внутреннего совместительства (ст. 60.1 ТК РФ) и совмещения должностей (ст. 60.2 ТК РФ).

³ Указывается для случаев, когда руководитель проекта планирует, что реализация проекта будет осуществляться им по внешнему совместительству, а организация не будет для него являться основным местом работы. РНФ обращает внимание, что расположение основного места работы в ином, удаленном от места расположения организации субъекте Российской Федерации, может повлечь за собой проверки фактического режима рабочего времени в период реализации проекта.

⁴ В случае заключения дистанционного трудового договора в качестве места работы должно быть указано место фактического пребывания руководителя проекта на территории Российской Федерации. Командирование работника может осуществляться с указанного места работы. Организация обязана обеспечить правомерный доступ работника к необходимым материалам и оборудованию, допуск к медицинской или фармацевтической деятельности, допуск к конфиденциальной или персональной информации (при необходимости). Указанный дистанционный трудовой договор не может предусматривать возможность осуществления трудовой деятельности за пределами территории Российской Федерации.

2.17. Опыт образовательной деятельности за последние 5 лет (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

Заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Ведет лекции и семинары у курсантов по дополнительным программам профессионального образования и переподготовки по специальности урология.

Автор более 550 научных статей, 29 монографий, 23 пособий для врачей, 18 патентов на изобретения, из них 6 - на

оригинальные оперативные пособия.

Под руководством Лорана О.Б. защищены 18 докторских и 56 кандидатских диссертаций. В настоящее время руководит 5 аспирантами.

2.18. Почтовый адрес

127434, Москва, Дмитровское шоссе, дом 25, корп.1, кв.41

2.19. Контактный телефон

+79037224990

2.20. Электронный адрес (E-mail)

olegloran@gmail.com

2.21. Участие в проекте:

Руководитель проекта

2.22. Файл с дополнительной информацией *(резюме, другая дополнительная информация, которая, по мнению руководителя проекта, может быть полезна при проведении экспертизы данного проекта)*

Один файл в формате pdf, до 3 Мб.

на русском языке

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 6 и 7 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Лоран Олег Борисович
Данные документа, удостоверяющего личность ***** (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!
Адрес проживания	127434, Москва, Дмитровское шоссе, дом 25, корп.1, кв.41
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие***** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

***** Непредставление данных документа, удостоверяющего личность, является основанием недопуска заявки к конкурсу.

***** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись руководителя проекта _____/О.Б. Лоран/

Дата подписания «___» _____ 2022 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Краснов Александр Владимирович

на английском языке фамилия и инициалы

Krasnov A.V.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=37009932900>

ORCID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу orcid.org.

<https://orcid.org/0000-0003-0535-8338>

SPIN-код (при наличии)

SPIN-код указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных РИНЦ в результатах поиска нажать на фамилию автора.

3489-6721

РИНЦ AuthorID (при наличии)

РИНЦ AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных РИНЦ в результатах поиска нажать на фамилию автора.

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=1007897

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

04.05.1981

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Кандидат медицинских наук, 2011

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

Член Российского общества урологов, Российского общества онкоурологов

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

старший научный сотрудник, Негосударственное частное учреждение здравоохранения "Научный клинический центр открытого акционерного общества "Российские железные дороги" (НУЗ "НКЦ ОАО "РЖД", г Москва)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

гиперплазия простаты, аденома простаты, хронический простатит, фармакокинетика, антиоксиданты,

на английском языке

prostate hyperplasia, prostate adenoma, chronic prostatitis, pharmacokinetics, antioxidants,

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

05-205

2.9. Общее число публикаций в ведущих рецензируемых**** российских и зарубежных научных изданиях за период с 1 января 2018 года,

**** Издания, индексируемые в библиографических зарубежных базах данных публикаций и/или Russian Science Citation Index (RSCI).

7, из них:

7 - опубликовано в изданиях, индексируемых Russian Science Citation Index;

7 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus,

в том числе 2 в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>);

0 - опубликовано в изданиях, индексируемых в иных зарубежных библиографических базах данных.

2.10. Список из 5 наиболее значимых публикаций основного исполнителя проекта (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях (в т.ч. публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Russian Science Citation Index, Web of Science Core Collection, Scopus). Приводится не более 5 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition или SJR))

Пункт не является обязательным к заполнению. Могут приводиться публикации, свидетельствующие о научной квалификации и достижениях.
на языке оригинала

1. Ivanov S.V., Ovchinnikov R.S., Alexandrov B.Yu., Kirushenkov G.P., Prudnikov N.D., Marishin R.I., Krasnov A.V., Ivanov S.S., Mitrokhin V.M., Matvienko Yu.A., Pyatnitsky I.A., Kharlamov E.Yu. HEMODYNAMICS IN THE CAVERNOUS ARTERIES IN MONKEYS DURING PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF ERECTION. COMPARISON WITH A PERSON. Experimental and clinical urology. 2020. NO. 2. PP. 42-49.

2. Ivanov S.S., Alexandrov B.Yu., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Marishin R.I., Matvienko Yu.A., Ovchinnikov R.S., Pyatnitsky I.A., Mitrokhin V.M., Kirushenkov G.P., Prudnikov N.D., Kharlamov E.Yu. HEMODYNAMIC PARAMETERS OF THE PENIS IN A SAMPLE WITH ALPROSTADIL BEFORE AND AFTER A COURSE OF PERINEAL MUSCLE TRAINING. Experimental and clinical urology. 2020. NO. 2. PP. 50-57.

3. Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Naryshkin S.A., Abdullaev M.I., Krasnov A.V., Borisenko G.G., Zhurbenko A.A. FOCAL LASER COAGULATION IN THE TREATMENT OF A PATIENT SUFFERING FROM KIDNEY CANCER AND PROSTATE CANCER. Urology. 2019. No. 2. pp. 55-58.

4. Ivanov S.S., Alexandrov B.Yu., Ivanov S.V., Krasnov A.V., Marishin R.I., Matvienko Yu.A., Ovchinnikov R.S., Pyatnitsky I.A. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PERINEAL MUSCLE TRAINING IN RESTORING ERECTILE FUNCTION. Experimental and clinical urology. 2019. No. 4. PP. 74-79.

5. Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Abdullaev M.I., Krasnov A.V., Khommyatov M.R. INTERSTITIAL LASER COAGULATION IN THE TREATMENT OF UROTHELIAL PAPILLARY CANCER OF THE PELVIS. Urology. 2018. NO. 4. PP. 122-126.

6. Ivanov S.V., Krasnov A.V., Ivanov S.S., Alexandrov B.Yu., Piletsky N.G., Ovchinnikov R.S., Matvienko Yu.A., Pyatnitsky I.A., Schwartz A.N., Kharlamov E.Yu. ASSESSMENT OF PENILE STIFFNESS USING A MAGNETODYNAMIC PRESSURE INDICATOR. Experimental and clinical urology. 2018. No. 3. PP. 68-73.

7. Finagina E.A., Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Shekhovtsov S.Yu., Abdullaev M.I., Borisenko G.G., Krasnov A.V. AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY. CURRENT STATE OF THE PROBLEM. Urology. 2017. No. 5. pp. 111-114.

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), их местонахождение (страна), форма участия (руководитель или исполнитель), номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

на русском языке

со-исследователь в клинических исследованиях изучения эффективности и безопасности препаратов по проектам Rempex 505, Avanal 07163

на английском языке

co-investigator in clinical studies of efficacy and safety of drugs on Rempex 505, Avanal 07163 projects

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2023 году

Общее количество – 1, из них:

руководство – 0, участие в качестве исполнителя – 1,

а именно:

Только текущая заявка

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности (указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)

чтение лекций курсантам кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

2.15. В 2021 или в 2022 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом, или исполнителя проекта, финансируемого Фондом, в следующих проектах (при наличии):

Нет

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+79100024411, krasnovurolog@gmail.com

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Краснов Александр Владимирович
Данные документа, удостоверяющего личность ***** (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!
Адрес проживания	141018, Московская область, г. Мытищи, ул.Новомытищинский проспект, д. 41а, кв. 29
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие***** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

***** Непредставление данных документа, удостоверяющего личность, является основанием недопуска заявки к конкурсу.

***** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/А.В. Краснов/

Дата подписания «___» _____ 2022 г.

Форма 2. Сведения об основном исполнителе проекта

2.1. Фамилия, имя, отчество (при наличии)

на русском языке

Шатохин Максим Николаевич

на английском языке фамилия и инициалы

Shatokhin M.N.

WoS ResearcherID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу www.ResearcherID.com.

Scopus AuthorID (при наличии)

Scopus AuthorID формируется в базе данных Scopus автоматически при появлении у автора хотя бы одной статьи в данной базе. AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных Scopus (Author Search) в результатах поиска нажать на фамилию автора.

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504134574>

ORCID (при наличии)

Можно получить, зарегистрировавшись по адресу orcid.org.

<https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>

SPIN-код (при наличии)

SPIN-код указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных РИНЦ в результатах поиска нажать на фамилию автора.

7344-9309

РИНЦ AuthorID (при наличии)

РИНЦ AuthorID указан в авторском профиле, который становится доступен, если при поиске автора в базе данных РИНЦ в результатах поиска нажать на фамилию автора.

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=478562

2.2. Дата рождения (указывается цифрами – число, месяц, год)

28.05.1978

2.3. Гражданство

РОССИЯ

2.4. Ученая степень, год присуждения

В случае наличия нескольких ученых степеней, указывается та из них, которая наиболее соответствует тематике проекта.

Доктор медицинских наук, 2012

2.5. Награды и премии за научную деятельность, членство в ведущих научных сообществах (при наличии), участие в редколлегиях ведущих рецензируемых научных изданий (при наличии)

Член Российского общества урологов, Российского общества эндоурологов.

Член редакционной коллегии журнала "Фарматека".

2.6. Основное место работы на момент подачи заявки – должность, полное наименование организации (сокращенное наименование организации)

профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г Москва)

2.7. Область научных интересов – ключевые слова (приводится не более 15 ключевых слов)

на русском языке

урология, ДГПЖ, МКБ

на английском языке

urology, benign prostatic hyperplasia, urolithiasis

2.8. Область научных интересов – коды по классификатору Фонда

05-205 05-223

2.9. Общее число публикаций в ведущих рецензируемых***** российских и зарубежных научных изданиях за период с 1 января 2018 года,

***** Издания, индексируемые в библиографических зарубежных базах данных публикаций и/или Russian Science Citation Index (RSCI).

13, из них:

13 - опубликовано в изданиях, индексируемых Russian Science Citation Index;

11 - опубликовано в изданиях, индексируемых в Web of Science Core Collection или Scopus,

в том числе 0 в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>);

0 - опубликовано в изданиях, индексируемых в иных зарубежных библиографических базах данных.

2.10. Список из 5 наиболее значимых публикаций основного исполнителя проекта (монографии, результаты интеллектуальной деятельности, имеющие правовую охрану, публикации в ведущих рецензируемых научных изданиях (в т.ч. публикации в изданиях, индексируемых в системах цитирования Russian Science Citation Index, Web of Science Core Collection, Scopus). Приводится не более 5 публикаций, при наличии публикации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» указывается ссылка на нее (обязательно для публикаций в индексируемых изданиях), указывается, при наличии, импакт-фактор научного издания (по JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition или SJR))

Пункт не является обязательным к заполнению. Могут приводиться публикации, свидетельствующие о научной квалификации и достижениях.

на языке оригинала

Для русскоязычных названий сведения приводятся на русском языке и в переводе на английский язык. При этом должно быть понятно, что речь идет об одном и том же документе (например, добавляйте слово «перевод»).

2.11. Опыт выполнения научных проектов (указываются наименования фондов (организаций), их местонахождение (страна), форма участия (руководитель или исполнитель), номера, названия проектов и сроки выполнения за последние 5 лет)

на русском языке

Участвовал в клинических исследованиях:

1. ARI 4005, Урология (ДГПЖ), фаза III B, со-исследователь, 2004-2009 гг.
2. 111821 Bay 38-9436, Андрология (Эректильная дисфункция), фаза III, помощник главного исследователя, 2003-2004 гг
3. LRS114688, Урология (острый пиелонефрит), фаза II B, главный исследователь, 2011-2012 гг.
4. Андрология (Эректильная дисфункция), фаза IV, главный исследователь, 2013-2014 гг
5. Андрология (Хронический простатит), фаза IV, главный исследователь, 2013-2014 гг
6. REMPEX 505 (TANGO1), Урология (осложненная инфекция мочевыводящих путей), фаза III, со-исследователь, 2015-2016 гг
7. AVANAL07163 (CEDAR), Андрология (Эректильная дисфункция), фаза III, со-исследователь, 2015-2016 гг

на английском языке

Participated in clinical trials:

1. ARI 4005, Urology (BPH), Phase III B, co-researcher, 2004-2009.
2. 111821, 38-9436, Andrology (Erectile dysfunction), Phase III, Assistant Principal Investigator, 2003-2004
3. LRS114688, Urology (Acute Pyelonephritis), Phase II B, Principal Investigator, 2011-2012
4. Andrology (Erectile Dysfunction), Phase IV, Chief Researcher, 2013-2014
5. Andrology (Chronic prostatitis), phase IV, Chief Researcher, 2013-2014
6. REMPEX 505 (TANGO1), Urology (complicated urinary tract infection), Phase III, Co-researcher, 2015-2016
7. AVANAL07163 (CEDAR), Andrology (Erectile Dysfunction), Phase III, Co-researcher, 2015-2016

2.12. Планируемое участие в научных проектах (в любом качестве) в 2023 году

Общее количество – 1, из них:

руководство – 0, участие в качестве исполнителя – 1,

а именно:

Только текущая заявка

(указываются в том числе грантодатели или заказчики проектов и источник финансирования, например – государственное задание учредителя, гранты РФФИ, ФПИ, РНФ, иных фондов или иных организаций, государственный контракт (заказчик, программа), иной хозяйственный договор, иные гранты и субсидии).

2.13. Доля рабочего времени, которую планируется выделить на участие в данном проекте в случае победы в конкурсе Фонда -

50 процентов.

Имеется в виду – от полной занятости в рамках трудовых или гражданско-правовых правоотношений, т.е. занятость в свободное от основной работы время также должна учитываться.

2.14. Участие в образовательной деятельности *(указывается информация о руководстве аспирантами, адъюнктами, интернами, ординаторами, разработке и чтении новых образовательных курсов в российских и зарубежных вузах)*

Под руководством Шатохина М.Н. защищены 4 диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. В настоящее время руководит исследованиями в рамках выполнения 2-х докторских и 3-х кандидатских работ.

Чтение лекций и проведение семинаров в рамках программ ДПО у курсантов кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

2.15. В 2021 или в 2022 годах участвовал в качестве руководителя проекта, финансируемого Фондом, или исполнителя проекта, финансируемого Фондом, в следующих проектах (при наличии):

2.16. Контактный телефон, электронный адрес (E-mail)

+79169527851, sh.77@mail.ru

2.17. Участие в проекте:

Основной исполнитель проекта

С условиями конкурса Фонда (в том числе, с пунктами 7 и 8 конкурсной документации) ознакомлен и согласен.
Подтверждаю свое участие в проекте.

Фамилия, имя и отчество	Шатохин Максим Николаевич
Данные документа, удостоверяющего личность ***** (серия, номер, сведения о дате и органе выдачи)	Внимание! Данное поле заполняется вручную в печатном экземпляре заявки. Заполнение обязательно!
Адрес проживания	143409, Московская обл., г. Красногорск, ул. Успенская, д. 32, кв. 176
Оператор персональных данных	Российский научный фонд

Я выражаю согласие***** на обработку указанным выше оператором персональных данных, внесенных в настоящую форму мною лично.

Обработка Российским научным фондом (адрес: г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3) указанных выше персональных данных может осуществляться **посредством** их сбора, систематизации, накопления, хранения, уточнения, использования, блокирования, распространения на официальном сайте Российского научного фонда, передачи и уничтожения **с целью** проведения экспертизы заявок на конкурсы, проводимые Российским научным фондом, экспертизы проектов и программ, финансируемых Российским научным фондом, подготовки аналитических материалов по конкурсам, долговременного сохранения документированной информации об участниках программ, получивших финансирование Российского научного фонда, общедоступного раскрытия информации о руководителях программ и проектов, финансируемых Российским научным фондом. Указанная обработка моих данных может осуществляться в течение 75 лет со дня заполнения настоящей формы в печатной форме. Хранение настоящей формы может быть поручено ООО «РАЙСВОЛФ» (107150, Москва, ул. Бойцовая, д. 22), оказывающему Российскому научному фонду услуги архивного хранения документов. Настоящее согласие может быть отозвано посредством направления на указанный выше адрес оператора персональных данных заявления с требованием о прекращении обработки персональных данных. Заявление должно содержать номер документа, удостоверяющего личность субъекта персональных данных; сведения о дате выдачи указанного документа и выдавшем его органе, а также собственноручную подпись субъекта персональных данных.

***** Непредставление данных документа, удостоверяющего личность, является основанием недопуска заявки к конкурсу.

***** Заполнение является обязательным в соответствии с требованиями Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись исполнителя проекта _____/М.Н. Шатохин/

Дата подписания «___» _____ 2022 г.

Форма 3. Сведения об организации

собираются автоматически на основе регистрационных данных организации, через которую будет осуществляться финансирование ("Форма Т")

3.1. Полное наименование *(приводится в соответствии с регистрационными документами)*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

3.2. Сокращенное наименование

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

3.3. Наименование на английском языке

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

3.4. Организационно-правовая форма *(указывается по ОКОПФ)*

Государственные бюджетные учреждения субъектов Российской Федерации

3.5. Форма собственности *(указывается по ОКФС)*

Государственная собственность

3.6. Ведомственная принадлежность

Министерство здравоохранения РФ

3.7. ИНН, КПП, ОГРН, ОКТМО

7703122485, 770301001, 1027739445876, 45380000

3.8. Адрес

Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1

3.9. Фактический адрес

Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1

3.10. Субъект Российской Федерации

г Москва

3.11. Должность, фамилия, имя, отчество *(при наличии)* руководителя организации

ректор, Сычев Дмитрий Алексеевич

3.12. Контактный телефон

+74992520901

3.13. Электронный адрес *(E-mail)*

rmapo@rmapo.ru

Руководитель организации подтверждает, что:

- ознакомлен с условиями конкурса Фонда и согласен на финансирование проекта, в случае его поддержки, через организацию;
- согласен с пунктами 8, 14, 31 - 35 конкурсной документации, иными условиями конкурса;
- подтверждает сведения о руководителе проекта, изложенные в данной заявке;
- организация исполняет обязательства по уплате страховых взносов и налогов, платежеспособна, не находится в процессе ликвидации, не признана несостоятельной (банкротом), на ее имущество не наложен арест и ее экономическая деятельность не приостановлена;
- в случае признания заявки победителем организация берет на себя следующие обязательства:
 - заключить с членами научного коллектива гражданско-правовые или трудовые (срочные трудовые) договоры⁵
(Трудовые договоры с руководителем проекта и членами научного коллектива не могут предусматривать возможность осуществления трудовой деятельности за пределами территории Российской Федерации);

- по поручению руководителя проекта выплачивать членам научного коллектива вознаграждение за выполнение работ по проекту;
- ежегодно в установленные сроки представлять отчет о целевом использовании гранта Российского научного фонда.

⁵ Если таковые не заключены ранее. В случае, если член научного коллектива не является гражданином Российской Федерации, организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

Руководитель организации гарантирует, что:

- вознаграждение за выполнение работ по реализации проекта будет ежегодно получать⁶ каждый член научного коллектива;
- общий размер ежегодного вознаграждения члена научного коллектива не будет превышать 30 процентов от суммы ежегодного вознаграждения всем членам научного коллектива⁷;
- общий размер ежегодного вознаграждения членов научного коллектива в возрасте до 39 лет включительно не будет меньше 35 процентов от суммы ежегодного вознаграждения всех членов научного коллектива;
- общее число членов научного коллектива (вместе с руководителем проекта) не будет превышать 10 человек, при этом членом научного коллектива не будет являться работник организации, в непосредственном административном подчинении которого находится руководитель проекта;
- научному коллективу будет предоставлено помещение и обеспечен доступ к имеющейся экспериментальной базе для осуществления научного исследования.

⁶ Лица, не являющиеся налоговыми резидентами Российской Федерации, могут осуществлять работы по проекту на безвозмездной основе (за исключением руководителя проекта).

⁷ Включая установленные законодательством Российской Федерации гарантии, отчисления по страховым взносам на обязательное пенсионное страхование, на обязательное медицинское страхование, на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством, на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний.

Подпись руководителя организации (уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа)⁸, **печать** (при ее наличии) **организации.**

⁸ В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. – руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью организации.

_____/_____/_____
М.П.

Форма 4. Содержание проекта

4.1. Научная проблема, на решение которой направлен проект

на русском языке

Распространенность симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) у мужчин в общей популяции высока. В исследовании EPIC участвовали 7545 мужчин в возрасте 18 лет и старше, из них 62,5% сообщили о СНМП. Была выявлена частота встречаемости СНМП у мужчин повышается с возрастом: 51,3% в возрасте 39 лет и младше, 62,0% в возрасте от 40 до 59 лет, и 80,7% в возрасте 60 лет и старше. Симптомы, связанные с накоплением мочи (51,3%), регистрировали чаще, чем симптомы опорожнения (25,7%) или возникающие после мочеиспускания (16,9%) [Irwin DE, 2006]. Однако у большинства мужчин с СНМП наблюдается комбинация симптомов различных типов. Без лечения СНМП/ДГПЖ могут также вызывать серьезные осложнения, включающие острую задержку мочи (ОЗМ), нарушение функции почек и почечную недостаточность, инфекции мочевыводящих путей и образование камней в мочевом пузыре [McVary KT, 2006]. Кроме того, неконтролируемые симптомы будут дополнительно приводить к увеличению затрат системы здравоохранения, поскольку пациенты будут вновь обращаться к врачам по причине недостаточного купирования симптомов. При оценке затрат на лечение ДГПЖ стоит обратить на три компонента: во-первых, это прямые затраты (диагностика, лекарства, посещения врача), во-вторых, косвенные затраты (потерянный заработок) и, в-третьих, нематериальные затраты (боль и страдания, связанные с заболеванием). По оценкам, лечение ДГПЖ обходится в США примерно в 4 миллиарда долларов ежегодно [Taub D 2006]. Как уже было сказано выше, ДГПЖ страдают мужчины среднего и пожилого возрастов, в связи с чем, расходы на лечение начинают накапливаться у мужчин после 40 лет. По данным Saigal C.S. и др., дополнительные затраты мужчин старше 45, связанные с диагнозом, составляют \$1536 в год [Saigal C 2005]. Авторы также сообщили, что среднее время, потерянное на работе, составило 7,3 часа в год, а 10 % теряют работу из-за болезни [Saigal C 2005]. По другим данным, в Великобритании на лечение ДГПЖ ежегодно тратится более 180 миллионов фунтов стерлингов, причем около 60% этих расходов приходится на вторичную медицинскую помощь, то есть лечение осложнений ДГПЖ [Kirby R 2010].

Возможности медикаментозной терапии СНМП при ДГПЖ крайне разнообразны и включают как сочетанное назначение препаратов из нескольких фармакологических групп, так и монотерапию. α 1-адреноблокаторы (α -АБ), ингибиторы 5 α -редуктазы (5-АРИ), антагонисты мускариновых рецепторов (М-ХБ), агонисты бета-3 адренорецепторов (бета-3 агон), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ5) составляют основу медикаментозного лечения ДГПЖ. Вместе с тем за последнее десятилетие список препаратов для лечения СНМП значительно расширился: препараты группы антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов бета-3 адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа [Клинические рекомендации МЗ РФ по ДГПЖ, 2020; EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2022]. При выборе препарата или их комбинации преимущество будут иметь те, назначение которых не сопровождается развитием клинически значимых неблагоприятных побочных реакций и межлекарственных взаимодействий.

Большая часть препаратов, используемых для лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ, метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 (см. таблицу 2 в Приложении). Активность данных ферментов генетически детерминирована и в зависимости от генотипа выделяют «медленных», «промежуточных», «быстрых»/«ультрабыстрых» метаболитов, у которых применение препаратов может быть неэффективным (в случае «быстрых» метаболитов) или небезопасным (в случае «медленных» метаболитов). Предложенный нами проект направлен на разработку научно обоснованного подхода, позволяющего учитывать влияние фармакогенетических предикторов на результат лекарственной терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ, и, следовательно, должен существенно повысить эффективность и безопасность лечения.

В научной литературе приводятся данные о влиянии носительства некоторых фармакогенетических маркеров на фармакокинетические параметры препаратов, используемых в лечении пациентов с ДГПЖ, что может отражаться на их эффективности и безопасности. Вместе с тем, имеющиеся данные остаются противоречивыми, полученными на небольших выборках, на здоровых добровольцах. В представленном проекте в условиях клиники будет оценена прогностическая ценность аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме всего арсенала используемых препаратов у пациентов с СНМП при ДГПЖ, что должно лечь в основу разработанной системы поддержки принятия решений.

Современные тенденции персонализированной медицины указывают на необходимость изучения не только фармакогенетических, но и других маркеров из разделов молекулярной медицины. Микро-РНК, ассоциированные с экспрессией CYP2D6 и CYP3A4, на сегодняшний день изучены мало, и могут предоставить ценную информацию для оценки фенотипа фермента, а впоследствии для повышения прогностической точности генотипирования при подборе препаратов/комбинации препаратов для лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ. Требуется проведение

фармакогенетических исследований с учетом клинических, метаболомных и транскриптомных данных, а также данных фармакокинетики ЛП для лечения СНМП при ДГПЖ на российских пациентах, для формирования доказательной базы с целью разработки рекомендаций по индивидуализации тактики ведения таких пациентов: назначение монотерапии или комбинации ЛП, для предупреждения развития побочных эффектов при назначении ЛП. Будет выявлена панель фармакогенетических биомаркеров (значимые аллельные варианты генов CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5), биомаркеров ферментативной активности (фенотипирование по CYP2D6 и CYP3A) и маркеров активности транскрипционных факторов (микро-РНК), которые в купе с клиническими данными пациентов, данными фармакокинетического профиля препаратов ассоциируются с эффективностью и безопасностью фармакотерапии пациентов с СНМП при ДГПЖ. Конечным итогом работы будет разработка соответствующего клинического алгоритма персонализации фармакотерапии ДГПЖ.

на английском языке

The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men in the general population is high. The EPIC study involved 7,545 men aged 18 years and older, of whom 62.5% reported LUTS. The incidence of LUTS in men was found to increase with age: 51.3% at age 39 or younger, 62.0% at age 40 to 59, and 80.7% at age 60 or older. Symptoms associated with urine accumulation (51.3%) were reported more frequently than symptoms of voiding (25.7%) or occurring after urination (16.9%) [Irwin DE, 2006]. However, most men with LUTS have a combination of different types of symptoms. Untreated, LUTS/BPH can also cause serious complications including acute urinary retention, renal dysfunction and renal failure, urinary tract infections, and bladder stone formation [McVary KT 2006]. In addition, uncontrolled symptoms will further increase the costs to the health care system, as patients will reapply to doctors due to insufficient symptom management. When estimating the costs of treating BPH, there are three components to consider: first, the direct costs (diagnosis, medications, and doctor visits); second, the indirect costs (lost earnings); and third, the intangible costs (pain and suffering associated with the disease). It is estimated that treatment of BPH costs about \$4 billion annually in the United States [Taub D 2006]. As mentioned above, BPH affects middle-aged and elderly men, so treatment costs begin to pile up in men after age 40. According to Saigal C.S. et al, the additional costs for men over 45 associated with the diagnosis are \$1536 per year [Saigal C 2005]. The authors also reported that the average time lost at work was 7.3 hours per year, and 10% lose their jobs because of the disease [Saigal C 2005]. According to other data, more than £180 million is spent on the treatment of BPH in the UK each year, with about 60% of this spending being on secondary care, i.e. the treatment of BPH complications [Kirby R 2010].

Drug therapy options for BPH are extremely varied and include both the combined administration of drugs from several pharmacological groups and monotherapy. The α 1-adrenoblockers, 5 α -reductase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, beta3-adrenergic agonist, type 5 phosphodiesterase inhibitors make the basis of BPH medication treatment. At the same time during the last decade the list of drugs for treatment of BPH has considerably expanded: drugs of the group of muscarinic receptor antagonists, beta3-adrenergic agonist, phosphodiesterase type 5 inhibitors [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on BPH, 2020; EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), including Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2022]. When selecting a drug, or a combination of drugs, those with no clinically significant adverse reactions or drug-drug interactions will be favored.

Most of the drugs used to treat BPH patients are metabolized in the liver by cytochrome P450 isoenzymes CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 (see Table 2 in the Appendix). The activity of these enzymes is genetically determined and depending on the genotype there are "slow", "intermediate", "fast"/"ultra-fast" metabolizers, in which the use of drugs can be ineffective (in the case of "fast" metabolizers) or unsafe (in the case of "slow" metabolizers). Our proposed project is aimed at developing a scientifically substantiated approach that allows taking into account the influence of pharmacogenetic predictors on the outcome of drug therapy in patients with LUTS in BPH, and, therefore, should significantly improve the effectiveness and safety of treatment.

The scientific literature provides data on the influence of the carriage of some pharmacogenetic markers on pharmacokinetic parameters of drugs used in the treatment of patients with BPH that can affect their efficacy and safety. At the same time, the available data remain contradictory, obtained on small samples, on healthy volunteers. In the presented project the prognostic value of allelic variants of enzyme genes involved in the metabolism of the entire arsenal of drugs used, in patients with LUTS in BPH will be evaluated in the clinic setting, which should further form the basis for the developed decision support system.

Current trends in personalized medicine indicate the need to study not only pharmacogenetic but also other markers from the sections of molecular medicine. MicroRNAs associated with CYP2D6 and CYP3A4 expression have been little studied to date and can provide valuable information to assess the enzyme phenotype and subsequently improve the prognostic accuracy of genotyping for drug selection/combination of drugs for treatment of patients with LUTS in BPH. It is required to conduct pharmacogenetic studies taking into account clinical, metabolomic and transcriptomic data as well as pharmacokinetic data of drugs for the treatment of LUTS/BPH in Russian patients to form an evidence base in order to

develop recommendations for individualization of management tactics of such patients: prescription of monotherapy or combination of drugs to prevent side effects when prescribing drugs.

The authors will identify a panel of pharmacogenetic biomarkers (significant allelic variants of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5), enzyme activity biomarkers (CYP2D6 and CYP3A phenotyping) and markers of transcription factor activity (microRNA) that when coupled with clinical data on patients, data pharmacokinetic profile of drugs associated with the effectiveness and safety of pharmacotherapy in patients with BPH. The final result of the work will be the development of an appropriate clinical algorithm for the personalization of pharmacotherapy for BPH.

4.2. Научная значимость и актуальность решения обозначенной проблемы

на русском языке

Для повышения эффективности терапии в современных реалиях предлагается активное использование персонализированного подхода – индивидуальный подход к отдельному пациенту с использованием валидных биомаркеров, что позволяет оценивать эффективность и безопасность проводимой терапии ещё до её начала [Сычев ДА., 2017].

В настоящее время вопросы персонализации назначения лекарственной терапии пациентам с СНМП при ДГПЖ не разработаны в научном сообществе. При этом имеется небольшое число исследований, в которых поднимаются вопросы о необходимости разработки данной тематики: имеются данные о прогностической ценности генетических полиморфизмов в системе ферментов цитохромов P450 (преимущественно CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5) для тамсулозина, силодозина, дутастерида.

СНМП, ассоциированные с ДГПЖ, во многих случаях негативно влияют на физическую и социальную активность больных, что приводит к значительному снижению качества жизни. При отсутствии абсолютных показаний к оперативному лечению или отказе пациента от оперативного лечения, медикаментозное лечение, направленное на улучшение качества жизни пациента, становится основополагающим. Однако, в урологической практике нерешенным остаются вопросы вариабельности эффективности и безопасности препаратов для лечения СНМП при ДГПЖ: плохая переносимость или низкая эффективность терапии на ранних этапах становится причиной инкомплаентности.

Оптимизация терапии с возможностью предугадать эффективность назначаемой монотерапии, например, α1-АБ, или их комбинации с 5-АРИ, М-ХБ, или предупредить развитие НПР – все это позволяет снизить риск инкомплаентности к лечению пациентов с СНМП при ДГПЖ.

В настоящее время фармакогенетические исследования препаратов α-АБ, 5-АРИ, М-ХБ, бета-3 агон, иФДЭ5 у пациентов с СНМП при ДГПЖ отсутствуют. Данные препараты составляют основу фармакотерапии указанной нозологии, но остаются невыясненными причины возможной вариабельности эффективности и безопасности терапии данными препаратами. Основные препараты, используемые в клинической практике уролога, метаболизируются в основном ферментами CYP2D6 и CYP3A4/5:

- α1-АБ: тамсулозин (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5), силодозин (CYP3A4, CYP3A5 + UGT2B7);
- 5-АРИ: дутастерид (CYP3A4, CYP3A5), финастерид (CYP3A4, CYP3A5);
- М-ХБ: солифенацин (CYP3A4), толтеродин (CYP3A4, CYP2D6), фезотеродин (CYP2D6, CYP3A4);
- бета-3 агон: мирабегрон (CYP3A4, CYP2D6+ UGT2B7);
- иФДЭ5: тадалафил (CYP3A4).

Персонализированный подбор лекарств и или их комбинаций обязательно должен разрабатываться с учетом генотипов CYP2D6, CYP3A4/5, которые определяют статус метаболитов, основанный на оценке активности известных гаплотипов. В фармакогеномных рекомендациях эти категории метаболитов используются для предоставления клиницистам рекомендаций по конкретным ЛП с целью коррекции доз или выбора лекарств, которые, как ожидается, будут неэффективными или вредными для пациентов с определенным статусом метаболитов.

Согласно последним тенденциям в клинической фармакогенетике, результаты генотипирования должны быть дополнены данными фенотипирования, что в нашем исследовании будет включать: плазменный уровень специфичных микро-РНК и оценку активности изоферментов цитохрома P450 по соотношению концентраций эндогенных субстратов и их метаболитов в моче.

Изучение влияния полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P450 на эффективность и безопасность ЛП для лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ является фундаментальной проблемой, и на сегодняшний день она не изучена. Вместе с тем, решение данной проблемы может иметь и практический выход: поиск и доказательство ассоциаций фармакогеномных биомаркеров, профиля кинетики ЛП и вариабельности эффективности и частоты развития НПР на фоне медикаментозной терапии СНМП при ДГПЖ позволит составить рекомендации по подбору препаратов и/или их комбинаций с учетом не только клинического анамнеза пациента, но и на основе его молекулярного и метаболомного профиля, что должно в теории повысить эффективность, безопасность и в целом качество лечения.

Большое значение для реализации проекта имеет тот факт, что изучаемые препараты являются доступными в рутинной клинической практике лекарствами, в которых нуждается подавляющее большинство пациентов в изучаемой группе. Учитывая широкий спектр препаратов в арсенале клинициста и несколько линий терапии, предполагается, что использование дополнительных биомаркеров позволит выделить пациентов с высоким риском развития НПР и выбрать более приемлемую консервативную терапию.

Проведение такого исследования не только позволяет уточнить индивидуальные факторы эффективности и безопасности изучаемых групп ЛП, но и установить важные корреляции между геном, показателями его экспрессии и активностью энзима *in vivo*: эти данные в дальнейшем будут служить ориентиром при планировании новых исследований в смежных областях.

на английском языке

In order to improve the effectiveness of therapy in the modern realities, an active use of a personalized approach is proposed - an individual approach to an individual patient using valid biomarkers, which allows to assess the effectiveness and safety of the therapy even before it starts [Sychev DA, 2017].

Currently, the issues of personalizing the prescription of drug therapy for patients with LUTS in BPH have not been developed in the scientific community. At the same time, there are a small number of studies that raise questions about the need to develop this topic: there are data on the prognostic value of genetic polymorphisms in the system of cytochrome P450 enzymes (mainly CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5) for tamsulosin, silodosin, dutasteride.

LUTS associated with BPH in many cases negatively affects physical and social activity of patients, which leads to a significant decrease in the quality of life. In the absence of absolute indications for surgical treatment or patient's refusal of surgical treatment, drug treatment aimed to improve patient's quality of life becomes fundamental. However, in urological practice the questions of variability of efficacy and safety of LUTS treatment for BPH remain unsolved: poor tolerance or low efficiency of therapy at early stages causes incompetence. Optimization of therapy with the ability to predict the effectiveness of prescribed monotherapy, such as α 1- adrenoblockers or their combination with 5 α -reductase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, or to prevent the development of ADRs - all this allows to reduce the risk of noncompliance to the treatment of patients with LUTS in BPH.

Currently, there are no pharmacogenetic studies of α 1-adrenoblockers, 5 α -reductase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, beta3-adrenergic agonist, and type 5 phosphodiesterase inhibitors drugs in patients with LUTS in BPH. These drugs form the basis of pharmacotherapy of this nosology, but the reasons for the possible variability of efficiency and safety of therapy with these drugs have not been elucidated. The main drugs used in clinical practice of urologist are metabolized mainly by CYP2D6 and CYP3A4/5 enzymes:

- α 1-adrenoblockers: tamsulosin (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5), silodosin (CYP3A4, CYP3A5 + UGT2B7);
- 5 α -reductase inhibitors: dutasteride (CYP3A4, CYP3A5), finasteride (CYP3A4, CYP3A5);
- muscarinic receptor antagonists: solifenacin (CYP3A4), tolterodine (CYP3A4, CYP2D6), fesoterodine (CYP2D6, CYP3A4);
- beta3-adrenergic agonist: mirabegron (CYP3A4, CYP2D6+ UGT2B7);
- type 5 phosphodiesterase inhibitors: tadalafil (CYP3A4).

The personalized selection of drugs and or their combinations should necessarily be developed taking into account CYP2D6, CYP3A4/5 genotypes, which determine metabolizer status, based on the evaluation of the activity of known haplotypes. Pharmacogenomic guidelines use these metabolizer categories to provide clinicians with recommendations for specific drugs to adjust doses or select drugs that are expected to be ineffective or harmful in patients with a particular metabolizer status. According to recent trends in clinical pharmacogenetics, genotyping results should be complemented by phenotyping data, which in our study will include: plasma levels of specific microRNAs and assessment of cytochrome P450 isoenzyme activity by the ratio of concentrations of endogenous substrates and their metabolites in urine.

Studying the effect of cytochrome P450 isoenzyme gene polymorphisms on the efficacy and safety of drugs for the treatment of patients with LUTS/BPH is a fundamental problem, and to date, it has not been studied. At the same time, the solution of this problem may have a practical solution: the search and demonstration of associations of pharmacogenomic biomarkers, drug kinetics profile and variability of effectiveness and frequency of adverse reactions against the background of LUTS drug therapy in BPH will allow making recommendations on the selection of drugs and/or their combinations, taking into account not only the clinical history of the patient, but also based on its molecular and metabolomic profile, which should in theory improve efficiency, safety and in general, the effectiveness and safety of drugs in patients with BPH.

Of great importance for the implementation of the project is the fact that the studied drugs are drugs available in routine clinical practice, which are needed by the vast majority of patients in the study group. Given the wide range of drugs in the clinician's arsenal and several lines of therapy, it is expected that the use of additional biomarkers will allow to single out patients with high risk of adverse reactions and select more acceptable conservative therapy.

Conducting such a study not only allows us to clarify the individual efficacy and safety factors of the groups of drugs under

study, but also to establish important correlations between the gene, its expression indices and enzyme activity in vivo: these data will further serve as a guide when planning new studies in related areas.

4.3. Конкретная задача (задачи) в рамках проблемы, на решение которой направлен проект, ее масштаб и комплексность

на русском языке

Цель исследования – установить значимые ассоциации между фармакогенетическими, метаболическими и транскрипционными биомаркерами и показателями эффективности и безопасности терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Основной задачей исследования является разработка персонализированного подхода к выбору и назначению препаратов из группы α 1-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторов, агонистов β 3-адрорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа и/или их комбинаций у пациентов с СНМП при подтвержденной ДГПЖ на основе фармакогенетических биомаркеров (полиморфизмы генов, кодирующих синтез изоферментов семейства цитохрома P450 – CYP2D6 и CYP3A, принимающих участие в метаболизме этих препаратов), биомаркеров ферментативной активности (оценка активности CYP2D6 и CYP3A с помощью метаболического отношения концентраций эндогенных субстратов данных изоферментов и их метаболитов в моче: 6-бета-гидрокортизол/кортизол – для CYP3A; 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрогидрокси-бета-карболин/пинолин - CYP2D6) и маркеров активности транскрипционных факторов (путем анализа плазменных уровней специфичных микро-РНК has-miR-370-3p, miR-27b).

В ходе реализации проекта впервые планируется провести фармакогенетическое исследование целой группы препаратов, используемых для терапии СНМП при ДГПЖ, у пациентов с соответствующим диагнозом.

Планируется разработать алгоритм персонализации лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ, который будет предполагать возможность выбора препарата из группы α -адреноблокаторов и/или их комбинации с препаратами ингибиторов 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторов, агонистов β 3-адрорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа.

Персонализированный выбор тактики фармакотерапии для данной категории пациентов существенно повысит эффективность и безопасность терапии, снизит срок подбора приемлемого препарата и/или комбинации препаратов, улучшит прогноз вследствие большей комплаентности пациентов. Цель проведения персонализированного подбора фармакотерапии у пациентов с такой нозологией не только эффективное купирование СНМП, но и предупреждение нежелательных лекарственных реакций, вызываемых препаратами данных групп, которые могут развиваться при подборе оптимальной терапии монопрепаратом или комбинацией препаратов.

Дизайн исследования позволит выявить значимые ассоциации между биомаркерами: взаимодействие между микро-РНК и фенотипической активностью изоферментов цитохрома P450, генетического полиморфизма с экспрессией гена и активностью фермента.

По результатам проекта будут разработаны рекомендации по персонализации фармакотерапии у пациентов с СНМП при подтвержденном ДГПЖ, на основе клинических и биологических данных.

В целом, целью проекта является повышение качества фармакотерапии пациентов с СНМП при ДГПЖ с использованием фармакогенетических, метаболомных и транскриптомных биомаркеров.

на английском языке

The aim of the study is to establish significant associations between pharmacogenetic, metabolic and transcriptional biomarkers and the efficacy and safety of therapy in patients with BPH.

The main objective of the study is to develop a personalized approach to the selection and prescription of drugs from the group of α 1-adrenoblockers, 5-alpha reductase inhibitors, M-cholinoblockers, type 5 phosphodiesterase inhibitors, beta3-adrenergic agonist and/or their combinations in patients with LUTS in confirmed BPH based on pharmacogenetic biomarkers (gene polymorphisms, cytochrome P450 family isoenzyme synthesis - CYP2D6 and CYP3A involved in the metabolism of these drugs), enzymatic activity biomarkers (assessment of CYP2D6 and CYP3A activity using the metabolic ratio of concentrations of endogenous substrates of these isoenzymes and their metabolites in urine: 6-beta-hydroxycortisol/cortisol for CYP3A; 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroxy-beta-carboline/pinoline for CYP2D6) and markers of transcription factor activity (by analyzing plasma levels of specific microRNA has-miR-370-3p, miR-27b).

In the course of the project it is planned to conduct for the first time a pharmacogenetic study of the whole group of drugs used for the therapy of BPH in patients with the corresponding diagnosis.

It is planned to develop an algorithm for personalized treatment of patients with BPH in patients with BPH that will involve the possibility of selecting a drug from the group of α -adrenoblockers and/or their combination with 5-alpha-reductase inhibitors, M-cholinoblockers, beta3-adrenergic agonist and type 5 phosphodiesterase inhibitors. The personalized choice of

pharmacotherapy tactics for this category of patients will significantly increase the effectiveness and safety of therapy, reduce the period of selection of an acceptable drug and/or combination of drugs, improve the prognosis due to greater compliance of patients. The purpose of personalized pharmacotherapy selection in patients with this nosology is not only to effectively stop LUTS, but also to prevent adverse drug reactions caused by drugs of these groups, which may develop when selecting the optimal therapy with a monodrug or combination of drugs.

The study design will identify significant associations between biomarkers: the interaction between microRNA and phenotypic activity of cytochrome P450 isoenzymes, genetic polymorphism with gene expression and enzyme activity.

Based on the results of the project, recommendations will be developed for the personalization of pharmacotherapy in patients with LUTS with confirmed BPH, based on clinical and biological data.

In general, the goal of the project is to improve the quality of pharmacotherapy of patients with LUTS with BPH using pharmacogenetic, metabolomic and transcriptomic biomarkers.

4.4. Научная новизна исследований, обоснование достижимости решения поставленной задачи (задач) и возможности получения предполагаемых результатов

на русском языке

В мировой научной литературе отмечается дефицит работ по фармакогенетическим исследованиям препаратов, используемых в лечении пациентов с СНМП при ДГПЖ. Опубликованы отдельные исследования по фармакогенетике альфа-адреноблокатора тамсулозина у здоровых добровольцев, но данных по клиническому изучению на пациентах нет. Авторы подобных работ ограничиваются необходимостью проведения исследований в клинике, акцентируя внимание на возможности использования результатов с целью индивидуализации фармакотерапии таких пациентов. Отечественных работ по данной проблематике нет. Аналогичная ситуация видится относительно изучения прогностической роли микро-РНК как меры повышения точности результатов генотипирования. Показано, что уровень специфичных микро-РНК ассоциирован с экспрессией конкретных генов. В урологической сфере подобных исследований не проводилось.

Запланированные цель и задачи будут достигнуты, так как планируемый дизайн исследования (см. рисунок 1 в приложении) отвечает следующим критериям:

- в исследование будут включены пациенты с подтвержденным диагнозом ДГПЖ, которые получают лечение согласно принятым стандартам и клиническим рекомендациям [Клинические рекомендации по ДГПЖ от МЗ РФ, 2020];
- будет осуществляться наблюдение за состоянием пациентов с обязательной оценкой динамики клинических проявлений заболевания в виде уменьшения СНМП по данным IPSS и QoL, уменьшения объёма остаточной мочи по данным УЗИ, увеличения максимальной скорости мочи и средней скорости мочеиспускания по данным урофлоуметрии; у пациентов принимающих и-5АРИ уменьшение объема ПЖ по данным ТРУЗИ.
- пациенты будут получать терапию препаратами для лечения СНМП при ДГПЖ по показаниям согласно клиническим рекомендациям и стандартам (в качестве монотерапии и/или в виде комбинации в зависимости от показаний).

У пациентов будет определена минимальная равновесная концентрация назначаемого препарата и/или комбинации препаратов в зависимости от показаний и верифицирована при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС).

Все препараты из группы α 1-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторов, агонисты β 3-адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, рекомендуемые урологическим сообществом и используемые в реальной практике для лечения СНМП при ДГПЖ, метаболизируются с помощью ферментов системы цитохромов P450 – CYP2D6 и/или CYP3A4, CYP3A5 (см. таблицу 2 в приложении), поэтому дизайном исследования закладывается, что у каждого пациента будут определены полиморфизмы генов CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Активность изоферментов CYP2D6, CYP3A4 будет измерена у каждого пациента в динамике при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии метаболитов в моче. Будет проведен анализ плазменных уровней специфичных для CYP2D6 и CYP3A4 микро-РНК.

Предлагаемая тематика исследования является новой для научного коллектива, но вместе с тем, научная группа имеет опыт проведения клинических фармакогенетических исследований, в лаборатории поставлены и отработаны методики генотипирования CYP2D6, CYP3A4, фенотипирования изоферментов CYP2D6, CYP3A4, определения уровня лекарственных веществ и биомаркеров в плазме крови, сотрудники имеют опыт анализа уровня микро-РНК в плазме крови.

Полученные результаты ассоциативного анализа влияния клинических, фармакогенетических, метаболомных, транскриптомных маркеров на безопасность и эффективность фармакотерапии пациентов с ДГПЖ препаратами из групп α 1-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторов, агонисты β 3-адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, включая их комбинации, будут заложены в рекомендации по подбору тактики

лечения таких пациентов (назначение монотерапии или комбинации ЛП, для предупреждения развития побочных эффектов при назначении ЛП), которые будут учитывать как клинические, так и биологические факторы.

на английском языке

In the world scientific literature, there is a shortage of works on pharmacogenetic studies of drugs used in the treatment of patients with BPH in BPH. Individual studies on the pharmacogenetics of the α 1-adrenoblocker tamsulosin in healthy volunteers have been published, but there are no data on clinical studies on patients. Authors of such works are limited to the need for clinical studies, focusing on the possibility of using the results to individualize the pharmacotherapy of such patients. There are no domestic works on this subject. A similar situation is seen with regard to the study of the prognostic role of microRNA as a measure to improve the accuracy of genotyping results. It has been shown that the level of specific microRNAs is associated with the expression of particular genes. No such studies have been conducted in the urological field. The planned goal and objectives will be achieved because the planned study design (see Figure 1 in the appendix) meets the following criteria:

- Study will include patients with a confirmed diagnosis of BPH who receive treatment according to accepted standards and clinical guidelines [Clinical Recommendations on BPH from the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020];
- patients will be monitored with mandatory assessment of the dynamics of clinical manifestations of the disease in the form of reduction of LUTS according to IPSS and QoL, reduction of residual urine volume according to ultrasound, increase in maximum urine output and average rate of urination according to uroflowmetry, in patients taking and-5A reduction of prostatic volume according to TRUS.
- patients will receive therapy with drugs for the treatment of BPH according to indications according to clinical guidelines and standards (as monotherapy and/or as a combination depending on indications).

Patients will have a minimum equilibrium concentration of the prescribed drug and/or drug combination, depending on the indication, determined and verified by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-LC/MS).

All drugs from the group of α 1-adrenoblockers, 5- α reductase inhibitors, M-cholinoblockers, beta3-adrenergic agonist and type 5 phosphodiesterase inhibitors recommended by urological community and used in real practice for treatment of BPHND, are metabolized with the help of cytochrome P450 system enzymes - CYP2D6 and/or CYP3A4, CYP3A5 (see Table 2 in Appendix. Therefore, the study design assumes that the polymorphisms of the CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 genes will be determined by real-time polymerase chain reaction in each patient. The activity of CYP2D6, CYP3A4 isoenzymes will be measured in each patient using high-performance liquid chromatography of metabolites in urine. Plasma levels of CYP2D6 and CYP3A4-specific microRNAs will be analyzed.

The proposed subject of research is new for the scientific team, but at the same time, the research team has experience in clinical pharmacogenetic studies, the laboratory has put and perfected methods for genotyping CYP2D6, CYP3A4, phenotyping isoenzymes CYP2D6, CYP3A4, determination of plasma levels of drugs and biomarkers, the staff has experience in analyzing plasma levels of microRNA.

The obtained results of associative analysis of the influence of clinical, pharmacogenetic, metabolomic, transcriptomic markers on the safety and efficacy of pharmacotherapy of patients with BPH using drugs from the groups of α 1-adrenoblockers, 5- α reductase inhibitors, M-cholinoblockers, beta3-adrenergic agonist and type 5 phosphodiesterase inhibitors, including their combinations, will be incorporated into recommendations for the selection of treatment tactics for such patients (prescribing monotherapy or a combination of drugs, to prevent the development of side effects of drugs), which will consider both clinical and biological factors.

4.5. Современное состояние исследований по данной проблеме, основные направления исследований в мировой науке и научные конкуренты

на русском языке

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди мужчин среднего, пожилого и старческого возраста. Традиционно доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) считается основным патогенетическим звеном симптомов нижних мочевых путей у мужчин.

ДГПЖ встречается у 70–75% пациентов старше 60 лет и у 85–90% старше 80 лет и характеризуется нарушениями мочеиспускания, увеличением предстательной железы, инфравезикальной обструкцией. Одно из достижений последних лет состоит в получении убедительных данных о том, что СНМП – прогрессирующее состояние. Известно,

что приблизительно у 25% мужчин старше 50 лет с нарушениями мочеиспускания, обусловленными ДГПЖ, заболевание выражено прогрессирует, что приводит к необходимости оперативного лечения. При отсутствии абсолютных показаний к оперативному лечению, или отказе пациента от оперативного лечения, медикаментозное лечение, направленное на улучшение качества жизни пациента, становится основополагающим. В связи с этим, одна из целей медикаментозной терапии ДГПЖ заключается в купировании СНМП в короткие сроки, сведении к минимуму побочных эффектов лечения, предотвращении развития осложнений и поддержании качества жизни пациентов на приемлемом уровне.

Безусловно, преимуществом медикаментозной терапии является ее низкая стоимость по сравнению с хирургическим вмешательством. Затраты на одного пациента в год при консервативной терапии в 2,2 раза ниже, чем при трансуретральной резекции простаты [Lanes SF et al., 1996]. Также, стоит отметить и доступность консервативной терапии: так, по данным ученых из США, если в конце XX века медикаментозной терапии подвергались только 46% пациентов с ДГПЖ, то в 2002 году – уже 82% [Vela-Navarrete R et al., 2005], а в последние годы – 87-94% пациентов с ДГПЖ [Filson CP et al., 2013]. В связи с этим, одна из целей медикаментозной терапии ДГПЖ заключается в купировании СНМП в короткие сроки, сведении к минимуму побочных эффектов лечения, предотвращении развития осложнений и поддержании качества жизни пациентов.

Медикаментозная терапия расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ, находит все более широкое применение, то время как хирургические методы лечения становятся менее популярными [Hutchison A et al., 2007]. С одной стороны, это связано с появлением новых лекарственных препаратов, а с другой – с увеличением знаний и опыта в фармакотерпии СНМП и путей ее оптимизации. Возможности медикаментозной терапии крайне разнообразны и включают как сочетанное назначение препаратов из нескольких фармакологических групп, так и монотерапию. Назначение α 1-АБ является наиболее распространенным вариантом медикаментозной терапии ДГПЖ и применяется у пациентов и с легкими, умеренными и тяжелыми СНМП при отсутствии факторов риска прогрессирования ДГПЖ. Если считать трансуретральную резекцию аденомы предстательной железы (ТУРПЖ) «золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ, то применение α 1-АБ можно отнести к «золотому стандарту» консервативной терапии этого заболевания. Они по праву считаются препаратами выбора в лечении расстройств мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ. Европейская урологическая ассоциация в настоящее время рекомендует их применение в качестве препаратов первого ряда для лечения расстройств мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ [Gravas S et al., 2021]. Несмотря на широкий выбор препаратов данной группы, все α 1-адреноблокаторы имеют сходную клиническую эффективность. Выраженное симптоматическое улучшение и благоприятная динамика объективных показателей, обычно, достигаются в первые 2-4 недели применения α 1-адреноблокаторов и сохраняются в течение последующего срока лечения.

При выборе препаратов клиницисты отдают предпочтение селективным α 1-адреноблокаторам, что обусловлено их хорошей эффективностью и приемлемой безопасностью. Вместе с тем, эффективность α 1-адреноблокаторов может варьироваться у различных групп людей, а до 1/3 пациентов могут заявлять о его неэффективности [Roehrborn CG, 2009; Lyseng-Williamson KA, 2002]. Данные особенности могут находить отражение в вариативности фармакокинетических параметров препарата, что может отражаться на эффективности и безопасности препарата. Учитывая сложный патогенез расстройств мочеиспускания у лиц с ДГПЖ очевидно, что комбинированное назначение препаратов двух разных фармакологических групп позволяет оказывать воздействие на сложные механизмы патогенеза СНМП и вызывать существенное улучшение качества жизни пациентов с ДГПЖ. К рабочим комбинациям относятся: комбинированное применение 5-АРИ и α 1-АБ, α 1-АБ и антагонистов мускариновых рецепторов/ β 3-агонистов адренорецепторов и α 1-АБ+иФДЭ5.

Альфа-адреноблокаторы

На сегодняшний день при терапии ДГПЖ с умеренными и выраженными нарушениями мочеиспускания успешно применяют препараты группы α 1-адреноблокаторов, которые являются препаратами первого выбора при лечении СНМП вследствие ДГПЖ. На сегодняшний день в арсенале врача имеется целый ряд α 1-адреноблокаторов. Они различаются по степени селективности (избирательности) к разным подтипам α 1-адренорецепторов. Теразозин, доксазозин и альфузозин относятся к неселективным α 1-адреноблокаторам и в равной степени блокируют все α 1-адренорецепторы. К селективным α 1-адреноблокаторам относят тамсулозин и силодозин. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме α 1-адреноблокаторов являются ортостатическая гипотензия, головокружение, астения, и частота их развития имеет дозозависимый эффект [Michel M et al., 2005]. Вазодилатирующие эффекты наиболее часто выражены при применении доксазозина и теразозина, реже – при применении алфузозина и тамсулозина: вероятность неблагоприятных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы – 3.3 и 3.7, 1.7 и 1.4 соответственно [Nickel JC et al., 2008]. Следует учитывать, что пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей терапией вазоактивными препаратами могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной α -блокаторами [Barendrecht MM et al., 2005]. Сюда включаются гипотензивные препараты (например,

антагонисты α -адренорецепторов), диуретики, блокаторы кальциевых каналов Ca^{2+} , ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ), назначаемые при эректильной дисфункции или СНМП [Barendrecht MM et al., 2005].

В руководстве Европейской ассоциации урологов (2021 г.) по лечению симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)), сообщается о том, что все α 1-адреноблокаторы одинаково эффективны в отношении СНМП, если они назначены в адекватных дозах [EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021]. Таким образом, с учетом одинаковой эффективности различных селективных α 1-адреноблокаторов при лечении СНМП вследствие ДГПЖ решающее значение остается только за параметрами безопасности, в связи с чем в реальной клинической практике наиболее широко используются тамсулозин и силодозин.

Тамсулозин является субстратом ферментов системы цитохромов P450 печени. Метаболизм тамсулозина широко изучен. Биотрансформация тамсулозина происходит в печени при участии ферментов системы цитохромов P450 с образованием активных метаболитов. Одновременное назначение тамсулозина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или у пациентов с нарушением метаболизма изофермента CYP2D6 может привести к увеличению концентрации тамсулозина, что будет отражаться на безопасности фармакотерапии [Flomax FDA label, 2012].

Применение ингибитора CYP2D6 (например, пароксетина) либо ингибитора CYP3A (например, кетоконазола) может привести к повышенной экспозиции препарата [Troost J et al., 2011]. Тамсулозин обладает почти 100% биодоступностью [Van Hoogdalem E et al., 1997], обычно хорошо переносится, но частота побочных эффектов коррелирует с дозой препарата [Lowe S 2005]. Попадая в печень, подвергается интенсивному метаболизму с образованием метаболитов, но общее фармакологическое действие препарата зависит от фармакокинетики исходного соединения (тамсулозина).

Помимо фармакологических свойств образующиеся метаболиты могут обладать и токсическими свойствами.

Распространенные нежелательные лекарственные реакции на фоне приема тамсулозина - сосудистые осложнения (головокружение, гипотензия, обморок); описаны и другие реакции, обусловленные образованными метаболитами.

Силодозин – субстрат ферментов системы цитохромов P450 печени – наиболее активное участие принимают CYP3A4 и CYP3A5, а изменение их активности может отражаться на экспозиции препарата. Это было подтверждено в исследовании *in vitro* с использованием ингибиторов CYP3A циклоспорина А и кетоконазола: одновременный прием этих препаратов приводил к повышению средней максимальной концентрации и общей экспозиции силодозина в плазме крови [Hill LA et al., 2009, Miao LY et al., 2008]. Помимо этого, в метаболизме силодозина принимают участие UGT-глюкуронилтрансферазы и алкоголь/альдегиддегидрогеназы, а Р-гликопротеин (ген ABCB1) участвует в транспорте силодозина из просвета кишечника после перорального приема [Rapaflo FDA label, 2008]. Из побочных реакций на фоне приема силодозина отмечается достоверно более высокий риск развития эякуляторных расстройств [Ding H et al., 2013]. Среди других нежелательных побочных реакций на фоне применения силодозина: диарея и назофарингит, реже ортостатическая гипотензия и головокружение [Chapple CR et al., 2011]. Стоит также отметить, что частота нежелательных реакций была выше у пациентов, принимавших препарат впервые.

Ингибиторы 5-альфа редуктазы

Вторым классом препаратов, активно используемых в терапии СНМП при ДГПЖ служат ингибиторы фермента 5-альфа-редуктазы (5-АРИ). 5-АРИ применяются у пациентов, имеющих средний и тяжелый уровень симптоматики при увеличении ПЖ в размерах. Из препаратов для консервативного лечения пациентов, страдающих ДГПЖ, лишь 5-АРИ способны влиять на объем предстательной железы. Ингибиторы 5 α -редуктазы – группа препаратов, воздействующих на метаболизм тестостерона и дигидротестостерона в тканях предстательной железы. Было показано, что ингибиторы 5 α -редуктазы, применяемые отдельно или в комбинации с α 1-адреноблокаторами, уменьшают объем предстательной железы у пациентов с увеличенной предстательной железой после продолжительного лечения. По этой причине возможность их применения следует рассматривать у мужчин с причиняющими беспокойство СНМП и увеличением предстательной железы [Gravas S 2021]. 5-АРИ уменьшают степень тяжести симптомов и повышают максимальную скорость потока мочи (Q_{max}) у мужчин с увеличением предстательной железы, однако, по сравнению с α 1-адреноблокаторами, их действие наступает медленнее [Gravas S 2021]. В настоящее время наиболее используются два препарата этой фармакологической группы – дутастерид и финастерид. Дутастерид является ингибитором 5-альфа-редуктазы 1- и 2-го типов и вызывает более выраженное снижение уровня дигидротестостерона (ДГТ) в предстательной железе, чем финастерид, ингибирующий только 2-й тип фермента. Оба препарата за счет воздействия на уровень ДГТ активируют процессы естественного апоптоза в ПЖ и вызывают уменьшение ее объема [Naslund MJ et al., 2007]. Минимальный период терапии, после которого эффект ингибиторов 5 α -редуктазы становится очевиден, составляет 6–12 мес, однако оптимальных результатов можно добиться только при длительной (многолетней) терапии. В метаболизме препаратов группы ингибиторов 5 α -редуктазы участвуют ферменты системы цитохромов P450: у дутастерида - CYP3A4, CYP3A5 [Marihart S et al., 2005], а у финастерида - CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43 [Hulin-Curtis

SL et al., 2010]. При исследовании носительства аллельных вариантов CYP3A5 на фармакокинетику дутастерида, «нормальные» и «промежуточные» метаболизаторы показали более высокий T_{max} по сравнению с «медленными». Однако ассоциация не осталась значимой после коррекции частоты ложных обнаружений, что перечёркивает необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов на фармакокинетику препарата.

М-холиноблокаторы

Третий класс препаратов, используемых в лечении СНМП — М-холиноблокаторы (м-ХБ). Традиционно применяются для лечения расстройств мочеиспускания, причина которых кроется в нарушении сокращений детрузора мочевого пузыря. Основные принципы их действия – замедление проводимости по волокнам парасимпатической нервной системы и, соответственно, уменьшение выраженности расстройств накопительной фазы. Кроме того, блокаторы мускариновых рецепторов уже более 20 лет применяются в лечении гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Известно, что ГАМП регистрируется примерно у 60% пациентов с инфравезикальной обструкцией. Работами последних лет популяризируется алгоритм назначения этих препаратов: если препараты 1-й линии терапии, к которым относятся α1-адреноблокаторы, оказались неэффективны в первые 2–4 недели лечения [Gravas S., 2021]. В этом случае антагонисты мускариновых рецепторов могут быть назначены в качестве дополнительных лекарственных средств в сочетании с α1-адреноблокаторами или в режиме монотерапии. V. Sacalis и соавт., изучая эффекты антимускариновых препаратов на ткани простаты, пришли к выводу, что терапия солифенацином в дозировке 5 мг/сут влияет на васкуляризацию тканей предстательной железы, и, как следствие, способствует уменьшению ее объема [Sakalis V et al., 2015]. Главным недостатком данной группы препаратов является риск возникновения острой задержки мочи (ОЗМ). По данным литературы частота возникновения данного осложнения варьирует от 1% по данным рандомизированных исследований до 2,5% в клинической практике [Huang EY-H et al., 2013]. Ряд авторов считает, что снизить вероятность возникновения острой задержки мочи на фоне терапии м-ХБ можно путем назначения минимальных доз на инициальном этапе терапии. В известной работе K. Park и соавт. об опыте использования низких доз м-ХБ при ДГПЖ, в которой авторы пришли к выводу, что для начальной терапии м-ХБ целесообразно использовать минимальные дозировки толтеролина (2 мг) [Park KK et al., 2013]. Наиболее часто назначаемые представители данной группы - солифенацин, толтеродин и фезотеродин – метаболизируются печенью с участием CYP3A и CYP2D6 [Hesch K., 2007]. В настоящее время уже имеется ряд исследований о влиянии ингибиторов ферментов цитохрома P450 и генов, кодирующих ферментативную активность их, на фармакокинетику препаратов. Так, например, совместный прием мощного ингибитора CYP2D6 флуоксетина с толтеролином, у двух групп пациентов, фенотипически представленных как «быстрый» и «медленный» метаболизаторы, приводил к повышению препарата в сыворотке крови в 4,4 раза и в 30 раз соответственно [Brunne N et al., 1999]. В аналогичном исследовании фезотеролина, прием ингибитора CYP3A4 кетоконазола привёл к 2,3-кратному увеличению C_{max} у «быстрых», и к 2,5-кратному у «медленных» [Malhotra B et al., 2009]. Подобное двукратное увеличение AUC и C_{max} было зарегистрировано ранее при одновременном приеме кетоконазола и толтеролина в группе «медленных» метаболизаторов [Brunne N et al., 1999]. Солифенацин, метаболизируясь CYP3A4, совместное назначение кетоконазола привело к увеличению C_{max} в 1,43 раза и увеличению AUC примерно в 2 раза [Swart PJ et al., 2006].

Поскольку данные препараты влияют на мускариновые рецепторы во всем организме, антимускариновые препараты часто вызывают нежелательные явления, такие как сухость во рту, запор, повышение внутриглазного давления и сухость в глазах [Gravas S 2021]. Сухость во рту как самое частое побочное действие холинолитиков обусловлено блокадой рецепторов слюнных желез, запоры – воздействием на соответствующие рецепторы кишечника, повышение внутриглазного давления – блокадой рецепторов радужки глаза.

В арсенале уролога имеется отличный по своему механизму действия от М-ХБ препарат, разрешенный к применению при ГАМП – мирабегрон, который относится к классу агонистов β3-адренорецепторов. В исследованиях по применению мирабегрона продемонстрировано расслабление гладких мышц мочевого пузыря, а также увеличение концентраций цАМФ в тканях мочевого пузыря. Таким образом, мирабегрон улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции β3-адренорецепторов, расположенных в его стенке. Согласно данным крупных исследований DRAGON, TAURUS, эффективность мирабегрона сопоставима с холинолитиками, однако сухость во рту чаще констатировали больные, получавшие холинолитик. При длительном приеме мирабегрона удлинения интервала QT на электрокардиограмме не регистрировалось [Chapple CR et al., 2011]. Метаболизируясь в печени, с участием CYP3A, мирабегрон может действовать частично как необратимый или квазиобратимый ингибитор CYP2D6, зависящий от метаболизма [Krauwinkel W et al., 2014].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

В лечении СНМП/ДГПЖ также используют и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5), а точнее его единственного представителя тадалафил, в фиксированной дозировке 5 мг 1 раз в день. Первые работы,

свидетельствовавшие о значительном позитивном влиянии ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа не только на эректильную функцию, но и на выраженность СНМП, были опубликованы уже в 2002 г., т.е. через 4 года после появления первого ИФДЭ-5 [Sairam K et al., 2002]. Тем не менее лишь в 2010 году эти препараты вошли в официальный список Европейской ассоциации урологов как средства медикаментозного лечения СНМП [Gravas S et al., 2022]. В настоящее время только один ИФДЭ-5 – тадалафил в режиме 5 мг для ежедневного применения официально зарегистрирован в России по показанию СНМП. Механизмы, посредством которых ингибиторы ФДЭ-5 способствуют улучшению СНМП/ДГПЖ, имеют многофакторную природу: цГМФ-опосредованное расслабление сосудов; расслабление гладкой мускулатуры ПЖ и мочевого пузыря, а также снижение активности афферентных нервов, что может дополнять сосудистый эффект. Он вызывает снижение балла IPSS на 22-37% за счёт уменьшения выраженности обеих групп симптомов – фазы опорожнения и наполнения. Тадалафил может назначаться в режиме монотерапии и в комбинации с традиционными препаратами у мужчин, страдающих и СНМП/ДГПЖ, и ЭД. Стандартное противопоказание к назначению ингибиторов ФДЭ-5 из-за высокого риска гипотонии – их сочетание с нитратами. Тадалафил является субстратом печеночного фермента CYP3A4 и подвержен влиянию ряда лекарственных средств, которые индуцируют или ингибируют этот фермент [Ring BJ et al., 2005].

Вопросы безопасности фармакотерапии пациентов с ДГПЖ

У части пациентов с СНМП при ДГПЖ назначаемое лечение в режиме монотерапии или комбинированной сопряжено с развитием нежелательных побочных реакций. При назначении М-ХБ это сухость во рту (до 16% случаев), запоры (до 4%), проблемы при мочеиспускании (до 2%), назофарингит (до 3%), головокружение (до 5%) [Gravis R et al., 2021 EUA Guidelines], частота которых имеет дозозависимый эффект [Oefelein MG 2011]. Также применяемый при ГАМП, отличный по механизму действия мирабегрон вызывал: гипертензию (5,9%), назофарингит (2,8%), сухость во рту (2,8%), головные боли (3,7%), инфекции верхних мочевых путей (1,4%) [Khullar V et al., 2012]. В ходе исследований отмечалось, что учащение ЧСС имело дозозависимый эффект. В группе тадалафила согласно результатов мета-анализа наиболее часто встречаются: головная боль (4,6%), диспепсия (3,1%), боли в спине (2,5%), приливы (1,2%), изжога (1%) [Gacci M et al., 2012]. Наиболее выраженные нежелательные явления 5-АРИ связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, нарушение эякуляции, например, ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции или уменьшение объема эякулята. В терапии тамсулозином отмечено: головные боли (14,3%), головокружение (11,9%), насморк (11,2%), ретроградная эякуляция (10,8%), слабость (6%), частота которых также имела дозозависимый эффект [Walt TJ et al., 2002]. У силодозина, высокоселективного α-АБ: ретроградная эякуляция (21,9%), головные боли (3,7%), головокружение (3,7%), диарея (3,7%) [Ding H et al., 2013]. Несмотря на большую эффективность по сравнению с монотерапией, комбинированные методы лечения обычно вызывают больше побочных лекарственных реакций [Gresco KA et al., 2008]. В группе, принимавшей тамсулозин с тадалафилом, часто отмечаемые нежелательные явления включали миалгию (43%), головную боль (32%), боль в спине (27%) и головокружение (8%) [Cantrell MA et al., 2013]. Лечение комбинацией дутастерид/тамсулозин может вызвать головокружение, эректильную дисфункцию, снижение либидо, ретроградную эякуляцию и гинекомастию [Duodart® (dutasteride and tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg) capsules – Drug Label]. В комбинированной терапии тамсулозина с солифенацином встречались: сухость во рту (8%), запоры (2,7%), изжога (1,8%), тошнота (0,3%), головная боль (1,2%), и частота их увеличивалась с увеличением дозы солифенацина [van Kerrebroeck Pet al., 2013]. Учитывая все вышесказанное, профиль безопасности терапии СНМП при ДГПЖ имеет ключевую роль, так как назначаемая терапия используется длительное время, зачастую и пожизненно, и отказ от лечения в связи с развитием НПР негативно сказывается на дальнейших перспективах здоровья пациента.

Фармакогенетика препаратов при ДГПЖ

Фармакогенетическое тестирование позволяет проводить индивидуальную терапию на основании результатов генетического теста: от назначения препарата без предварительного подбора и оптимальной дозировки с начала лечения до выбора наиболее подходящей лекарственной формы и способа доставки. Генетическое тестирование активно внедряется в клиническую практику, стремительно дешевеет и становится рутинным методом лабораторной диагностики и скрининга пациентов [Сычев Д.А., 2011]. Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой точечные мутации, так называемые однонуклеотидные полиморфизмы, или single nucleotide polymorphism (SNP). Именно существование однонуклеотидных полиморфизмов в том или ином гене может определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ [Кукес В.Г., 2011]: высокую эффективность при применении ЛП, развитие неблагоприятных побочных реакций [Ивашенко Д.В., 2013], резистентность (низкая эффективность или вообще отсутствие терапевтического эффекта) при применении ЛП. Цитохром P450 – суперсемейство ферментов, которые катализируют метаболизм большого числа эндогенных и экзогенных соединений. Он играет основную роль в биотрансформации ксенобиотиков и катализирует 70–80%

реакций, протекающих во всех стадиях лекарственного метаболизма [Chen T.L. et al., 1995]. Лекарства и ксенобиотики у людей, в первую очередь, метаболизируются изоферментами семейств CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4 цитохрома P450. Около 90% метаболической активности зависит от 6 изоферментов: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 [Wijnen P.A. et al., 2007]. CYP2D6 считается одним из самых значимых метаболизаторов ЛП, так как осуществляет оксидацию (I фаза метаболизма) 30–35% применяемых медикаментов. CYP2D6 может метаболизировать широкий спектр ЛП, включая анальгетики (например, кодеин, трамадол), антидепрессанты (трициклические антидепрессанты), гипотензивные средства (метопролол, бисопролол) и противоопухолевое средство (тамоксифен) [Gaedigk A., 2018; Hicks J.K., 2015; Beoris M., 2016; Fleeman N., 2011]. Однако стоит отметить, что CYP2D6 составляет всего 2–4% от общего содержания CYP в печени [Williams I.S., 2018], это основной фермент, метаболизирующий лекарственные средства. Активность данного цитохрома может быть генетически детерминированной. Ген CYP2D6 — высокополиморфный, и на сегодня известно более 100 звездных (*) полиморфных вариантов, внесенных в каталог номенклатурной базы данных аллелей CYP450 человека [Sim S.C., 2013]. Аллельные варианты сгруппированы по функциональной активности: нефункциональные аллели (*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *36, *40, *42, *56), аллели со сниженной активностью (*9, *10, *17, *29, *41, *44, *49), аллели с нормальной функцией (*1, *2, *35, *43, *45), аллели с повышенной активностью (в случаях дупликаций или мультипликаций гена - *1xN, *2xN) [Gaedigk A., 2018]. Комбинация аллелей по CYP2D6 используется для определения генотипа пациента. На основе оценки активности ферментов пациентов можно отнести к одной из пяти категорий пациентов в зависимости от их способности метаболизировать субстраты: «медленные» метаболизаторы (ММ, англ.: poor metabolizers, PM), «промежуточные» метаболизаторы (ПМ, англ.: intermediate metabolizers, IM), «нормальные» метаболизаторы или распространенные (НМ, англ.: normal metabolizers (extensive), EM), «быстрые» метаболизаторы (БМ, англ.: rapid metabolizers, RM), «ультрабыстрые» или «сверхбыстрые» метаболизаторы (СБМ, англ.: ultrarapid metabolizers, UM) [Caudle K.E., 2017]. К сегодняшнему дню в фармакогенетике на основе такой категоризации метаболизаторов CYP2D6 разработаны гайдлайны Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC), Нидерландской рабочей группы по фармакогенетике (DPWG), предоставляющие рекомендации по конкретным ЛП (тамоксифен, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, опиоиды, ондансетрон) с целью коррекции доз или препаратов, которые, как ожидается, будут неэффективными или вредными для пациентов [Taylor C., 2020]. Следует помнить об этнической гетерогенности распространенности маркеров CYP2D6. Так, например нефункциональные аллели (*3 или *4) имеют сниженный метаболизм [Panagiotidis G., 2007], и в отличие от европейских популяций, в азиатской встречаются редко [Насырова Р.Ф., 2019]. Наиболее изученными и распространенными в европеоидных популяциях являются маркеры CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*41, кодирующих нефункциональный фенотип и фенотип со сниженной активностью. Однако для CYP2D6 следует помнить о панели аллельных вариантов, которые могут вносить вклад в изменение активности фермента: нельзя исключать вклад одних при изучении роли других, оценивать связь маркеров CYP2D6 следует комплексно вместе.

Подсемейство CYP3A состоит из 4 изоформ ферментов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43 [Domanski T.L. et al, 2001]. Гены, кодирующие эти изоферменты, располагаются на соседних локусах 7 хромосомы. Структурная близость их молекул приводит к тому, что до 85% субстратов изоферментов являются общими. Эти изоформы присутствуют в печени человека в различном соотношении и составляют около 30% от общего содержания ферментов CYP. Среди ферментов CYP3A человека CYP3A4 и CYP3A5 считаются наиболее важными в метаболизме лекарств [Williams J.A. et al, 2002; Huang W. et al, 2004]. Оба фермента в большом количестве представлены в печени и кишечнике [Shimada T. et al, 1994; Kivistö K.T. et al, 1996]. Предыдущие исследования характеризовали CYP3A4 как высокополиморфный фермент (вариантные аллели *1-*22). Однако, большинство из вариантных аллелей не могут объяснить 10-100-кратные различия в активности CYP3A4 в различных популяциях [Lamba J.K. et al, 2002; Ozdemir V. et al, 2000; Westlind A. et al, 1999]. Это может быть связано либо с их ограниченным влиянием на активность фермента, либо с их очень низкой частотой (<0,1%). Другое дело обстоит с аллелем CYP3A4*22. Так, вариант CYP3A4*22 (rs35599367) кодирует фермент со сниженной ферментативной активностью, для которого показано наличие значимых ассоциаций со снижением клиренса ряда препаратов (клопидогрел, такролимус, циклоспорин, трициклических антипсихотиков, симвастатин и др.), что требует корректировки дозы препаратов [Mulder TAM et al, 2021]. Другим интересным для исследователей вариантом является CYP3A4*1B (rs2740574), определяющий экспрессию фермента со сниженной активностью. В фармакокинетических исследованиях носительство CYP3A4*1B ассоциировалось со снижением дозозависимых концентраций такролимуса и циклоспорина. У пациентов, принимавших симвастатин, CYP3A4*1B снижал риск снижения дозы или перехода на другую терапию [Saiz-Rodríguez M. et al, 2020].

Для гена CYP3A5, который также является высокополиморфным, описано до 25 аллельных вариантов (обозначаются как *1-*9); функциональной аллелью считается CYP3A5*1. В европейских популяциях очень распространен полиморфный вариант гена CYP3A5*3 (rs776756, 6986A>G), который характеризуется сниженной экспрессией фермента - носители гомозиготного генотипа CYP3A5*3/*3 не экспрессируют его, в то время как наличие хотя бы одного аллеля CYP3A5*1 приводит к выраженной экспрессии фермента [Werk A.N. et al., 2014]. Частота аллеля CYP3A5*3 значительно варьирует в

различных популяциях, что позволяет объяснить высокую межэтническую изменчивость для CYP3A5 [Elens L. et al, 2013]. По разным данным, от 82 до 95% европеоидов являются носителями аллеля CYP3A5*3 [Thompson E.E. et al, 2004; Werk A.N. et al, 2014]. При носительстве аллеля CYP3A5*1 более 50% субстратов CYP3A метаболизируются изоферментом аллеля CYP3A5 [Fukasawa T. et al, 2007; Lin Y.S et al, 2002]. Аллели CYP3A5*6 и CYP3A5*7 менее изучены, не функциональные, встречаются преимущественно в популяциях негроидов [Werk A.N. et al, 2014]. В научной литературе широко представлены данные о влиянии аллельных вариантов CYP3A5 на изменение параметров фармакокинетики, метаболизма, эффективности безопасности ЛП разных групп (тамоксифен, аторвастатин, симвастатин, апискабан, дабигатран и др.) [Pharmgkb.org]. По CYP3A5 разработаны профессиональные рекомендации по дозированию ЛП [Birdwell K.A. et al, 2015].

Эти наработки показывают возможности использования генетической информации о пациенте при выборе и назначении той или иной фармакотерапии. Учитывая достаточно высокую частоту возможных НПР на фоне приема препаратов для лечения СНМП при ДГПЖ (α 1-адренорецепторов, ингибиторов 5-альфа редуктазы, М-холиноблокаторов/ агонистов β 3-адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа), использование методов персонализации на основе фармакогенетических и метаболомных биомаркеров может иметь смысл и в урологической практике. Это могло бы позволить выделить пациентов с высоким риском подобных НПР и заранее выбирать приемлемую монофармакотерапию или комбинацию. Вместе с тем, на данном этапе возникает необходимость определения и верификации генетических и метаболомных предикторов безопасного и эффективного применения препаратов для лечения СНМП при ДГПЖ [Choi C.-I. et al, 2012; Kim K.-A. et al, 2018; Villapalos-García G. et al, 2021]. Как было показано выше, практически все препараты, используемые для лечения СНМП при ДГПЖ, метаболизируются под действием ферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5. Имеется ряд фармакогенетических исследований, посвященных влиянию носительства некоторых генетических маркеров генов ферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на фармакокинетические параметры препаратов, используемых в терапии СНМП при ДГПЖ, что в итоге может отражаться на клиническом эффекте препаратов (тамсулозина, силодозина, дутастерида).

Исследования сообщают о роли полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP3A4 в вариативности фармакокинетических показателей тамсулозина [Kim K.A. et al., 2018; Takata R. et al., 2013; Villapalos-García G. et al, 2021 и др.]. В исследовании Takata и соавторов (2013) у пациентов с ДГПЖ было изучено влияние носительства некоторых однонуклеотидных rs16902947, rs7779057, rs35681285 и rs2122469 на значения пиковой концентрации (C_{max}) тамсулозина, хотя доказательная сила подобных ассоциаций этих SNP не достигали порога полногеномной значимости после коррекции Бонферрони. Авторы комментируют полученные данные тем, что выявленные полиморфизмы оказывают лишь аддитивное влияние на концентрацию препарата в крови и могут лишь частично объяснять вариативность фармакологического ответа на тамсулозин [Takata R. et al., 2013].

В исследовании Kim K.A. и соавторов (2018) оценивалась связь между носительством полиморфных маркеров гена CYP2D6, фармакокинетикой и гемодинамическим эффектом тамсулозина у 29 здоровых добровольцев. В исследовании проводилась оценка C_{max} и AUC до и после шестидневного курса приема тамсулозина в дозе 0,2 мг 1 раз в день в зависимости от носительства SNP генов CYP2D6 (*2,*4,*5,*10,*14,*21,*41, and *xN) и CYP3A5 (*3). Результаты исследования показали, что в группе пациентов с генотипом CYP2D6*10/*10 (n = 4) или *5/*10 (n = 2) значения C_{max} и AUC тамсулозина были выше на 66 и 103% по сравнению с группами пациентов с генотипами 1/*1, 1/*2, 1/*2xN или *2/*10xN по CYP2D6 и генотипами 1/*10, 1/*41 или *2/*5 по CYP2D6. В ходе исследования определено, что снижение метаболической активности CYP2D6 повышает уровень тамсулозина в крови и тем самым повышает его воздействие на организм пациента, и это может усугубить побочные эффекты, связанные с самим тамсулозином. Авторы сообщали, что влияние носительства данных полиморфизмов на кинетику препарата было выше, чем влияние ингибитора CYP2D6 пароксетина при его совместном приеме. Стоит отметить, что исследование было проведено в Южной Корее, тогда как полиморфизм CYP2D6 демонстрирует значительные различия между расовой и этнической принадлежностью. Так, например, носительство полиморфизма CYP2D6*10 (rs1065852) распространено в Восточной Азии и достигает 50% [Wang S. et al., 1993], тогда как в европейской популяции 2,5%, а в африканской 4,2% [Yeon J et al., 2018]. С другой стороны, исследование проводилось на здоровых молодых мужчинах, а не на пожилых мужчинах с ДГПЖ, так как известно, что AUC тамсулозина у добровольцев в возрасте 55-75 лет на 40% выше, чем у участников в возрасте 20-32 лет, что также могло повлиять на результаты [Kim K.A. et al, 2018]. Схожие данные были получены в исследовании Choi C.I. и соавторов (2012), где участвовало 22 здоровых добровольца. У носителей генотипа CYP2D6 *10/*10 значения C_{max} и AUC были выше на 40 и 64% соответственно по сравнению с носителями генотипа CYP2D6*1/*1 [Choi C-I et al, 2012].

В работе Villapalos-García G. и соавторов (2021) в группе 79 здоровых мужчин было показано, что у медленных (*4/*4 и *4/*5) и промежуточных (*1/*4, *1/*5, *4/*15) метаболизаторов по CYP2D6 выявлялись более высокие значения AUC (p = 0,004), более высокий t_{1/2} (p = 0,008) и более низкие показатели Cl/F (p = 0,006) по сравнению с нормальными (*1/*1) и быстрыми (1/*1 × 2) метаболизаторами. Помимо этого, были показаны тенденции к ассоциации

фармакокинетических показателей тамсулозина и аллельных вариантов генов цитохрома CYP3A5 (CYP3A5*3, rs776746) и транспортеров ABCG2 (rs2231142) и SLC22A1 (rs12208357) [Villalpos-García G. et al, 2021]. Но еще раз необходимо отметить, что исследование проводилось на здоровых добровольцах в ограниченной по объему выборке. Однако, учитывая полученные результаты, авторы высказывают предположение, что наличие возможности корректировки дозы тамсулозина позитивно отражалось бы на эффективности и безопасности фармакотерапии в целом.

Другой селективный антагонист α 1-адренорецепторов – силодозин обладает 32% биодоступностью в терапевтической дозе (8 мг/сутки). Связывается с белками плазмы крови на 97%. Метаболизируется с образованием двух метаболитов: KMD-3213G в результате глюкуронирования и KMD-3293 под действием алкоголь/альдегиддегидрогеназы. Среди всех метаболитов силодозина, лишь KMD-3213G является фармакологически активным [Lepor H. et al., 2010]. Влияние генетических факторов на метаболизм силодозина было также изучено в ряде исследований. Были выделены потенциальные генетические маркеры генов CYP3A4*18B (A>G rs28371759), CYP3A5*3 (rs776746) и UGT2B7*2 (C>T rs7439366) [Wang Z. et al., 2013]. В 2013 году с участием 31 здорового добровольца было проведено ассоциативное исследование связи носительства генетических маркеров ферментов, участвующих в метаболизме силодозина. В генах CYP3A4, являющемся ключевым членом семейства CYP3A, выявлены полиморфизмы, влияющие на кинетические параметры силодозина. У носителей аллелей CYP3A4*18B/*18B (rs28371759) наблюдается повышение активности фермента, что приводит к ускорению метаболизма препарата в организме. В исследовании было показано, что значения C_{max} были выше у носителей *1/*1 и *1/*18B, чем у *18B/*18B (p = 0,048) [Wang Z. et al., 2013]. Помимо CYP3A4 в метаболизме силодозина участвует CYP3A5, в генах которого носительство аллеля CYP3A5*3 (6986A > G, rs776746) приводит к кодированию белка без ферментативной активности, что отражается на кинетических параметрах: время достижения C_{max} силодозина было значительно выше у носителей полиморфизмов CYP3A5*1/*1, чем у CYP3A5*1/*3 и *3/*3 [Wang Z. et al., 2013]. Исследование продемонстрировало, что прием силодозина у носителей UGT2B7*2 приводит к повышению T_{1/2} на 26,4%, AUC на 25,6% по сравнению носителями UGT2B7*1 [Wang Z. et al., 2013]. Отмечается, что ген UGT2B7 имеет два наиболее распространенных аллельных варианта UGT2B7*1 и UGT2B7*2, причем экспрессия последнего приводит к снижению ферментативной активности. В том же исследовании полиморфизмы генов MDR1 (ABCB1), которые кодирует трансмембранный белок Р-гликопротеин, и алкоголь/альдегиддегидрогеназы не показывали никакой связи с кинетическими параметрами препарата, это позволяет предположить, что влияние этих генетических полиморфизмов на фармакокинетику силодозина имеет ограниченный характер. Необходимо дальнейшее изучение значимости носительства полиморфизмов CYP3A5*3 (rs776746) и CYP3A4*18B (rs28371759) на метаболизм силодозина и соответствующее клиническое влияние у пациентов с ДГПЖ. Ввиду того, что силодозин является субстратом Р-гликопротеина, имеет смысл оценить влияние некоторых аллельных вариантов гена ABCB1, кодирующих его сниженную активность (например, rs1045642, rs4148738). Влияние носительства полиморфных маркеров генов ферментов CYP3A4 и CYP3A5 на фармакокинетические параметры дутастерида были показаны в работе Villalpos-García G. и соавторов (2021). У носителей аллеля CYP3A4 *22 показатель AUC более чем в 2 раза выше, чем у носителей диких аллелей *1/*1. Однако эта разница не была значимой, вероятно, из-за маленького числа добровольцев, несущих аллель *22 (n = 2). У нормальных и промежуточных метаболитаторов по CYP3A5*3 (rs776746) выявлялось более высокое значение t_{max} по сравнению с медленными метаболитаторами, что могло отражаться на снижении скорости элиминации препарата у этой группы. Авторы отмечали, что после поправок статистическая значимость результатов сильно снижалась, что затрудняет их интерпретацию, и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения с большим объемом выборки.

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих транспортеры органических веществ, также приводят к изменениям фармакокинетики, так как эти белки располагаются на мембранах энтероцитов, гепатоцитов, нефроцитов? и таким образом участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения ЛП. Наиболее известными группами таких протеинов являются группа белков транспортеров растворенных веществ (solute carrier group, SLC) и Р-гликопротеин [Almazroo O.A. et al, 2017]. Р-гликопротеин представляет собой крупный мембранный белок, транспортирующий лекарственные средства из клетки наружу. Располагается на поверхности эпителиальных клеток, выстилающих тонкий и толстый кишечник, панкреатический проток, в мембране желчных канальцев печени, в проксимальных канальцах почек и в надпочечниках, также обнаруживается в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного) [Fromm M.F. et al, 2004]. Р-гликопротеин кодируется геном ABCB1, располагающимся на 7-й хромосоме (7q21.12) [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1]. Наиболее распространенными однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) гена ABCB1 являются 1236T>C (rs1128503), 2677T>G/A (rs2032582) и 3435T>C (rs1045642) [Wang D. et al, 2005]. Для аллельных вариантов 1236T>C (rs1128503), 2677T>G/A (rs2032582) и 3435T>C (rs1045642) гена ABCB1 выявлено большое количество ассоциаций с изменением фармакокинетических параметров (C_{max}, C_{ss}, AUC, T_{max}), профиля эффективности и безопасности широкого ряда препаратов-субстратов Р-гликопротеина из кардиологической (апиксабан, ривароксабан, дабигатран, клопидогрел) и онкологической (метотрексат, капецитабин,

цисплатин и др.) области [<https://www.pharmgkb.org/>]. Учитывая, что силодозин, фезотеродин и мирабегрон являются субстратами Р-гликопротеина, большим научным интересом представляется изучение связи носительства наиболее распространенных аллельных вариантов гена ABCB1 на возможную вариабельность кинетики, эффективности и безопасности терапии СНМП при ДГПЖ перечисленными препаратами.

Основных мировых научных конкурентов, занимающихся проблемой нет.

на английском языке

Introduction

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases among middle-aged, elderly and senile men. Traditionally, benign prostatic hyperplasia is considered the main pathogenetic link of lower urinary tract symptoms in men. BPH occurs in 70-75% of patients over 60 years of age and in 85-90% of patients over 80 years of age and is characterized by urinary dysfunction, enlargement of the prostate, and infravesical obstruction. One of the advances in recent years is the convincing evidence that LUTS is a progressive condition. It is known that in about 25% of men over 50 years old with urinary dysfunction caused by BPH the disease is clearly progressive, resulting in the need for surgical treatment. In the absence of absolute indications for surgical treatment, or the patient's refusal of surgical treatment, medical treatment aimed at improving the quality of life of the patient becomes fundamental. In this regard, one of the goals of drug therapy of BPH is to relieve LUTS in a short time, minimize side effects of treatment, prevent the development of complications and maintain the quality of life of patients at an acceptable level.

Unequivocally, the advantage of drug therapy is its low cost in comparison with surgical intervention. Costs per patient per year for conservative therapy is 2.2 times lower than for transurethral resection of the prostate [Lanes SF et al., 1996]. Also, it is worth noting the availability of conservative therapy: thus, according to US scientists, if at the end of XX century only 46% of patients with BPH underwent drug therapy, in 2002 - 82% [Vela-Navarrete R et al., 2005], and in recent years - 87-94% of patients with BPH [Filson CP et al., 2013]. In this regard, one of the goals of drug therapy of BPH is to stop LUTS in a short time, minimize the side effects of treatment, prevent the development of complications and maintain the quality of life of patients.

Drug therapy of urinary dysfunction caused by BPH is becoming more widely used, while surgical methods of treatment are becoming less popular [Hutchison A et al., 2007]. On the one hand, it is connected with the appearance of new medications, and on the other hand - with increasing knowledge and experience in pharmacotherapy of BPH and ways to optimize it. The possibilities of drug therapy are extremely diverse and include both combined administration of drugs from several pharmacological groups, and monotherapy.

Prescription of α_1 -AB is the most common variant of medical therapy of BPH and is used in patients with mild, moderate and severe LUTS in the absence of risk factors of BPH progression. If TUIP is considered to be the "gold standard" of surgical treatment of BPH, α_1 -ABs can be referred to the "gold standard" of conservative therapy of this disease. They are rightfully considered to be the drugs of choice in the treatment of urinary dysfunction in patients with BPH. The European Urological Association currently recommends their use as first-line drugs for the treatment of urinary dysfunction in patients with BPH [Gravas S et al., 2021]. Despite a wide choice of drugs of this group, all α_1 -adrenoblockers have similar clinical efficacy. Expressed symptomatic improvement and favorable dynamics of objective indices are usually achieved in the first 2-4 weeks of α_1 -adrenoblocker use and persist during the subsequent period of treatment.

When choosing drugs, clinicians give preference to selective α_1 -adrenoblockers, due to their good efficacy and acceptable safety. At the same time, the effectiveness of α_1 -adrenoblockers can vary in different groups of people, and up to 1/3 of patients can claim its ineffectiveness [Roehrborn CG, 2009; Lyseng-Williamson KA, 2002]. These features may be reflected in the variability of pharmacokinetic parameters of the drug, which can affect the effectiveness and safety of the drug.

Given the complex pathogenesis of urinary disorders in patients with BPH, it is obvious that the combined prescription of drugs of two different pharmacological groups allows to influence the complex mechanisms of pathogenesis of BPH and cause significant improvement of quality of life in patients with BPH. Working combinations include: combined use of 5-ARI and α_1 -AB, α_1 -AB and muscarinic receptor antagonists/beta3-adrenergic agonist and α_1 -AB+*i*PDE5.

Alpha-adrenoblockers

Nowadays, α_1 -adrenoblocker drugs are successfully used for BPH treatment with moderate and severe urinary disorders and they are the drugs of first choice for BPH-related LUTS treatment. To date, there are several α_1 -adrenoblockers in a doctor's arsenal. They differ in the degree of selectivity to different subtypes of α_1 -adrenoreceptors. Terazosin, doxazosin, and alfuzosin are non-selective α_1 -adrenoblockers and block all α_1 -adrenoreceptors equally. Selective α_1 -adrenoblockers include tamsulosin and silodosin. The most frequent side effects when taking α_1 -adreno-blockers are orthostatic

hypotension, dizziness, asthenia and the frequency of their development has a dose-dependent effect [Michel M et al., 2005]. Vasodilatory effects are most frequently expressed by doxazosin and terazosin, less often by alfuzosin and tamsulosin: the probability of cardiovascular adverse events is 3.3 and 3.7, 1.7 and 1.4 accordingly [Nickel JC et al., 2008]. Note that patients with concomitant cardiovascular disease and/or concomitant vasoactive drug therapy may be susceptible to vasodilation induced by α -blockers [Barendrecht MM et al., 2005]. These include hypotensive drugs (e.g., α -adrenoreceptor antagonists), diuretics, Ca²⁺ calcium channel blockers, ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, and phosphodiesterase inhibitors (PDEs) prescribed for erectile dysfunction or LUTS (Barendrecht MM et al, 2005).

The European Association of Urologists (2021) Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), including Benign Prostatic Obstruction (BPO), reports that all α 1-adrenoblockers are equally effective for LMICs if prescribed in adequate doses [EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021]. Thus, taking into account the same effectiveness of various selective α 1-adrenoblockers in the treatment of LUTS due to BPH, only safety parameters are crucial, so only tamsulosin and silodosin are used in real clinical practice.

Tamsulosin is a substrate of liver cytochrome P450 system enzymes. The metabolism of tamsulosin is widely studied. Biotransformation of tamsulosin occurs in the liver with the participation of enzymes of the cytochrome P450 system to form active metabolites. Simultaneous use of tamsulosin with potent inhibitors of CYP3A4 isoenzyme or in patients with impaired metabolism of CYP2D6 isoenzyme may lead to increased tamsulosin concentration that will affect the safety of pharmacotherapy [Flomax FDA label, 2012]. The use of a CYP2D6 inhibitor (e.g., paroxetine) or a CYP3A inhibitor (e.g., ketoconazole) may result in increased drug exposure [Troost J et al., 2011]. Tamsulosin has almost 100% bioavailability [Van Hoogdalem E et al., 1997], usually well tolerated, but the frequency of side effects correlates with the dose of the drug [Lowe S 2005]. Getting into the liver, it undergoes intensive metabolism with the formation of metabolites, but the overall pharmacological effect of the drug depends on the pharmacokinetics of the original compound (tamsulosin). In addition to pharmacological properties, the resulting metabolites may also have toxic properties. Common adverse drug reactions during tamsulosin administration are vascular complications (dizziness, hypotension, syncope); other reactions caused by the formed metabolites have also been described.

Silodosin is a substrate of liver cytochrome P450 system enzymes - CYP3A4 and CYP3A5 are most active, and changes in their activity may affect the drug exposure. This was confirmed in an in vitro study using CYP3A inhibitor cyclosporine A, and ketoconazole: simultaneous use of these drugs led to an increase in the average maximum concentration and total plasma exposure of silodosine [Hill LA et al., 2009, Miao LY et al., 2008]. In addition, UGT-glucuronyltransferase and alcohol/aldehyde dehydrogenase are involved in the metabolism of silodosine, and P-glycoprotein (ABCB1 gene) is involved in the transport of silodosine from the intestinal lumen after oral administration [Rapaflo FDA label, 2008]. Among adverse reactions, there is a significantly higher risk of ejaculatory dysfunction during silodosine administration [Ding H et al., 2013]. Among other unwanted adverse reactions against the background of using silodosin: diarrhea and nasopharyngitis, less often orthostatic hypotension and dizziness [Chapple CR et al., 2011]. It is also worth noting that the incidence of adverse reactions was higher in patients who took the drug for the first time.

5-alpha reductase inhibitors

The second class of drugs actively used in the therapy of LMICs are 5-alpha reductase enzyme inhibitors (5-ARIs). 5-ARIs are used in patients who are moderately to severely symptomatic with an enlarged prostate. Of the drugs for conservative treatment of patients with BPH, only 5-ARIs are capable of affecting prostate volume. 5 α -reductase inhibitors are a group of drugs influencing metabolism of testosterone and dihydrotestosterone in prostate tissues. 5 α -reductase inhibitors, used alone or in combination with α -blockers, have been shown to reduce prostate volume in patients with enlarged prostate after long-term treatment. For this reason, their use should be considered in men with troublesome LUTS and enlargement of the prostate [Gravas S 2021]. 5-ARIs reduce the severity of symptoms and increase the maximum urinary flow rate (Q_{max}) in men with enlarged prostate, but their effect is slower compared to α 1-blockers [Gravas S 2021]. Currently the most used two drugs of this pharmacological group - dutasteride and finasteride. Dutasteride is an inhibitor of 5-alpha reductase type 1 and 2 and causes a more pronounced reduction of dihydrotestosterone (DHT) levels in the prostate than finasteride, which inhibits only the 2nd type of the enzyme. Both drugs by affecting the level of DHT activate the processes of natural apoptosis in the prostate and cause a decrease in its volume [Naslund MJ et al., 2007]. The minimum period of therapy, after which the effect of 5 α -reductase inhibitors becomes evident, is 6-12 months, but optimal results can be achieved only with long-term (multi-year) therapy. In the metabolism of drugs of group of inhibitors of 5 α -reductase are involved enzymes of cytochrome system P450: in dutasteride - CYP3A4, CYP3A5 [Marihart S et al., 2005], and in finasteride - CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 and CYP3A43 [Hulin-Curtis SL et al., 2010]. In a study of the carriage of CYP3A5 allelic variants on the pharmacokinetics of dutasteride, "normal" and "intermediate" metabolizers showed higher T_{max} compared to "slow" metabolizers. However, the association did not remain significant after correction of the false discovery rate, which negates the need for further study of the effect of polymorphisms on the pharmacokinetics of the drug.

M-cholinoblockers

The third class of drugs used in the treatment of LUTS are M-cholinoblockers (m-CBs). They are traditionally used to treat urinary disorders caused by disrupted contractions of the detrusor - the bladder muscle. The main principles of their action are to slow down conduction along the fibers of the parasympathetic nervous system and, accordingly, to reduce the severity of disorders of the accumulative phase. In addition, muscarinic receptor blockers have been used for more than 20 years in the treatment of overactive bladder (OAB). It is known that OAB is registered in about 60% of patients with infravesical obstruction. Works of recent years have popularized the algorithm of prescribing these drugs if the 1st line therapy drugs, which include α 1-adrenoblockers, were ineffective in the first 2-4 weeks of treatment [Gravas S 2021]. In this case, muscarinic receptor antagonists can be prescribed as additional drugs in combination with α 1-adrenoblockers or as monotherapy. V. Sacalis et al., studying the effects of antimuscarinic drugs on prostate tissue, came to the conclusion that therapy with solifenacin at a dose of 5 mg/day affects the vascularization of prostate tissue, and as a consequence, contributes to the reduction of its volume [Sakalis V et al., 2015]. The main disadvantage of this group of drugs is the risk of acute urinary retention (AUR). According to the literature, the incidence of this complication ranges from 1% according to randomized trials to 2.5% in clinical practice [Huang EY-H et al., 2013]. A number of authors believe that it is possible to reduce the likelihood of acute urinary retention against the background of m-CBs therapy by prescribing minimal doses at the initial stage of therapy. In the well-known work of K. Park et al. on the experience of using low doses of m-CBs in BPH, in which the authors concluded that for the initial therapy of m-CBs it is reasonable to use minimal doses of tolterodine (2 mg) [Park KK et al., 2013]. The most commonly prescribed representatives of this group: solifenacin, tolterodine and fesoterodine are metabolized by the liver with participation of CYP3A and CYP2D6 [Hesch K 2007]. Currently, there are already a number of studies on the effect of cytochrome P450 enzyme inhibitors and genes encoding their enzymatic activity on the pharmacokinetics of drugs. For example, co-administration of a powerful CYP2D6 inhibitor fluoxetine with tolterodine, in two groups of patients, phenotypically presented as "fast" and "slow" metabolizers, led to an increase in serum drug in 4.4 times and 30 times respectively [Brynne N et al., 1999]. In a similar study of fesoterodine, administration of the CYP3A4 inhibitor ketoconazole resulted in a 2.3-fold increase in Cmax in "fast" and a 2.5-fold increase in "slow" [Malhotra B et al., 2009]. Similar 2-fold increase of AUC and Cmax was registered earlier at simultaneous administration of ketoconazole and tolterodine in the group of "slow" metabolizers [Brynne N et al., 1999]. Solifenacin, metabolized by CYP3A4, coadministration of ketoconazole led to an increase in Cmax by 1.43 times and approximately 2-fold increase in AUC [Swart PJ et al., 2006]. Since these drugs affect muscarinic receptors throughout the body, antimuscarinic drugs often cause adverse events such as dry mouth, constipation, increased intraocular pressure and dry eyes [Gravas S 2021]. Dry mouth as the most frequent side effect of cholinolytics is caused by blockade of salivary gland receptors, constipation by the effect on corresponding intestinal receptors, increase of intraocular pressure by blockade of iris receptors.

The urologist's arsenal has a drug approved for use in GABA that is different in its mechanism of action from M-CHB - mirabegron, which belongs to the class of β 3-adrenergic agonist. Studies have demonstrated relaxation of bladder smooth muscles, as well as an increase in cAMP concentrations in the bladder tissues when exposed to mirabegron. Thus, mirabegron improves the reservoir function of the bladder by stimulating the β 3-adrenoreceptors located in its wall. According to large DRAGON, TAURUS studies, the efficacy of mirabegron is comparable to that of cholinolytics, but dry mouth was more frequently reported in patients receiving cholinolytics. No QT interval prolongation was registered on the electrocardiogram during long-term treatment with mirabegron [Chapple CR et al., 2011]. Metabolized in the liver, involving CYP3A, mirabegron can act in part as an irreversible or quasi-irreversible inhibitor of CYP2D6, depending on the metabolism [Krauwinkel W et al., 2014].

Phosphodiesterase Inhibitors Type 5

Phosphodiesterase inhibitors type 5 (iPDE-5) are also used in the treatment of LUTS/BPH, and more specifically its only representative tadalafil, in a fixed dosage of 5 mg once a day. The first works, testifying about significant positive effect of phosphodiesterase inhibitors of type 5 not only on erectile function, but also on LUTS severity, were published already in 2002, i.e. 4 years after the appearance of the first iPDE-5 [Sairam K et al., 2002]. Nevertheless, only in 2010, these drugs were included in the official list of the European Association of Urologists as a means of LUTS drug treatment [Gravas S et al., 2022]. Currently, only one iPDE-5 - tadalafil in 5 mg regimen for daily use is officially registered in Russia for LUTS indications. The mechanisms by which iPDE-5 inhibitors contribute to the improvement of LUTS/BPH are multifactorial in nature: cGMP-mediated vascular relaxation; relaxation of prostate and bladder smooth muscle, and reduction of afferent nerve activity, which can complement the vascular effect. It causes a 22-37% decrease in the IPSS score by reducing the severity of both groups of symptoms - the emptying and filling phases. Tadalafil can be prescribed in monotherapy and in combination with conventional drugs in men suffering from both LUTS/BPH and ED. The standard contraindication to prescription of iPDE-5 inhibitors due to the high risk of hypotension is their combination with nitrates. Tadalafil is a substrate of the hepatic enzyme

CYP3A4 and is affected by a number of drugs that induce or inhibit this enzyme [Ring BJ et al., 2005].

Safety of pharmacotherapy in patients with BPH

In some patients with BPH, monotherapy or combination therapy is associated with the development of adverse reactions. When prescribing M-CBs it is dry mouth (up to 16% of cases), constipation (up to 4%), problems during urination (up to 2%), nasopharyngitis (up to 3%), dizziness (up to 5%) [Gravas R et al., 2021 EUA Guidelines], the frequency of which has a dose-dependent effect [Oefelein MG 2011]. Also used in OAB, a different mechanism of action of mirabegron caused: hypertension (5.9%), nasopharyngitis (2.8%), dry mouth (2.8%), headaches (3.7%), upper urinary tract infections (1.4%) [Khullar V et al., 2012]. In the course of research it was noted that the increase in HR had a dose-dependent effect. In the tadalafil group, according to the results of a meta-analysis, the most common are: headache (4.6%), dyspepsia (3.1%), back pain (2.5%), hot flashes (1.2%), heartburn (1%) [Gacci M et al., 2012]. The most expressed adverse events of 5-ARI inhibitors are related to sexual function and include decreased libido, erectile dysfunction and, less frequently, ejaculation disorders, such as retrograde ejaculation, absence of ejaculation or reduced ejaculate volume. Tamsulosin therapy noted: headaches (14.3%), dizziness (11.9%), runny nose (11.2%), retrograde ejaculation (10.8%), weakness (6%), whose frequency also had a dose-dependent effect [Walt TJ et al, 2002]. In silodosin, a highly selective α 1-AB: retrograde ejaculation (21.9%), headaches (3.7%), dizziness (3.7%), diarrhea (3.7%) [Ding H et al., 2013].

Despite greater efficacy compared to monotherapy, combination therapies tend to cause more adverse drug reactions [Greco KA et al., 2008]. In the group taking tamsulosin with tadalafil, commonly reported adverse events included myalgia (43%), headache (32%), back pain (27%), and dizziness (8%) [Cantrell MA et al., 2013]. Treatment with the dutasteride/tamsulosin combination may cause dizziness, erectile dysfunction, decreased libido, retrograde ejaculation, and gynecomastia [Duodart® (dutasteride and tamsulosin 0.5 mg/0.4 mg) capsules - Drug Label]. Dry mouth (8%), constipation (2.7%), heartburn (1.8%), nausea (0.3%), and headache (1.2%) occurred in combination therapy of tamsulosin with solifenacin, and their frequency increased with increasing solifenacin dose [van Kerrebroeck Pet al., 2013]. Considering all the above, the safety profile of LUTS therapy in BPH has a key role, since the prescribed therapy is used for a long time, often for life, and refusal of treatment in connection with the development of ADRs has a negative impact on the future health prospects of the patient.

Pharmacogenetics of drugs for BPH

Pharmacogenetic testing allows individual therapy based on the results of a genetic test: from the prescription of a drug without prior selection and optimal dosage from the beginning of treatment to the choice of the most suitable drug form and method of delivery. Genetic testing is actively introduced into clinical practice, rapidly becoming cheaper and becoming a routine method of laboratory diagnosis and screening of patients [Sychev DA, 2011]. Genetic features of a patient affecting the pharmacological response are point mutations, the so-called single nucleotide polymorphisms (SNPs). It is the existence of single nucleotide polymorphisms in a particular gene that can determine the genetically determined contribution to the individual pharmacological response [Kukes V.G. 2011]: high effectiveness when using drugs, the development of adverse side effects [Ivashchenko D.V. 2013], resistance (low effectiveness or no therapeutic effect) when using drugs.

Cytochrome P450 is a superfamily of enzymes that catalyze the metabolism of a large number of endogenous and exogenous compounds. It plays a major role in the biotransformation of xenobiotics and catalyzes 70-80% of the reactions that occur in all stages of drug metabolism [Chen T.L. et al., 1995]. Drugs and xenobiotics in humans are primarily metabolized by isoenzymes of cytochrome P450 families CYP1, CYP2, CYP3 and CYP4. About 90% of the metabolic activity depends on 6 isoenzymes: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP2E1 [Wijnen P.A. et al., 2007]. CYP2D6 is considered one of the most significant metabolizers of LP - it carries out oxidation (phase I metabolism) of 30-35% of the drugs used. CYP2D6 can metabolize a wide range of drugs, including analgesics (e.g. codeine, tramadol), antidepressants (tricyclic antidepressants), hypotensive agents (e.g. metoprolol, bisoprolol) and anticancer agent, tamoxifen [Gaedigk A., 2018; Hicks J.K., 2015; Beoris M., 2016; Fleeman N., 2011]. However, it is worth noting that CYP2D6 is only 2-4% of the total CYP in the liver [Williams I.S., 2018], it is the main enzyme that metabolizes drugs. The activity of this cytochrome can be genetically determined. The CYP2D6 gene is highly polymorphic and more than 100 star (*) polymorphic variants are currently known, listed in the human CYP450 nomenclature allele database catalog [Sim S.C., 2013]. The allelic variants are grouped by functional activity: Non-functional alleles (*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *36, *40, *42, *56), alleles with reduced activity (*9, *10, *17, *29, *41, *44, *49), alleles with normal function (*1, *2, *35, *43, *45), alleles with increased activity (in cases of gene duplications or multiplications - *1xN, *2xN) [Gaedigk A., 2018]. The combination of CYP2D6 alleles is used to determine the patient's genotype. Based on the evaluation of enzyme activity, patients can be assigned to one of five categories of patients according to their ability to metabolize substrates: "slow" metabolizers (PM), "intermediate" metabolizers (IM), "intermediate metabolizers, IM), "normal" metabolizers (extensive), EM, "fast metabolizers (RM), ultrarapid metabolizers (UM) [Caudle K.E., 2017]. To date, pharmacogenetics has developed the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Netherlands Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guidelines based on this

categorization of CYP2D6 metabolizers providing recommendations for specific drugs (tamoxifen, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, opioids, ondansetron) to adjust doses or drugs that are expected to be ineffective or harmful to patients [Taylor C. , 2020]. Ethnic heterogeneity in the prevalence of CYP2D6 markers should be kept in mind. For example, non-functional alleles (*3 or *4) have reduced metabolism [Panagiotidis G., 2007], and unlike European populations, are rare in Asian populations [Nasyrova R.F., 2019]. CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*41 markers encoding a nonfunctional phenotype and a phenotype with reduced activity are the most studied and common in Caucasoid populations. However, for CYP2D6, keep in mind the panel of allelic variants that may contribute to changes in enzyme activity - the contribution of some should not be excluded when examining the role of others; the association of CYP2D6 markers should be evaluated comprehensively together.

CYP3A subfamily consists of 4 enzyme isoforms CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 and CYP3A43 [Domanski T.L. et al, 2001]. Genes encoding these isoenzymes are located on adjacent loci 7 of chromosome. Structural proximity of their molecules leads to the fact that up to 85% of isoenzyme substrates are shared. These isoforms are present in the human liver in varying proportions and constitute about 30% of the total CYP enzymes. Among the human CYP3A enzymes, CYP3A4 and CYP3A5 are considered the most important in drug metabolism [Williams J.A. et al, 2002; Huang W. et al, 2004]. Both enzymes are present in large quantities in the liver and intestine [Shimada T. et al, 1994; Kivistö K.T. et al, 1996]. Previous studies characterized CYP3A4 as a highly polymorphic enzyme (variant alleles *1-*22). However, most of the variant alleles cannot explain 10-100-fold differences in CYP3A4 activity in different populations [Lamba JK et al, 2002; Ozdemir V. et al, 2000; Westlind A. et al, 1999]. This may be due to either their limited effect on the enzyme activity or their very low frequency (<0.1%). It is different with CYP3A4*22 allele. Thus, the CYP3A4*22 variant (rs35599367) encodes an enzyme with reduced enzymatic activity for which significant associations with decreased clearance of a number of drugs (clopidogrel, tacrolimus, cyclosporine, tricyclic antidepressants, simvastatin, etc.) were shown, which required adjustment of drug doses [Mulder TAM et al, 2021]. Another interesting variant for researchers is CYP3A4*1B (rs2740574), which determines the expression of the enzyme with reduced activity. In pharmacokinetic studies, CYP3A4*1B carriage has been associated with decreased dose-dependent concentrations (C₀/D) of tacrolimus and cyclosporine. In patients on simvastatin, CYP3A4*1B reduced the risk of dose reduction or switching to another therapy during simvastatin treatment [Saiz-Rodríguez M et al, 2020].

For the CYP3A5 gene, which is also highly polymorphic, up to 25 allelic variants (designated as *1-*9) have been described; CYP3A5*1 is considered the functional allele. In European populations, a polymorphic variant of CYP3A5*3 gene (rs776756, 6986A>G) that is characterized by reduced expression of the enzyme is very common - carriers of homozygous CYP3A5*3/*3 genotype do not express it, while presence of at least one CYP3A5*1 allele leads to pronounced enzyme expression [Werk A.N. et al., 2014]. The frequency of CYP3A5*3 allele varies significantly in different populations, which helps explain the high interethnic variability for CYP3A5 [Elens L. et al, 2013]. According to various data, from 82 to 95% of Caucasoids are carriers of CYP3A5*3 allele [Thompson E.E. et al, 2004; Werk A.N. et al, 2014]. When carrying the CYP3A5*1 allele, more than 50% of CYP3A substrates are metabolized by the CYP3A5 allele isoenzyme [Fukasawa T. et al, 2007; Lin Y.S et al, 2002]. CYP3A5*6 and CYP3A5*7 alleles are less studied, non-functional, found mainly in black populations [Werk A.N. et al, 2014]. The scientific literature widely presents data on the effect of allelic variants of CYP3A5 on changes in the parameters of pharmacokinetics, metabolism, safety efficacy of various groups of drugs (tamoxifen, atorvastatin, simvastatin, apixaban, dabigatran, etc.) [Pharmgkb.org]. For CYP3A5 there are professional recommendations for dosing of drugs [Birdwell K.A. et al, 2015].

These developments show the possibility of using genetic information about a patient when selecting and prescribing a particular pharmacotherapy. Taking into account a rather high frequency of possible ADRs against the background of taking drugs to treat LUTS in BPH (α 1-adrenoreceptors, 5- α reductase inhibitors, M-cholinoblockers/beta3-adrenergic agonist, type 5 phosphodiesterase inhibitors), use of personalization methods based on pharmacogenetic and metabolomic biomarkers might also make sense in the urological practice. This could allow to identify patients with a high risk of such ADRs and choose an acceptable monopharmacotherapy or a combination in advance. At the same time, at this stage of development there is a need to identify and verify genetic and metabolomic predictors of safe and effective use of drugs for the treatment of LUTS in BPH [Choi C-I et al, 2012; Kim K-A et al, 2018; Villapalos-García G. et al, 2021].

As shown above, almost all drugs used to treat LUTS in BPH are metabolized by the enzymes CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5. There are a number of pharmacogenetic studies on the effect of carriage of certain genetic markers of CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5 enzyme genes on pharmacokinetic parameters of drugs used in BPH therapy, which ultimately can affect the clinical effect of a drug (for tamsulosin, silodosin, dutasteride).

Studies have reported a role for CYP2D6 and CYP3A4 gene polymorphisms in the variability of tamsulosin pharmacokinetic parameters [Kim K.A. et al, 2018; Takata R et al, 2013; Villapalos-García G. et al, 2021 et al]. A study by Takata et al. (2013) in patients with BPH examined the effect of carrying some single-nucleotide rs16902947, rs7779057, rs35681285, and rs2122469 on tamsulosin peak concentration (C_{max}) values, although the probative power of these SNP associations did not reach the full genomic significance threshold after Bonferroni correction.

The authors comment on the findings that the identified polymorphisms have only an additive effect on the blood concentration of the drug and can only partially explain the variability of the pharmacological response to tamsulosin [Takata R et al., 2013].

A study by Kim K.A. et al. (2018) evaluated the association between CYP2D6 gene polymorphic marker carriage, pharmacokinetics, and hemodynamic effects of tamsulosin in 29 healthy volunteers. The study assessed C_{max} and AUC before and after a six-day course of tamsulosin administration at a dose of 0.2 mg once daily, depending on SNP carriage of the CYP2D6 (*2, *4, *5, *10, *14, *21, *41, and *xN) and CYP3A5 (*3) genes. The results showed that C_{max} and AUC values of tamsulosin were 66% and 103% higher in the group of patients with the CYP2D6*10/*10 genotype (n = 4) or *5/*10 (n = 2) compared with the groups of patients with CYP2D6 genotype 1/*1, *1/*2, *1/*2xN or *2/*10xN and CYP2D6 genotypes *1/*10, *1/*41 or *2/*5. The study determined that decreased metabolic activity of CYP2D6 increases tamsulosin blood levels and thereby increases its effects on the patient, which may exacerbate the side effects associated with tamsulosin itself. The authors reported that the effect of carrying these polymorphisms on drug kinetics was greater than that of the CYP2D6 inhibitor paroxetine when taken together. It is worth noting that the study was conducted in South Korea, whereas the CYP2D6 polymorphism demonstrates significant differences between race and ethnicity. For example, carriage of the CYP2D6*10 (rs1065852) polymorphism is common in East Asia and reaches 50% [Wang S et al., 1993], whereas in the European population 2.5% and in the African population 4.2% [Byeon J et al., 2018]. On the other hand, the study was conducted on healthy young men and not on older men with BPH, as it is known that the AUC of tamsulosin in volunteers aged 55-75 years is 40% higher than in participants aged 20-32 years, which could also affect the results [Kim K.A. et al., 2018]. Similar data were obtained in a study by Choi C.I. et al. (2012), which involved 22 healthy volunteers. C_{max} and AUC values were 40 and 64% higher, respectively, in CYP2D6 *10/*10 genotype carriers compared to CYP2D6*1/*1 genotype carriers [Choi C-I et al, 2012].

In Villapalos-García G. et al. (2021) in a group of 79 healthy men showed that slow (*4/*4 and *4/*5) and intermediate (*1/*4, *1/*5, *4/*15) CYP2D6 metabolizers showed higher AUC values (p = 0, 004), higher t_{1/2} (p = 0.008), and lower Cl/F values (p = 0.006) compared with normal (*1/*1) and rapid (1/*1 × 2) metabolizers. In addition, trends have been shown in the association of the pharmacokinetic performance of tamsulosin and allelic variants of the cytochrome CYP3A5 (CYP3A5*3, rs776746) and ABCG2 (rs2231142) and SLC22A1 (rs12208357) transporters genes [Villapalos-García G. et al, 2021]. But again, it should be noted that the study was conducted on healthy volunteers in a limited sample size. However, in general, considering the results obtained, the authors suggest that the availability of tamsulosin dose adjustment would have a positive impact on the efficacy and safety of pharmacotherapy in general.

Another selective α₁-adrenoceptor antagonist, silodosin, has 32% bioavailability at the therapeutic dose (8 mg/day). It is 97% bound to blood plasma proteins. It is metabolized with the formation of two metabolites: KMD-3213G as a result of glucuronidation and KMD-3293 under the action of aldo/aldehyde dehydrogenase. Among all silodosine metabolites, only KMD-3213G is pharmacologically active [Lepor H et al., 2010]. The influence of genetic factors on silodosine metabolism has also been studied in several studies. Potential genetic markers of CYP3A4*18B (A>G rs28371759), CYP3A5*3 (rs776746) and UGT2B7*2 (C>T rs7439366) genes were identified [Wang Z et al., 2013]. In 2013, an association study was conducted with 31 healthy volunteers to link the carriage of genetic markers of enzymes involved in the metabolism of silodosine.

Polymorphisms affecting the kinetic parameters of silodosine were identified in CYP3A4 genes, which is a key member of CYP3A family. Carriers of CYP3A4*18B/*18B (rs28371759) alleles have increased enzyme activity, which leads to an acceleration of drug metabolism in the body. The study showed that C_{max} values were higher in *1/*1 and *1/*18B carriers than in *18B/*18B (p = 0.048) [Wang Z et al., 2013]. In addition to CYP3A4, CYP3A5 is involved in silodosin metabolism, in the genes of which CYP3A5*3 allele carriage (6986A > G, rs776746) leads to encoding protein without enzymatic activity, which is reflected in kinetic parameters: the time to reach C_{max} of silodosine was significantly longer in CYP3A5*1/*1 polymorphism carriers than in CYP3A5*1/*3 and *3/*3 [Wang Z et al. , 2013]. A study demonstrated that silodosine administration in UGT2B7*2 carriers resulted in a 26.4% increase in T_{1/2}, 25.6% increase in AUC compared to UGT2B7*1 carriers [Wang Z et al., 2013]. It is noted that the UGT2B7 gene has the two most common allelic variants UGT2B7*1 and UGT2B7*2, expression of the latter leads to decreased enzymatic activity. In the same study, polymorphisms of the MDR1 (ABCB1) gene, which encodes the transmembrane protein P-glycoprotein, and ALDH/ADH showed no relationship with the kinetic parameters of the drug, which suggests that the effect of these genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of silodosin is limited. The significance of CYP3A5*3 (rs776746) and CYP3A4*18B (rs28371759) polymorphisms carriage on silodosine metabolism and the corresponding clinical impact in patients with BPH needs further investigation. Due to the fact that silodosine is a substrate of P-glycoprotein, it makes sense to evaluate the effect of some allelic variants of the ABCB1 gene encoding its reduced activity (e.g., rs1045642, rs4148738).

The effect of CYP3A4 and CYP3A5 gene polymorphism carriers on the pharmacokinetic parameters of dutasteride was shown in Villapalos-García G. et al. (2021). Carriers of the CYP3A4 *22 allele had more than 2-fold higher AUC than carriers of the wild-type *1/*1 alleles. However, this difference was not significant, probably because of the small number of volunteers

carrying the *22 allele (n = 2). Normal and intermediate CYP3A5*3 (rs776746) metabolizers showed a higher tmax value compared to slow metabolizers, which may have reflected a lower drug elimination rate in this group. The authors noted that after corrections, the statistical significance of the results was greatly reduced, making them difficult to interpret. Single-nucleotide polymorphisms in the genes encoding transporters of organic substances also lead to changes in pharmacokinetics, since these proteins are located on the membranes of enterocytes, hepatocytes, and nephrocytes and thus participate in the processes of absorption, distribution, and excretion of drugs. The most known groups of such proteins are solute carrier group (SLC) and P-glycoprotein [Almazroo OA et al., 2017]. P-glycoprotein is a large membrane protein that transports drugs from the cell to the outside. It is located on the surface of epithelial cells lining the small and large intestine, pancreatic duct, in the membrane of bile ducts of the liver, in the proximal tubules of the kidneys and adrenal glands, is also found in the endothelial cells of histohematic barriers (hematoencephalic, hematovarial, hematotesticular and hematomplacental) [Fromm MF et al, 2004]. P-glycoprotein is encoded by the ABCB1 gene located on chromosome 7 (7q21.12) [<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1>]. The most common single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the ABCB1 gene are 1236T>C (rs1128503), 2677T>G/A (rs2032582) and 3435T>C (rs1045642) [Wang D. et al, 2005]. For allelic variants 1236T>C (rs1128503), 2677T>G/A (rs2032582) and 3435T>C (rs1045642) of ABCB1 gene a great number of associations with changes of pharmacokinetic parameters (Cmax, Css, AUC, Tmax) were revealed, efficacy and safety profile of a wide range of substrate drugs P- from cardiology (apixaban, rivaroxaban, dabigatran, clopidogrel) and cancer (methotrexate, capecitabine, cisplatin, etc.) [<https://www.pharmgkb.org/>]. Considering that silodosin, fezoterodine and mirabegron are P-glycoprotein substrates it is of great scientific interest to study the relationship of carriage of the most common allelic variants of the ABCB1 gene on the possible variability of kinetics, effectiveness and safety of LUTS therapy with the above drugs.

There are no major world scientific competitors involved in the problem.

4.6. Предлагаемые методы и подходы, общий план работы на весь срок выполнения проекта и ожидаемые результаты (объемом не менее 2 стр.; в том числе указываются ожидаемые конкретные результаты по годам; общий план дается с разбивкой по годам)

на русском языке

Для проведения исследования будет получено разрешение от локального Этического комитета при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Исследование будет проведено при участии пациентов, обращающихся в амбулаторно-поликлинические учреждения. В клиническое исследование будут включены пациенты, предъявляющие жалобы на симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП), с подтвержденным диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) (N40). От каждого участника будет получено письменное информированное согласие на сбор и хранение образцов биологического материала, а также обработку персональных данных. Включение в исследование будет происходить на первом визите при первом обращении пациента к врачу. Целевое значение выборки – 300 пациентов.

Критерии включения:

- мужчины старше 40 лет ;
- наличие диагноза «доброкачественная гиперплазия предстательной железы (N40)»;
- жалобы на выраженные симптомы нижних мочевыводящих путей по шкале IPSS более 9 баллов;
- объемом остаточной мочи менее 100 мл по данным УЗИ;
- объемом предстательной железы от 30 до 70 см³;
- уровень простатического специфического антигена (ПСА) < 4 нг/мл;

Критерии не включения:

- осложненное течение ДГПЖ;
- инфекции мочевыводящих путей;
- сопутствующие онкологические заболевания;
- сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность.

Критерии исключения:

- выявление лекарственной непереносимости;

- отказ пациента от приема назначаемой терапии;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Оценка и верификация симптомов

В момент включения пациента в исследование будет собран анамнез заболевания, будет проведена оценка симптомов с помощью комплекса клинических (оценка проявления СНМП по международному индексу симптомов при заболеваниях простаты (IPSS) и шкале оценки качества жизни (QoL) и инструментальных (уродинамические показатели: максимальная скорость потока мочи и средняя скорость мочеиспускания, определение остаточной мочи и объема простаты по данным УЗИ) методов.

Пациенты будут получать терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями и стандартами лечения (см. схему дизайна исследования в Приложении).

Для верификации диагноза ДГПЖ у всех участников исследования будет проведен комплекс лабораторно-инструментальных исследований: клинический и биохимический анализ крови с определением ПСА общего и свободного, ультрасонография предстательной железы и мочевого пузыря, пальцевое ректальное исследование). С целью определения степени тяжести ДГПЖ выбрана классификация заболевания по Гьюону, которая позволяет объективно оценить исходное состояние больного и дальнейшую динамику в результате лечения.

Для определения динамики симптомов нижних мочевых путей на фоне проводимой терапии будут использованы следующие параметры: объем остаточной мочи (ООМ) по данным УЗИ и уродинамические показатели максимальной скорости потока мочи и средней скорости мочеиспускания (Q_{max}).

С целью оценки частоты и структуры развития неблагоприятных побочных реакций и/или неэффективности терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ будет охарактеризована динамика клинических проявлений заболевания в виде уменьшения СНМП по данным оценки IPSS и QoL, уменьшения объема остаточной мочи и объема предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), увеличения максимальной скорости мочи и средней скорости мочеиспускания по данным урофлоуметрии (Q_{max}).

Дизайн исследования (см. рис. 1 в приложении)

Все пациенты будут получать терапию только в соответствии с современными клиническими рекомендациями и утвержденными стандартами лечения пациентов с СНМП при ДГПЖ [Клинические рекомендации МЗ РФ от 2020 г.].

В процессе исследования на Визите 0 (на 1-е сутки) после включения в исследование от каждого пациента будут получены образцы венозной крови для генотипирования, измерения уровня экспрессии микро-РНК (проба «до» - до назначения ЛП), а также образцы утренней мочи для фенотипирования метаболической активности изоферментов цитохрома P450 (проба «до»). Согласно клиническим рекомендациям и стандартам:

I. пациентам с объемом предстательной железы <50 см³ будет назначена терапия α1-адреноблокаторами (тамсулозин или силодозин);

На Визите 1 (на 14-е сутки) от каждого пациента, которым был назначен препарат из группы α1-адреноблокаторов, будут получены образцы венозной крови для измерения равновесной концентрации ЛП и уровня экспрессии микро-РНК (проба «после 1»), а также образцы утренней мочи для фенотипирования метаболической активности изоферментов цитохрома P450 (проба «после 1»).

Далее согласно клиническим рекомендациям и стандартам ведения пациентов с СНМП при ДГПЖ по результатам сбора анамнеза и оценки эффективности проводимой фармакотерапии (результаты по IPSS, QoL, УФМ, ООМ) будет произведена корректировка терапии (включение ЛП из групп иФДЭ-5, или М-ХБ, или бета-3 агон) или сохранение прежней с продолжением приема α1-адреноблокатора.

На Визите 2 (на 28-е сутки) от каждого пациента, которому терапия была скорректирована на предыдущем этапе, будут получены образцы венозной крови для измерения равновесной концентрации ЛП (иФДЭ-5, или М-ХБ, или бета-3 агон) и уровня экспрессии микро-РНК (проба «после 2»), а также образцы утренней мочи для фенотипирования метаболической активности изоферментов цитохрома P450 (проба «после 2»). Будет собран анамнез, проведена клиническая оценка терапии (IPSS, QoL, УФМ, ТРУЗИ ПЖ, ООМ).

На Визите 3 (на 56-е сутки) у каждого пациента будет собран анамнез и проведена клиническая оценка терапии (IPSS, QoL, УФМ, ООМ).

II. пациентам с объемом предстательной железы >50 см³ – терапия с помощью комбинации α-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы (дутастерид, финастерид).

У пациентов с объемом предстательной железы >50 см³, которым на Визите 0, был назначен препарат группы ингибиторов 5-альфа-редуктазы, контрольная клиническая оценка будет проведена через 3 месяца: будет собран анамнез, проведены стандартные процедуры оценки IPSS, QoL, УФМ, ТРУЗИ ПЖ, ООМ; будут получены образцы

венозной крови для измерения равновесной концентрации препарата ингибитора 5-альфа-редуктазы и уровня экспрессии микро-РНК (проба «после»), а также образцы утренней мочи для фенотипирования метаболической активности изоферментов цитохрома P450 (проба «после»). При отсутствии эффективности будет рассмотрена необходимость оперативного вмешательства и окончания участия в данном исследовании. Схема дизайна исследования приведена на рисунке 1 в Приложении.

От каждого пациента будет получено от 4 до 6 образцов венозной крови и от 2 до 3 образцов мочи в зависимости от назначаемой терапии (см. таблицу 3 в Приложении):

1. У пациентов, получающих терапию только α -АБ:

- на Визите 0 – один образец мочи для фенотипирования по CYP2D6/CYP3A до назначения ЛП, один образец венозной пробы для генотипирования, второй для определения концентрации микро-РНК до назначения ЛП;
- на Визите 1 второй образец мочи для фенотипирования по CYP2D6/CYP3A после начала приема ЛП, третий образец крови для определения концентрации α 1-адреноблокатора, четвертый – для определения концентрации микро-РНК после начала приема ЛП.

2. У пациентов, которые получают скорректированную терапию комбинацией α -АБ+ иФДЭ-5/М-ХБ/бета-3 агон:

- на Визите 0 – один образец мочи для фенотипирования по CYP2D6/CYP3A до назначения ЛП, один образец крови для генотипирования, второй - для определения концентрации микро-РНК до назначения ЛП;
- на Визите 1 – второй образец мочи для фенотипирования по CYP2D6/CYP3A после начала приема ЛП, третий образец крови для определения концентрации α 1-АБ, четвертый для определения концентрации микро-РНК после начала приема ЛП;
- на Визите 2 – третий образец мочи для фенотипирования по CYP2D6/CYP3A после начала приема комбинации с α 1-АБ, пятый образец крови для определения концентрации второго препарата в комбинации, шестой - для определения концентрации микро-РНК после начала приема второго ЛП в комбинации.

3. У пациентов с объемом предстательной железы >50 см³, которым на Визите 0, был назначен препарат группы ингибиторов 5-альфа-редуктазы:

- на Визите 0 – один образец мочи для фенотипирования по CYP2D6/CYP3A до назначения ЛП; один образец крови для генотипирования, второй - для определения концентрации микро-РНК до назначения ЛП;
- на Визите 1 – второй образец мочи для фенотипирования по CYP2D6/CYP3A после начала приема ЛП, третий образец крови для определения концентрации препарата из группы ингибиторов 5-альфа-редуктазы, четвертый – для определения концентрации микро-РНК после начала приема ЛП.

График и количество проб для отбора у пациентов, получающих разную фармакотерапию, представлены в таблице 3 в приложении.

Генотипирование.

Выделение ДНК из цельной венозной крови, полученной от пациентов, с применением коммерческих наборов реагентов. Выделенная ДНК будет заморожена при -70 градусах и в дальнейшем использована для генотипирования. Определение полиморфных вариантов генов будет проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT PCR) с применением коммерческих наборов реактивов. Оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA) для проведения ПЦР в режиме реального времени.

Фенотипирование

1. Определение активности изофермента CYP2D6 будет проведено по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в утренней моче пациентов [Jiang X.L., 2009].

Пинолин и его метаболит будут идентифицированы в моче при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе Agilent 1200 LC/MS. Пинолин является специфическим субстратом CYP2D6, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НОТНВС) оценить активность CYP2D6: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

2. Определение активности изофермента CYP3A4 методом оценки концентрации кортизола и 6-бета-гидрокортизола в моче пациента, собранной после утреннего пробуждения [Chi-Chi Peng, 2012]. Кортизол - специфический эндогенный субстрат CYP3A4. Кортизол и его метаболит будут идентифицированы при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе Agilent 1200 LC/MS. Посредством

расчета метаболического отношения концентраций кортизола и его метаболита 6-бета-гидроксикортизола будет установлена активность CYP3A4: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Определение уровней микро-РНК, специфичных для CYP2D6 и CYP3A4.

Из полученной от пациентов венозной крови будут выделены микро-РНК, специфичные для CYP2D6 (hsa-miR-370-3p [Zeng L., 2017]), CYP3A4 (miR-27b [Ekström et al., 2015]), CYP3A5 (miR-27b [Liu J.E. et al., 2016]). Выделение микро-РНК будет проведено при помощи коммерческих стандартных наборов. Идентификация микро-РНК будет проведена при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени, на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Определение плазменной концентрации препаратов.

Все препараты и/или их комбинации будут назначаться пациентам согласно клиническим рекомендациям и стандартам. Количественное определение концентраций назначаемых препаратов в образцах плазмы крови будет проводиться методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (масс-спектрометр Agilent 6410 с тройным квадруполом). Для приготовления стандартных растворов изучаемого соединения будут использованы исходные матричные растворы соединения в деионизованной воде либо органическом растворителе. Целевые концентрации растворов стандартов будут получены последовательным разбавлением исходных матричных растворов интактной плазмой крови. Количественное содержание целевых соединений в образцах плазмы крови будет рассчитано по установленной линейной зависимости концентрации целевого соединения в модельных образцах плазмы крови от площадей хроматографических пиков. Пробоподготовка образцов будет проводиться осаждением белков плазмы крови, жидкость-жидкостной экстракцией органическими растворителями. Перед проведением процедуры пробоподготовки образцы плазмы крови размораживают при комнатной температуре. После проведения процедуры пробоподготовки, раствор целевого соединения переносят в хроматографические вials и помещают на автосемплер хроматографа для проведения анализа. В инжектор хроматографа вводят 5 мкл анализируемой смеси. В работе будет использован масс-спектрометр (тип - ионная ловушка) Agilent Triple Quad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрация спектров будет проводиться в режиме множественных молекулярных реакций по дочерним ионам, полученным фрагментацией нативного молекулярного иона с заранее определенным отношением массы к заряду m/z .

Общий план работ на весь срок выполнения Проекта.

1 год (2023-2024)

Проведение клинического исследования: наблюдение за пациентами, включенными в исследование, урологическое обследование при помощи клинических и инструментальных методов (оценка по IPSS и QoL, урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ, определение объема остаточной мочи). Планируется включение не менее 200 пациентов за первый год.

Получение от пациентов образцов крови для генотипирования, определения плазменного уровня микро-РНК, равновесной концентрации получаемого ЛП. Получение от пациентов образцов утренней мочи для определения активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5, а также их индукции под влиянием получаемой терапии.

Разработка методики определения содержания α 1-АБ и методик одновременного определения содержания ЛП в комбинации в плазме крови посредством ВЭЖХ-МС/МС.

Определение активности и индукции изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 у участников исследования – не менее чем у 150 пациентов.

Генотипирование пациентов, включенных в исследование, по полиморфным вариантам CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142) – не менее чем у 150 пациентов.

Публикация первых результатов по проекту.

2 год (2024-2025)

Планируется включение не менее 100 пациентов за второй год.

Проведение генотипирования у пациентов, включенных в исследование, по полиморфным вариантам CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142).

Определение плазменного уровня специфичной микро-РНК has-miR-370-3p, miR-27b в крови, полученной от пациентов, не менее чем у 150 пациентов.

Определение плазменных уровней концентрации препаратов – у всех участников исследования.

Определение активности и индукции изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 у участников исследования – у всех участников исследования.

Подготовка публикаций по проекту.

3 год (2025-2026)

Определение плазменного уровня специфичной микро-РНК has-miR-370-3p, miR-27b в крови, полученной от пациентов – у всех участников исследования.

Анализ влияния генетических, фармакокинетических и фенотипических биомаркеров на эффективность и безопасность фармакотерапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ.

Разработка системы поддержки принятия решений для оптимизации терапии и подбора ЛП для лечения СНМП при ДГПЖ на основе фармакогенетических, фармакотранскриптомных и фармакометаболических биомаркеров.

Разработка мультиплексной ПЦР-системы на основе значимых полиморфизмов.

Разработка рекомендаций по персонализации фармакотерапии пациентов с СНМП при ДГПЖ на основе клинических и биологических данных.

Подготовка публикаций по проекту.

на английском языке

Permission will be obtained from the local Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia.

The study will be conducted in an outpatient setting. Patients complaining of lower urinary tract symptoms (LUTS) with a confirmed diagnosis of benign prostatic hyperplasia (BPH) (N40) will be included in the clinical trial. Written informed consent will be obtained from each participant for the collection and storage of samples of biological material as well as the processing of personal data.

Inclusion in the study will occur at the first visit at the patient's first visit to the physician.

The target sample size is 300 patients.

Inclusion criteria:

- Men over 18 years of age ;
- presence of the diagnosis "benign prostatic hyperplasia (N40)";
- complains of severe lower urinary tract symptoms with more than 9 points on IPSS scale;
- volume of residual urine less than 100 ml according to ultrasound examination
- Prostate volume from 25 to 100 cm³;
- prostatic specific antigen (PSA) level < 4 ng/mL;

Non-inclusion criteria:

- Complicated course of BPH;
- urinary tract infections;
- comorbidities of cancer;
- Concomitant severe cardiovascular and cerebrovascular disease;
- renal and hepatic insufficiency;

Exclusion criteria:

- identification of drug intolerance;
- patient's refusal to take the prescribed therapy;
- patient's refusal to participate in the study.

Assessment and verification of symptoms

At the moment of inclusion of patient in the study medical history will be collected, evaluation of symptoms will be done by the complex of clinical (evaluation of LUTS according to International Prostate Symptom Index (IPSS) and quality of life assessment scale (QoL) and instrumental (urodynamic indexes: maximum urine flow rate and average urinary flow rate, residual urine volume and prostate volume according to ultrasound investigation).

Patients will receive therapy according to current clinical guidelines and treatment standards (see the study design scheme in

the Appendix).

To verify the diagnosis of BPH all the study participants will undergo a complex of laboratory and instrumental studies: clinical and biochemical blood tests with determination of total and free PSA, ultrasonography of the prostate and bladder, finger rectal examination). To define severity degree of BPH we chose Guyon classification of the disease that allows to evaluate objectively the initial state of a patient and further dynamics as a result of treatment.

To determine the dynamics of the lower urinary tract symptoms against the background of the therapy the following parameters will be used: the volume of residual urine according to ultrasound and urodynamic indices of the maximum urine flow rate and mean urinary output rate (Q_{max}).

In order to assess the frequency and pattern of adverse reactions and/or ineffectiveness of therapy in patients with LUTS in BPH the dynamics of clinical manifestations of the disease in the form of LUTS reduction according to IPSS and QoL assessment, reduction of residual urine volume according to transrectal ultrasound examination (TRUS), increase in maximum urine output and average rate of urination according to uroflowmetry (Q_{max}) will be characterized.

Study design.

All patients will receive therapy only in accordance with current clinical guidelines and approved standards of treatment for patients with BPH [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020].

During the study at Visit 0 (on the 1st day) after inclusion in the study, venous blood samples will be obtained from each patient for genotyping, measurement of microRNA expression levels (pre-test - prior to LP administration), and morning urine samples for phenotyping the metabolic activity of cytochrome P450 isoenzymes (pre-test). According to clinical guidelines and standards:

I. patients with prostate volume $<50 \text{ cm}^3$ will be treated with α -adrenoblocker therapy (tamsulosin or silodosin);

At Visit 1 (on day 14), venous blood samples will be obtained from each patient who has been prescribed α -adrenoblocker therapy to measure equilibrium drugs concentration and microRNA expression levels (the "after 1" assay), and morning urine samples will be obtained to phenotype the metabolic activity of cytochrome P450 isoenzymes (the "after 1" assay).

Then according to clinical guidelines and standards of management of patients with BPH in patients with BPH according to the results of history taking and assessment of efficiency of the administered pharmacotherapy (IPSS, QoL, uroflowmetry, residual urine volume results) correction of therapy (inclusion of drugs of iPDE-5, or M-CBs, or beta3-adrenergic agonist groups) or keeping the previous therapy with continuation of α 1-adrenoblocker therapy will be made.

At Visit 2 (on day 28), venous blood samples will be obtained from each patient whose therapy was adjusted in the previous step to measure equilibrium drugs concentrations (iPDE-5, or M-CBs, or beta3-adrenergic agonist) and microRNA expression levels (the "after 2" test) and morning urine samples to phenotype the metabolic activity of cytochrome P450 isoenzymes (the "after 2" test). A history will be collected, and clinical evaluation of therapy (IPSS, QoL, uroflowmetry, TRUS, residual urine volume) will be performed.

At Visit 3 (56th day), each patient will have a history and clinical assessment of therapy (IPSS, QoL, uroflowmetry, residual urine volume)

II. patients with prostate volume $>50 \text{ cm}^3$ - therapy with a combination of α -adrenoblockers and 5-alpha reductase inhibitors (dutasteride, finasteride).

In patients with prostate volume $>50 \text{ cm}^3$ who have been prescribed a 5-alpha-reductase inhibitor group drug at Visit 0, a follow-up clinical evaluation will be performed after 3 months: medical history will be collected, standard procedures for IPSS, QoL, uroflowmetry, TRUS, and residual urine volume evaluation will be performed; venous blood samples will be obtained to measure equilibrium concentration of 5-alpha reductase inhibitor drug and microRNA expression levels (the "after" sample), and morning urine samples will be obtained to phenotype the metabolic activity of cytochrome P450 isoenzymes (the "after" sample). In the absence of efficacy, the need for surgical intervention and termination of participation in this study will be considered.

A schematic of the study design is shown in Figure 1 in the Appendix.

Four to six venous blood samples and two to three urine samples will be obtained from each patient, depending on the therapy administered (see Table 3 in the Appendix):

1. In patients receiving α -AB therapy only:

- at Visit 0, one urine sample for CYP2D6/CYP3A phenotyping before drug administration, one venous sample for genotyping, and a second for microRNA concentration determination before LP administration;
- at Visit 1, a second urine sample for CYP2D6/CYP3A phenotyping after initiation of drug administration, a third blood sample for α 1-adrenoblocker concentration determination, and a fourth for microRNA concentration determination after initiation of drug administration.

2. In patients receiving adjusted therapy with a combination of α -AB+ and FDE-5/M-CB/ beta-3 agon:

- at Visit 0, one urine sample for CYP2D6/CYP3A phenotyping before drug administration, one blood sample for genotyping, and one for microRNA concentration determination before drug administration;
- at Visit 1 - second urine sample for CYP2D6/CYP3A phenotyping after initiation of drug, third blood sample for α 1-AB concentration determination, fourth for microRNA concentration determination after initiation of drugs;
- at Visit 2, a third urine sample for CYP2D6/CYP3A phenotyping after initiation of the combination with α 1-AB, a fifth blood sample to determine the concentration of the second drug in the combination, and a sixth sample to determine the microRNA concentration after initiation of the second drug in the combination.

3. In patients with prostate volume >50 cm³ who were prescribed a drug of the 5-alpha reductase inhibitor group at Visit 0:

- at Visit 0, one urine sample for CYP2D6/CYP3A phenotyping before drug administration; one blood sample for genotyping, another for microRNA concentration determination before drug administration;
- at Visit 1, a second urine sample for CYP2D6/CYP3A phenotyping after initiation of the drug; a third blood sample for determination of drug concentration from the 5-alpha reductase inhibitor group; and a fourth for determination of microRNA concentration after initiation of the drugs.

The schedule and number of samples to be taken from patients receiving different pharmacotherapies are presented in Table 3 in the appendix.

Genotyping.

DNA isolation from whole venous blood obtained from patients using commercially available reagent kits. The isolated DNA will be frozen at -70 degrees and subsequently used for genotyping. Determination of polymorphic gene variants will be performed by real-time polymerase chain reaction (RT PCR) using commercial reagent kits, equipment: CFX96 TouchTM Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA) detection amplifier for real-time PCR.

Phenotyping

1- Determination of CYP2D6 isoenzyme activity will be performed by the ratio of 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline (6-HO-THBC) concentration to pinolin concentration in the morning urine of patients [Jiang XL, 2009].

Pinolin and its metabolite will be identified in urine using high-performance liquid chromatography with mass spectrometry on an Agilent 1200 LC/MS instrument. Pinolin is a specific substrate of CYP2D6 that allows estimation of CYP2D6 activity by calculating the metabolic ratio of its and its metabolite concentrations (C6-HOTHBC): high values of the ratio indicate high isoenzyme activity, low values indicate low activity.

2 Determination of CYP3A4 isoenzyme activity by estimating the concentration of cortisol and 6-beta-hydroxycortisol in patient's urine collected after morning awakening [Chi-Chi Peng, 2012]. Cortisol is a specific endogenous CYP3A4 substrate. Cortisol and its metabolite will be identified by high performance liquid chromatography with mass spectrometry on an Agilent 1200 LC/MS instrument. By calculating the metabolic ratio of concentrations of cortisol and its metabolite 6-beta-hydroxycortisol, the activity of CYP3A4 will be determined: high ratio values indicate high isoenzyme activity, low ratio values indicate low activity.

Determination of microRNA levels specific for CYP2D6 and CYP3A4.

MicroRNAs specific for CYP2D6 (hsa-miR-370-3p [Zeng L, 2017]), CYP3A4 (miR-27b [Ekström et al., 2015]), CYP3A5 (miR-27b [Liu JE et al., 2016]) will be isolated from venous blood obtained from patients. MicroRNA isolation will be performed using commercial standard kits. MicroRNA identification will be performed using real-time polymerase chain reaction on a CFX96 TouchTM Real-Time PCR Detection System amplifier (Bio-Rad, USA).

Determination of plasma concentration of drugs.

All drugs and/or drug combinations will be administered to patients according to clinical guidelines and standards.

Quantification of the concentrations of prescribed drugs in blood plasma samples will be performed by HPLC with mass spectrometric detection (Agilent 6410 mass spectrometer with triple quadrupole). Initial matrix solutions of the compound in deionized water or organic solvent will be used to prepare standard solutions of the compound under study. Target concentrations of the standard solutions will be obtained by sequential dilution of the initial matrix solutions with intact blood plasma. Quantitative content of target compounds in blood plasma samples will be calculated using the established linear dependence of target compound concentration in model blood plasma samples on the areas of chromatographic peaks. Sample preparation of samples will be carried out by precipitation of plasma proteins, liquid-liquid extraction with

organic solvents. Prior to sample preparation procedure blood plasma samples are thawed at room temperature. After the sample preparation procedure, a solution of the target compound is transferred into chromatographic vials and placed on a chromatograph autosampler for analysis. Five µl of the analyzed mixture is injected into the injector of the chromatograph. An Agilent Triple Quad LC/MS 6410 mass spectrometer (ion trap type) with electrospray ionization in positive ionization mode will be used in this work. Registration of spectra will be carried out in the mode of multiple molecular reactions by daughter ions obtained by fragmentation of native molecular ion with a predetermined mass-to-charge ratio m/z .

The overall work plan for the entire duration of the Project.

1 year (2023-2024)

Clinical study: observation of patients included in the study, urological examination using clinical and instrumental methods (IPSS and QoL assessment, uroflowmetry, transrectal ultrasound examination of the prostate, determination of residual urine volume). We plan to include at least 200 patients in the first year.

Obtaining blood samples from patients for genotyping, determination of plasma levels of microRNA, equilibrium concentration of the received drugs. Obtaining morning urine samples from patients to determine the activity of CYP2D6 and CYP3A4/5 isoenzymes and their induction under the influence of received therapy.

Development of methods for determining the content of α 1-AB and methods for simultaneous determination of drugs in combination in blood plasma by HPLC-LC/MS.

Determination of activity and induction of CYP2D6 and CYP3A4/5 isoenzymes in study participants - at least in 150 patients.

Genotyping of patients included in the study by CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*9 (rs5030656) polymorphisms, CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142) - at least in 150 patients.

Publication of the first project results.

Year 2 (2024-2025).

Plan to include at least 100 patients in year 2.

Conduct genotyping in patients enrolled in the study for CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097) polymorphic variants, CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142).

Determination of plasma levels of specific has-miR-370-3p, miR-27b microRNA in blood obtained from patients in at least 150 patients.

Determination of plasma levels of drug concentrations - in all study participants.

Determination of activity and induction of CYP2D6 and CYP3A4/5 isoenzymes in all study participants.

Preparation of project publications.

Year 3 (2025-2026).

Determination of plasma levels of specific has-miR-370-3p, miR-27b microRNA in blood obtained from patients - for all study participants.

Analysis of the influence of genetic, pharmacokinetic and phenotypic biomarkers on the efficacy and safety of pharmacotherapy in patients with BPH.

Development of a decision support system for therapy optimization and drug selection for BPH treatment in BPH based on pharmacogenetic, pharmacokinetic and pharmacometabolic biomarkers.

Development of a multiplex PCR system based on significant polymorphisms.

Development of recommendations for personalization of pharmacotherapy in patients with BPH based on clinical and biological data.

Preparation of publications on the project.

Планируются эксперименты с участием лабораторных животных:

нет

Описание экспериментов с участием лабораторных животных (цель эксперимента, используемые животные, планируемые процедуры, наличие необходимого для работы и содержания животных персонала, помещений, документации, наличие в организации комиссии по биоэтике, следование этическим принципам):

(рекомендуем ознакомиться с Позицией экспертных советов РНФ по биоэтике)

4.7. Имеющийся у научного коллектива научный задел по проекту, наличие опыта совместной реализации проектов (указываются полученные ранее результаты, разработанные программы и методы)

Руководитель и основные исполнители по заявленному направлению имеют долговременный опыт сотрудничества. Соисполнители проекта, в свою очередь, имеют научные интересы и необходимый опыт работы как в области клинических, так и в области молекулярно-генетических исследований, что обуславливает возможность обеспечить как клиническую базу для исследований, так и выполнение оценки молекулярно-генетических маркеров.

У членов команды научного коллектива, отвечающих за набор пациентов, отработаны методы клинического исследования пациентов для оценки эффективности и безопасности терапии пациентов с СНМП при ДГПЖ, имеется все необходимое оборудование и опыт для качественного выполнения проекта.

На базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ разработаны, валидизированы и апробированы в клинических условиях методики оценки активности CYP3A4 и CYP2D6 в образцах плазмы человека с помощью ВЭЖХ-МС/МС у пациентов различного профиля (принимающих ПОАК, антипсихотики, антиагреганты и др). Отработаны методики генотипирования CYP2D6, CYP3A4, ABCB1 с помощью ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичной гибридизацией, отлажены методики измерения уровней микро-РНК в крови и тканях.

4.8. Перечень оборудования, материалов, информационных и других ресурсов, имеющихся у научного коллектива для выполнения проекта (в том числе – описывается необходимость их использования для реализации проекта)

Жидкостной хроматограф Agilent 1200 - для оценки фармакокинетических параметров

Масс-спектрометр (тип ионная ловушка) Agilent Triple Quad LC/MS 6410 - для оценки фармакокинетических параметров

ДНК-амплификатор для ПЦР в реальном времени Bio Rad CFX96 - для фармакогенетических исследований

ДНК-амплификатор для ПЦР в реальном времени ДНК-Технология, ДТ-Лайт 3. Амплификатор Eppendorf Mastercycler Nexus Gradient

ПЦР-боксы для стерильной работы Lamsystems «Ламинар-С»

Низкотемпературные морозильники Hier

Наборы автоматических дозаторов

Вортекс Biosan V-1 plus

Центрифуга-вортекс микроспин Biosan FV-2400

Центрифуга-вортекс Biosan MultiSpin

Центрифуга MiniSpin Eppendorf

Аналитические весы Adventure Pro Ohaus

Весы Scout Pro Ohaus

4.9. План работы на первый год выполнения проекта (в том числе указываются запланированные командировки (экспедиции) по проекту)

на русском языке

Проведение клинического исследования: наблюдение за пациентами, включенными в исследование, урологическое обследование при помощи клинических и инструментальных методов (оценка по IPSS и QoL, урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ, определение объема остаточной мочи). Планируется включение не менее 200 пациентов за первый год.

Получение от пациентов образцов крови для генотипирования, определения плазменного уровня микро-РНК, равновесной концентрации получаемого ЛП. Получение от пациентов образцов утренней мочи для определения активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5, а также их индукции под влиянием получаемой терапии.

Разработка методики определения содержания α_1 -АБ и методик одновременного определения содержания ЛП в комбинации в плазме крови посредством ВЭЖХ-МС/МС.

Определение активности и индукции изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 у участников исследования – не менее чем у 150 пациентов.

Генотипирование пациентов, включенных в исследование, по полиморфным вариантам CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142) – не менее чем у 150 пациентов.

Публикация первых результатов по проекту.

на английском языке

Clinical study: observation of patients included in the study, urological examination using clinical and instrumental methods (IPSS and QoL assessment, uroflowmetry, transrectal ultrasound examination of the prostate, determination of residual urine volume). We plan to include at least 200 patients in the first year.

Obtaining blood samples from patients for genotyping, determination of plasma levels of microRNA, equilibrium concentration of the received drugs. Obtaining morning urine samples from patients to determine the activity of CYP2D6 and CYP3A4/5 isoenzymes and their induction under the influence of received therapy.

Development of methods for determining the content of α 1-AB and methods for simultaneous determination of drugs in combination in blood plasma by HPLC-LC/MS.

Determination of activity and induction of CYP2D6 and CYP3A4/5 isoenzymes in study participants - at least in 150 patients.

Genotyping of patients included in the study by CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*9 (rs5030656) polymorphisms, CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142) - at least in 150 patients.

Publication of the first project results.

4.10. Планируемое на первый год содержание работы каждого основного исполнителя проекта (включая руководителя проекта)

Лоран Олег Борисович – общее руководство проектом, координация выполнения клинического и лабораторного блока. Обработка результатов, написание статей, выступление на конференциях с результатами исследования.

Шатохин Максим Николаевич – руководство набором пациентов, проведение клинической части исследования, включение пациентов с СНМП при ДГПЖ, сбор анамнеза, оценка эффективности и безопасности терапии, получение биоматериала. Координация выполнения клинического и лабораторного блока. Обработка результатов, написание статей, выступление на конференциях с результатами исследования.

Краснов Александр Владимирович - проведение клинической части исследования, включение пациентов с СНМП при ДГПЖ, сбор анамнеза, оценка эффективности и безопасности терапии, получение биоматериала. Обработка результатов, написание статей, выступление на конференциях с результатами исследования

Абдуллаев Шохрух Пардабойевич - проведение клинической части исследования, включение пациентов с СНМП при ДГПЖ, сбор анамнеза, оценка эффективности и безопасности терапии, получение биоматериала. Обработка результатов, написание статей, выступление на конференциях с результатами исследования

Кулясов Константин Сергеевич - проведение клинической части исследования, включение пациентов с СНМП при ДГПЖ, сбор анамнеза, оценка эффективности и безопасности терапии, получение биоматериала. Координация выполнения клинического и лабораторного блока. Обработка результатов, написание статей, выступление на конференциях с результатами исследования

Шевченко Роман Владимирович - мониторинг содержания препаратов в плазме крови, полученной от участников исследования, определение активности ферментов системы цитохрома P450 при помощи ВЭЖХ-МС/МС (фенотипирование по CYP2D6, CYP3A)

Созаева Жаннет Алимовна - генотипирование по генам изоферментов биотрансформации системы цитохрома P450 (CYP2D6*2, CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41, CYP3A4*1B, CYP3A4*22, CYP3A5*3), белков-транспортеров ABCB1 (rs1045642, rs1128503, rs2032582) и ABCG2 (rs2231142).

4.11. Ожидаемые в конце первого года конкретные научные результаты (форма изложения должна дать возможность провести экспертизу результатов и оценить степень выполнения заявленного в проекте плана работы) на русском языке

Будет инициировано проведение клинического исследования: наблюдение за пациентами, включенными в исследование, урологическое обследование при помощи клинических и инструментальных методов (оценка по IPSS и QoL, урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ, определение объема остаточной мочи). Будет включено не менее 200 пациентов за первый год.

От пациентов будут получены образцы крови для генотипирования, определения плазменного уровня микро-РНК,

равновесной концентрации получаемого ЛП. От каждого пациента будут получены образцы утренней мочи для определения активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5, а также их индукции под влиянием получаемой терапии. Будут разработаны методики определения содержания α 1-АБ и методик одновременного определения содержания ЛП в комбинации с α 1-АБ в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС.

Будет проведено определение активности и индукции изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 у участников исследования – не менее чем у 150 пациентов.

Будет проведено генотипирование пациентов, включенных в исследование, по полиморфным вариантам CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142) – не менее чем у 150 пациентов.

Будут опубликованы первые результаты по проекту.

на английском языке

A clinical study will be initiated.

Observation of the patients included in the study, urological examination using clinical and instrumental methods (IPSS and QoL scores, uroflowmetry, transrectal ultrasound of the prostate, residual urine volume determination). At least 200 patients in the first year will be included.

Blood samples will be obtained from patients for genotyping, determination of plasma microRNA levels, and equilibrium concentration of the observed medicines. Morning urine samples will be obtained from each patient to determine the activity of CYP2D6 and CYP3A4/5 isoenzymes and their induction under the influence of receiving therapy.

Methods will be developed for determining the content of α 1-AB and methods for the simultaneous determination of other observed drugs in combination with α 1-AB in plasma by HPLC-MS/MS.

Activity and induction of CYP2D6 and CYP3A4/5 isoenzymes will be determined in at least 150 study participants.

Genotyping of patients included in the study for CYP2D6*2 (rs16947), CYP2D6*3 (rs4986774), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*6 (rs5030655) polymorphisms will be performed, CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP3A4*1B (rs2740574), CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746), ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs1128503), ABCB1 (rs2032582), ABCG2 (rs2231142) - at least in 150 patients.

The first results of the project will be published.

4.12. Перечень планируемых к приобретению за счет гранта оборудования, материалов, информационных и других ресурсов для выполнения проекта (в том числе – описывается необходимость их использования для реализации проекта)

1. Расходные материалы для генотипирования: реактивы для выделения ДНК, для проведения ПЦР, определения уровней микро-РНК, лабораторный пластик.
2. Расходные материалы для фенотипирования изоферментов CYP3A4, CYP2D6: реактивы, стандарты, лабораторный пластик.
3. Расходные материалы для постановки хроматографических методик: стандарты, лабораторный пластик, колонки для ВЭЖХ.

4.13. Файл с дополнительной информацией 1

С графиками, фотографиями, рисунками и иной информацией о содержании проекта. Один файл в формате pdf, до 3 Мб.

Текст в файлах с дополнительной информацией должен приводиться на русском языке. Перевод на английский язык требуется в том случае, если руководитель проекта оценивает данную информацию существенной для эксперта.

скачать...

4.14. Файл с дополнительной информацией 2 (на английском языке)

С графиками, фотографиями, рисунками и иной информацией о содержании проекта. Один файл в формате pdf, до 3 Мб.

Подпись руководителя проекта _____ /О.Б. Лоран/

Форма 5. Запрашиваемое финансирование на 2023 год

5.1. Планируемые расходы по проекту

№ п.п.	Направления расходования средств гранта	Сумма расходов (тыс.руб.)
	ВСЕГО	7000
	Вознаграждение членов научного коллектива (с учетом страховых взносов и налогов (при наличии), без лиц категории «вспомогательный персонал»)	2800
	Вознаграждение лиц категории «вспомогательный персонал» (с учетом страховых взносов и налогов (при наличии))	0
1	Итого вознаграждение (с учетом страховых взносов и налогов (при наличии))	2800
2	Оплата научно-исследовательских работ сторонних организаций, направленных на выполнение научного проекта ⁹	0
3	Расходы на приобретение оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (включая обучение работников, монтажные, пуско-наладочные и ремонтные ¹⁰ работы)	400
4	Расходы на приобретение материалов и комплектующих для проведения научного исследования	3200
5	Иные расходы для целей выполнения проекта	300
6	Накладные расходы организации ¹¹	300

⁹ Не более 15 процентов от суммы гранта.

¹⁰ Не связанные с осуществлением текущей деятельности организации.

¹¹ Не более 10 процентов от суммы гранта.

5.2. Расшифровка планируемых расходов

№ п.п.	Направления расходования средств гранта, расшифровка
1	Итого вознаграждение (с учетом страховых взносов и налогов (при наличии)) (указывается сумма вознаграждения (включая руководителя, основных исполнителей и иных исполнителей, привлекаемых к выполнению работ по проекту), включая установленные законодательством Российской Федерации гарантии, отчисления по страховым взносам на обязательное пенсионное страхование, на обязательное медицинское страхование, на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством, на обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний) 1. Лоран Олег Борисович - 400.000 2. Шатохин Максим Николаевич - 400.000 3. Краснов Александр Владимирович - 400.000 4. Абдуллаев Шохрух Пардабойевич - 400.000 5. Кулясов Константин Сергеевич - 400.000 6. Шевченко Роман Владимирович - 400.000 7. Созаева Жаннет Алимовна - 400.000
2	Оплата научно-исследовательских работ сторонних организаций, направленных на выполнение научного проекта (приводится перечень планируемых договоров (счетов) со сторонними организациями с указанием предмета и суммы каждого договора) 0
3	Расходы на приобретение оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (представляется перечень планируемых к закупке оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (в

соответствии с п. 4.12 формы 4))

1. Центрифуга настольная, 3500 до 5000 об/мин, 12х12 мл, ротор 6М

2. Морозильник -86С вертикальный, от 500 до 900 л.

- 4 Расходы на приобретение материалов и комплектующих для проведения научного исследования
(представляется расшифровка запланированных материалов и комплектующих (в соответствии с п. 4.12 формы 4))

1. Расходные материалы для генотипирования: реактивы для выделения ДНК, для проведения ПЦР, определения уровней микро-РНК, лабораторный пластик.

2. Расходные материалы для фенотипирования изоферментов CYP3A4, CYP2D6: реактивы, стандарты, лабораторный пластик.

3. Расходные материалы для постановки хроматографических методик: стандарты, лабораторный пластик, колонки для ВЭЖХ.

- 5 Иные расходы для целей выполнения проекта

(приводятся иные затраты на цели выполнения проекта, в том числе на командировки, оплату услуг связи, транспортных услуг, расходы не расшифровываются)

Оплата публикаций с результатами проекта в журналах Open Access

Подпись руководителя проекта _____/О.Б. Лоран/

Подпись руководителя организации (уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа), **печать** (при ее наличии) **организации.**

В случае подписания формы уполномоченным представителем организации (в т.ч. – руководителем филиала) к печатному экземпляру заявки прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью организации.

_____/_____/

М.П.