

# Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров

М.В.Леонова<sup>✉1</sup>, О.В.Гайсенко<sup>2</sup>, А.С.Леонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»;

<sup>2</sup>ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. 119285, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 6

✉anti23@mail.ru

Представлен научный обзор современных данных о роли фармакогенетики в фармакокинетике и фармакодинамике статинов, липидснижающей эффективности и токсичности. Показано влияние генетического полиморфизма метаболизирующих ферментов CYP3A4/5, CYP2C9 на фармакокинетику статинов и эффективность. Показано влияние транспортеров (семейства OATP и ABC) на липидснижающее действие и токсичность, в частности доказанную ассоциацию полиморфизма SLCO1B1 с фармакокинетикой статинов, а также риск развития статининдуцированной миопатии симvastатином, аторvastатином, что нашло отражение в рекомендациях Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Транспортеры P-гликопротеин и ABCG2 также влияют на клиническую эффективность статинов. Встречаемость генетического полиморфизма в российской популяции достаточно высока, особенно по транспортерам OATP и ABC (P-гликопротеина), что может объяснять применение препаратов в меньших дозировках, чем рекомендовано для клинической практики. Поэтому для оптимизации фармакотерапии статинами следует индивидуализировать подходы выбора препаратов и доз с учетом фармакогенетических аспектов.

**Ключевые слова:** статины, фармакогенетика, генетический полиморфизм, цитохром 450, SLCO1B1, P-гликопротеин (ABCB1), ABCG2.

**Для цитирования:** Леонова М.В., Гайсенко О.В., Леонов А.С. Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 20–28. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.20-28

## Review

### Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role

M.V.Leonova<sup>✉1</sup>, O.V.Gaysenok<sup>2</sup>, A.S.Leonov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interregional Public Organization «Russian Association of Clinical Pharmacologists»

<sup>2</sup>Joint Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. 119285, Russian Federation, Michurinskiy pr-t, d. 6

✉anti23@mail.ru

#### Abstract

The article presents a review of present data on pharmacogenetics role in statins pharmacokinetics and pharmacodynamics, their lipid-lowering activity and toxicity. The influence of genetic polymorphism of metabolizing ferments CYP3A4/5 and CYP2C9 on statins pharmacokinetics and effectiveness is shown. The influence of transporters (OATP and ABC families) on lipid-lowering activity and toxicity, particularly on confirmed association of SLCO1B1 polymorphism on statins pharmacokinetics as well as on risk of statin induced myopathy development after simvastatin or atorvastatin use that was reported in Food and Drug Administration guidelines is demonstrated. P-glycoprotein and ABCG2 transporters also influence statins clinical effectiveness. The incidence of genetic polymorphism in Russian population is quite high, especially in OATP and ABC transporters, that can explain the use of medications in lower dosage than it is recommended for clinical practice. That is why the approaches for medication choices and dosage should be individualized for statin therapy optimization taking into account pharmacogenetic aspects.

**Key words:** statins, pharmacogenetics, genetic polymorphism, cytochrome 450, SLCO1B1, P-glycoprotein (ABCB1), ABCG2.

**For citation:** Leonova M.V., Gaysenok O.V., Leonov A.S. Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 20–28. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.20-28

Статины представляют собой фармакологический класс лекарств, которые блокируют синтез холестерина путем ингибирования фермента редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А. Клиническое применение статинов достигло широкой распространенности, и они стали самым назначаемым классом лекарств во всем мире с момента их появления на рынке в 1986 г. [1]. В настоящее время статины остаются препаратами первого выбора в лечении атерогенной дислипидемии для достижения целевого уровня снижения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), хотя липидснижающий эффект препаратов значительно варьирует (табл. 1) [2]. Кроме выраженного липидснижающего эффекта статины обладают многочисленными плейотропными свойствами, включая: опосредованное оксидом азота улучшение эндотелиальной дисфункции и повышение регуляции экспрессии эндотелина-1; антиоксидантные эффекты; противовоспалительные свойства; ингибирование пролиферации клеток; стабилизацию атеросклеротических бляшек; антикоагулянтные эффекты [1]. Статины имеют доказанную эффективность в первичной и вторичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов с разным кардиоваскулярным риском, что подтверждено различными метаанализами [3–5].

Несмотря на доказанную эффективность снижения липидов, снижение риска сердечно-сосудистых событий и защиту от сердечно-сосудистых заболеваний, существует значительная межиндивидуальная вариабельность статинов с точки зрения эффективности и токсичности [6]. Вариабельность эффектов статинов была показана в разных группах пациентов, что проявляется гетерогенностью в снижении уровня общего холестерина (ОХС) и фракций липидов для конкретных препаратов и их дозировок. Кроме того, давно был описан ряд фенотипов ответной реакции на прием статинов – респондеры, нонреспондеры, а также лица с эффектом «ускользания» (первоначальный ответ уменьшается с течением времени) [7]. Выяснение причин изменчивости ответа на действие статинов представляется важным для клинической практики в вопросе достижения наилучших результатов снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Несомненно, что влияющими факторами могут быть социальные и экологические воздействия, но существенный прогресс был достигнут в исследованиях вклада генетических полиморфизмов в вариабельности эффектов статинов. В последние годы произошли значительные сдвиги в фармакогенетических исследованиях статинов и были установлены новые гены-кандидаты со стороны метаболизирующих фермен-

Таблица 1. Сравнение липидснижающего эффекта препаратов класса статинов

Поколения статинов	Препараты	Снижение ОХС, %	Снижение ЛПНП, %	Изменение ЛПВП, %	Снижение триглицеридов, %
I	Ловастатин, правастатин, флувастатин	-16–34	-21–42	+2–12	-6–27
II	Симвастатин, аторвастатин	-19–45	-26–60	+5–16	-12–53
III	Розувастатин	-33–46	-45–63	+8–14	-10–35

Таблица 2. Сравнение путей метаболизма разных статинов

Препараты	Липофильность/гидрофильность	Изоформы P450, участвующие в метаболизме
Ловастатин	Липофильный	CYP3A4/5
Правастатин	Гидрофильный	не CYP (гидроксилазы)
Флувастатин	Липофильный	CYP2C9
Церивастатин	Липофильный	CYP3A4/5, CYP2C8
Симвастатин	Липофильный	CYP3A4/5
Аторвастатин	Липофильный	CYP3A4/5
Розувастатин	Гидрофильный	CYP2C9, CYP2C19
Питавастатин	Гидрофильный	CYP2C9, не CYP (гидроксилазы)

тов и различных транспортеров, участвующих в транспорте липидов и самих препаратов.

### Фармакогенетика статинов на уровне метаболизма цитохрома P450

Большинство статинов метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450 (CYP), что является основным способом их экскреции (табл. 2) [8]. Поэтому фармакогенетические исследования роли полиморфизмов разных изоформ CYP проводились с 1997 г. [6]. Основными генами-кандидатами являются CYP3A4/5, а также CYP2C9 и CYP2C19 [9]. Ранние исследования были посвящены изучению роли CYP2D6 в ответах симвастатина, продемонстрировали противоречивые результаты и имеют ограниченную ценность, поскольку CYP2D6 не является основным путем метаболизма статинов [10].

Известно более 30 вариантных аллелей CYP3A4, частота встречаемости в популяции вариантных аллелей менее 5% и в основном в виде гетерозиготных носителей [11]. Наиболее распространенным вариантным аллелем является CYP3A4\*1B, с высокой частотой среди афроамериканцев (до 45%) [11].

В исследовании у 340 пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС), получавших аторвастатин в дозе 10 мг, было продемонстрировано, что носители вариантного T-аллеля гена CYP3A4 имели более выраженный липидснижающий эффект в сравнении с носителями дикого G-аллеля, что было опосредовано сниженной активностью фермента и медленным метаболизмом препарата [12]. Вместе с тем не было установлено ассоциации между генетическим полиморфизмом CYP3A4 и фармакокинетикой/фармакодинамикой статинов.

Для другой близкой изоформы CYP3A5 полиморфизм экспрессируется более часто: примерно в 10–20% случаев у европейцев, 33% – у японцев и 55% – у афроамериканцев. Генотип CYP3A5\*1 характеризует нормальную функциональную активность фермента (экспрессоры), тогда как вариантный аллель CYP3A5\*3 (неэкспрессоры) сопровождается значимым снижением активности фермента, а носители гомозиготного генотипа CYP3A5\*3/\*3 имеют крайне низкую функциональную активность микросомы. Именно вариантный аллель CYP3A5\*3 имеет наибольшую частоту встречаемости в популяции: частота колеблется от около 50% у афроамериканцев до 90% у европейцев [11].

Вероятно, в связи с высокой частотой экспрессии вариантных аллелей CYP3A5 показано большее значение для

фармакокинетики/фармакодинамики статинов. Генетический полиморфизм изоформы CYP3A5 изменяет активность метаболизма ловастатина, симвастатина и аторвастатина, что может влиять на их эффективность. У 69 европейских пациентов носители функционально активного гена CYP3A5\*1 (экспрессоры) аллели имели меньшую выраженность липидснижающего действия статинов, чем носители вариантного гена CYP3A5\*3 (неэкспрессоры): среднее снижение ОХС в сыворотке от исходного уровня было значительно меньше у экспрессоров – 17 против 31 ( $p=0,026$ ) [13].

В другом исследовании у 350 пациентов греческой популяции с ГХС, получавших симвастатин и аторвастатин, изучали роль полиморфизма CYP3A5 [14]. Частота встречаемости гетерозиготных и гомозиготных носителей CYP3A5\*3 (неэкспрессоры) составила 13,5 и 86,5% соответственно; у этих пациентов наблюдался более выраженный липидснижающий эффект. Хотя исследования о роли полиморфизма CYP3A5 в метаболизме и эффективности аторвастатина противоречивы [15].

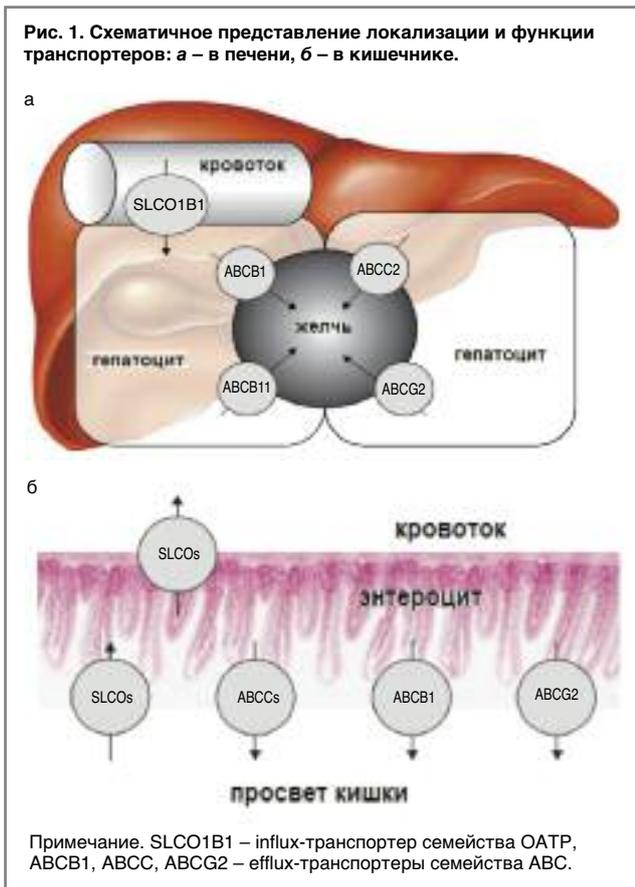
В крупном рандомизированном сравнительном исследовании Genetic Effects On STATins (GEOSTAT-1), которое оценивало роль полиморфизмов генов CYP450 (CYP2C9\*2,\*3, CYP2C19\*2 и CYP3A5\*1) у 601 пациента после инфаркта миокарда, было показано, что целевой уровень ЛПНП наблюдался достоверно чаще у пациентов с вариантными генотипами CYP3A5 в группе розувастатина против симвастатина (54% против 37%,  $p=0,017$ ) [16].

В небольшом исследовании 24 добровольцев изучали роль генетического полиморфизма изоформы CYP2C9 на фармакокинетику флувастатина [17]. Было установлено, что плазменная экспозиция флувастатина (максимальная концентрация, фармакокинетический показатель площади под кривой «концентрация–время» – AUC) возрастает в присутствии носителей медленного аллеля CYP2C9\*3 ( $p<0,0001$ ): в 1,5 раза для генотипа CYP2C9\*1/\*3 и более чем в 3 раза для генотипа \*3/\*3 [17].

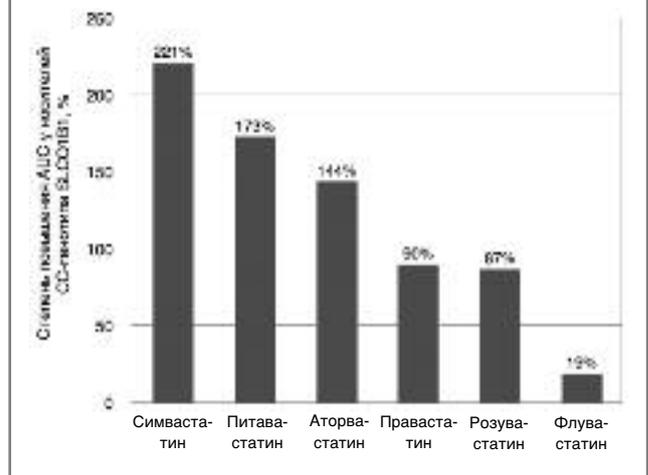
Изучение роли полиморфизма CYP2C9 в эффективности липидснижающего действия розувастатина проведено в генетическом исследовании у 218 китайских пациентов с гиперлипидемией [18]. Результаты показали, что у носителей медленного аллеля CYP2C9\*3 отмечается более выраженное снижение ОХС и ЛПНП ( $p<0,05$ ).

Таким образом, нарушение степени метаболизма статинов микросомальными ферментами CYP450, в первую очередь генетический полиморфизм CYP3A5, могут играть

**Рис. 1.** Схематичное представление локализации и функции транспортеров: а – в печени, б – в кишечнике.



**Рис. 2.** Влияние генетического полиморфизма гена транспортера SLCO1B1 на плазменную экспозицию разных статинов [19–23].



роль в повышении плазменной экспозиции препаратов и усилении выраженности липидснижающего эффекта.

### Фармакогенетика статинов на уровне транспортера OATP

Известно, что транспортные белки частично опосредуют не только пероральную абсорбцию и билиарную экскрецию статинов, но и их поглощение в месте действия, т.е. гепатоцитами. Органические анион-транспортеры (OAT) осуществляют активный захват и перенос статинов внутрь гепатоцитов, их называют influx-транспортерами (рис. 1). Полиморфизм в генах транспортеров семейства OAT может влиять на фармакодинамические эффекты статинов. Проводился поиск генов-кандидатов среди ряда транспортеров OAT: были изучены полиморфизмы генов SLCO1B1 (для OATP-1), SLCO2B1 (для OATP-2), SLC22A8 (для OATP-3) [6].

Наибольшее количество исследований фармакогенетики статинов связано с транспортером OATP1B1, активность которого обеспечивается геном SLCO1B1. Частота встречаемости низкоактивных генотипов SLCO1B1 (SLCO1B1\*5, \*15) для транспортера составляет приблизительно от 15 до 20% у европейцев, от 10 до 15% у азиатов и 2% у африканцев [19].

Полиморфизм гена транспортера SLCO1B1 оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику многих статинов. Так, в серии исследований было показано, что у носителей вариантного С-аллеля (SLCO1B1\*5, \*15) значительно снижается транспорт препаратов в гепатоциты, тем самым увеличивается плазменная экспозиция (максимальная концентрация, AUC): AUC при СС-генотипе увеличивается вдвое и в 1,5 раза при СТ-генотипе против носителей дикого аллеля (ТТ-генотип). Так, уровень AUC у носителей СС-генотипа был повышен на 221% для симвастатина, 173% – питавастатина, 144% – аторвастатина, 90% – правастатина, 87% – розувастатина, 19% – флувастатина (рис. 2) [20–23]. Выявленные различия между пре-

паратами опосредованы физико-химическими и фармакокинетическими особенностями. Известно, что все статины являются субстратами для OATP1B1, который обеспечивает транспорт препаратов в гепатоциты; но для симвастатина OATP1B1 является единственным транспортером, а флувастатин и розувастатин являются также субстратами OATP1B3 и OATP2B1, правастатин и аторвастатин являются субстратами OATP2B1, а питавастатин – субстратом OATP1B3 (табл. 3) [19].

Такие существенные изменения функциональной активности транспортера SLCO1B1 на фоне генетического полиморфизма сопровождаются и фармакодинамическими особенностями статинов.

В первом ретроспективном исследовании у 66 японских пациентов с дислипидемией, получавших правастатин, аторвастатин или симвастатин, изучали связь генетического полиморфизма гена транспортера SLCO1B1 в развитии липидснижающего эффекта [24]. Было выявлено, что носители вариантного С-аллеля даже при гетерозиготном генотипе Т/С имели меньшее снижение ОХС по сравнению с гомозиготами дикого типа Т/Т (-16,5% против -22,3%,  $p < 0,05$ ) и ЛПНП (-12,4% против -29%,  $p = 0,09$ ). Несмотря на ограниченность данного ретроспективного анализа и небольшой размер выборки, в этом исследовании была подтверждена роль полиморфизма транспортера SLCO1B1 в липидснижающем действии статинов [24].

В российском пилотном фармакогенетическом исследовании, изучавшем фармакодинамику и фармакокинетику аторвастатина у 21 пациента с ГХС (российская популяция), также была установлена достоверная связь между полиморфизмом SLCO1B1 (СС-генотип), увеличением AUC (на 144%,  $p < 0,05$ ) и уменьшением степени снижения ЛПНП [25].

Вместе с тем в других зарубежных наблюдательных исследованиях не было показано различий в выраженности липидснижающего эффекта статинов на фоне полиморфизма генома SLCO1B1 [26, 27].

Окончательная ясность была получена в результатах метаанализа 8 исследований в этой области ( $n = 2538$ ), в котором участвовали 2012 пациентов с диким типом генома SLCO1B1 (ТТ-генотип) и 526 носителей вариантного С-аллеля (СТ и СС-генотипы). Пациенты получали разные статины: правастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин. Не было установлено значимых различий в выраженности липидснижающего эффекта статинов в зависимости от полиморфизма SLCO1B1 [28].

В другом более крупном метаанализе 13 исследований ( $n = 7079$ ) в общей группе не было установлено ассоциации

Таблица 3. Роль анионных транспортеров OATP для статинов

Препараты	Транспортер OATP1B1	Другие транспортеры OATP
Правастатин	OATP1B1	OATP2B1
Флувастатин	–	OATP2B1, OATP1B3
Ловастатин	OATP1B1	–
Симвастатин	OATP1B1	–
Аторвастатин	OATP1B1	OATP2B1
Розувастатин	OATP1B1	OATP2B1, OATP1B3
Питавастатин	OATP1B1	OATP1B3

между полиморфизмом SLCO1B1 и липидснижающим эффектом статинов [29]. Однако степень снижения фракции ЛПНП у носителей дикого типа генома была большей против носителей вариантного С-аллеля и СС-генотипа, что свидетельствует о более слабом липидснижающем эффекте на фоне низкой функциональной активности транспортера SLCO1B1. Так, были получены значимые различия при анализе степени снижения фракции ЛПНП: для генотипов СТ и СС против ТТ-генотипа – 1,44 ( $p=0,02$ ), а для носителей СС-генотипа против ТТ-генотипа различие возрастало до 3,68 ( $p=0,03$ ). Кроме того, в данном метаанализе были установлены этнические различия в эффективности статинов. В подгруппе неазиатской части пациентов отмечались значимые различия в степени снижения ЛПНП: для носителей СТ и СС-генотипов против ТТ-генотипа – на 1,38 ( $p=0,01$ ), а для носителей СС-генотипа против ТТ-генотипа различие возрастало до 3,33 ( $p=0,01$ ), что не было выявлено для азиатской части пациентов.

Высокая значимость полиморфизма SLCO1B1 (\*5, \*15) в фармакокинетике и фармакодинамике статинов также проявляется как следствие в риске развития токсичности статинов. Статининдуцированная миопатия является класс-специфическим проявлением токсичности. Клиническая значимость миопатии варьирует около 5% по результатам ранних клинических исследований, однако по данным реальной клинической практики (регистры, наблюдательные когортные исследования) частота миопатии может достигать 7–29% (в среднем около 10%) [30, 31]. Поскольку миопатия, вызванная статинами, представляет собой концентрационно-зависимую неблагоприятную лекарственную реакцию, к факторам риска статиновой миопатии и рабдомиолиза относятся в первую очередь высокие дозы статинов, межлекарственные взаимодействия, а также генетический полиморфизм, в частности варианты низкой активности SLCO1B1 связаны с повышенным риском миопатии.

Впервые наличие ассоциации между полиморфизмом генома SLCO1B1 и развитием статининдуцированной миопатии было выявлено в исследовании SEARCH (2008 г.); в когорте 12 тыс. пациентов с ГХС были отобраны 85 пациентов с миопатией во время терапии симвастатином в высокой дозе (80 мг/сут) и 90 пациентов без побочного эффекта – группа контроля [32]. Было установлено, что более 60% случаев миопатии были связаны с носительством вариантного С-аллеля, причем большинство случаев отмечалось уже в течение 1 года приема симвастатина в высокой дозе. Так, частота развития миопатии у гомозиготных носителей СС-генотипа составила 18,2% за 5 лет, у гетерозиготных носителей СТ-генотипа – 2,87%, против редких случаев у носителей нормально функционирующего гена SLCO1B1 (ТТ-генотип) – 0,63%. Был рассчитан относительный риск (ОР) миопатии для симвастатина в высокой дозе для носителей СТ и СС-генотипа – 4,5 и 16 соответственно.

Позднее изучалось влияние полиморфизма SLCO1B1 с вариантным С-аллелем на развитие побочных реакций, вызванных симвастатином, аторвастатином и правастатином. Проводилось фармакогенетическое исследование

STRENGTH (Statin Response Examined by Genetic Haplotype Markers) у 509 пациентов с ГХС. В исследовании использовали разные дозы статинов: аторвастатин в дозе 10 мг, симвастатин 20 мг или правастатин 10 мг, а затем дозы повышали – 80, 80 и 40 мг соответственно; лечение продолжалось 16 нед [33]. Оценивали неблагоприятные эффекты: прекращение лечения от любого побочного эффекта, миалгии или повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) >3 от нормы. В ходе исследования у 99 (22%) пациентов встречались побочные эффекты (у 61 пациента на низкой дозе статинов), в том числе у 61 развились миалгии и у 9 – повышение КФК; частота носительства вариантного аллеля SLCO1B1 составила 37% у пациентов с побочными эффектами против 25% у пациентов без побочных эффектов ( $p=0,03$ ). Причем наиболее выраженное и статистически значимое различие в частоте побочных эффектов у носителей и неносителей вариантного С-аллеля отмечалось для симвастатина – 34% против 15,7% соответственно (ОР 2,8;  $p=0,03$ ), различие для аторвастатина имело место, но без статистической значимости (27% против 17%; ОР 1,6), для правастатина различия не было (ОР 1,0) [33].

В наблюдательном исследовании «случай–контроль» в популяции пациентов с дислипидемией было выявлено 76 случаев плохой переносимости статинов: 46 получали аторвастатин и 30 – розувастатин [34]. Множественный факторный анализ показал роль высоких доз статинов в развитии миопатии, а при анализе ассоциации с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 были получены связь для аторвастатина (ОР 2,7,  $p<0,001$ ) и ее отсутствие для розувастатина (ОР 0,65,  $p=0,099$ ). Аналогичные результаты фармакогенетических исследований риска миопатии были получены в других исследованиях: для аторвастатина ОР 2,24 ( $p=0,31$ ) [35], для розувастатина ОР 0,95 ( $p=0,59$ ) [36].

Вероятно, что риск развития миопатии более характерен для липофильных препаратов, таких как симвастатин, за которым следует аторвастатин [37].

Кроме того, в небольшом исследовании «случай–контроль» была проанализирована связь полиморфизма SLCO1B1 с повышением уровня КФК >3 от нормы на фоне применения статинов и рассчитан ОР 8,86 ( $p<0,01$ ) [38].

В последние годы опубликовано несколько метаанализов, подтверждающих высокую значимость влияния полиморфизма SLCO1B1 на риск развития статининдуцированной миопатии в разных популяциях.

В метаанализ, выполненный на китайской популяции пациентов, включалось 9 наблюдательных исследований «случай–контроль» (1360 пациентов с миопатией, 3082 – контроль). Было показано, что присутствие вариантного аллеля С против Т-аллеля генома SLCO1B1 повышает ОР развития миопатии в 2,1 раза ( $p<0,001$ ), а для случаев тяжелой формы миопатии (повышение КФК >3 от нормы или рабдомиолиз) – ОР 3,83 ( $p=0,008$ ) [39]. В анализе присутствовали пациенты, получавшие симвастатин и аторвастатин, и раздельный анализ рисков показал значимое повышение риска развития миопатии для аллеля С против Т-аллеля в группе симвастатина (ОР 3,  $p=0,005$ ), но не для группы аторвастатина (ОР 1,33,  $p=0,52$ ).

Генотип SLCO1B1	Риск миопатии	Рекомендации
ТТ (нормальная активность)	Риск низкий	При необходимости могут использоваться дозы 80 мг, начиная с низкой дозы с последующим титрованием доз
СТ (промежуточная активность)	Промежуточный риск	Использовать низкие дозы (20 мг); при субоптимальной эффективности назначить альтернативный статин
СС (низкая активность)	Риск высокий	Использовать низкие дозы (20 мг), при субоптимальной эффективности назначить альтернативный статин; показан мониторинг КФК

В метаанализе, включавшем 13 когортных и «случай–контроль» исследований с применением статинов ( $n=11\,246$ ), у 2355 пациентов были выявлены статининдуцированные побочные эффекты [40]. Установлена достоверная ассоциация между полиморфизмом вариантного С-аллеля SLCO1B1 и риском развития побочных эффектов статинов – ОР 1,99 ( $p=0,007$ ), а для гомозиготного СС-генотипа ОР 2,21 ( $p=0,001$ ). Раздельный анализ по препаратам показал достоверную значимость полиморфизма SLCO1B1 в развитии побочных эффектов симвастатина (ОР 3,00,  $p=0,005$ ), но она не была установлена для других препаратов: аторвастатина (ОР 1,35), розувастатина (ОР 1,13), правастатина (ОР 1,03).

На основе полученных доказательных данных Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в 2011 г. опубликовало объявление о безопасности, рекомендуемое ограничить использование симвастатина в высокой дозе (80 мг) из-за повышенного риска повреждения мышц, который, по-видимому, является результатом взаимодействия с другими лекарственными средствами и часто ассоциируется с генетической предрасположенностью к миопатии, связанной с симвастатином [41]. Были обозначены группы риска развития статининдуцированной миопатии на основе генетического полиморфизма SLCO1B1 (SLCO1B1\*5): ТТ-генотип – нормальный риск миопатии, СТ-генотип – промежуточный риск миопатии, СС-генотип – высокий риск миопатии.

Руководство Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium для SLCO1B1 и симвастатининдуцированной миопатии (2012 г.) является единственным ориентиром, относящимся к тактике применения статинов при полиморфизме SLCO1B1 [42]. В нем рекомендуется:

- 1) чтобы врачи были предупреждены о рекомендации FDA по применению симвастатина в высокой дозе при носительстве генотипа SLCO1B1\*5;
- 2) если симвастатин не противопоказан, необходимо рассмотреть возможность корректировки терапии симвастатином в соответствии с риском миопатии;
- 3) избегать применения дозы симвастатина 80 мг, если он уже не переносится 12 мес, при наличии ТС и СС-генотипов;
- 4) использовать альтернативный препарат статинов при недостаточной эффективности низкой дозы симвастатина (табл. 4) [42, 43].

В руководство также включен алгоритм поддержки принятия решений при назначении симвастатина (рис. 3) [42]. При наличии SLCO1B1\*5 предлагаются альтернативные методы лечения, например розувастатин, если требуется высокая активность, правастатин, если приемлемо более низкая активность, или флувастатин, если необходимо минимизировать взаимодействие с другими лекарственными средствами.

### Фармакогенетика статинов на уровне транспортеров семейства ABC

Семейство транспортеров ABC обеспечивает выведение лекарств из клеток и организма в целом, его называют efflux-транспортером (см. рис. 1); два из них, ABCB1 и ABCG2, оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику статинов [44, 45].

Гепатобилиарный и почечно-мочевой перенос статинов и их метаболитов происходит в основном через транспортный белок Р-гликопротеин (синоним ABCB1), активность которого контролируется геном MDR1. Р-гликопротеин осуществляет экскрецию статинов, препятствует абсорбции, поступлению в системный кровоток, реабсорбции в почках. Нарушения функционирования Р-гликопротеина, опосредованные генетическим полиморфизмом гена MDR1 (вариантный Т-аллель для нуклеотидов 1236Т, 2677Т и 3435Т), могут влиять на фармакокинетические параметры статинов, которые являются субстратами Р-гликопротеина (симвастатин, аторвастатин, ловастатин, правастатин), приводя к изменению их эффективности [44, 45]. Встречаемость полиморфизма Р-гликопротеида широко варьирует в разных этнических популяциях: у европейцев может составлять 24–36%, у населения Восточной Азии – 12–26%, среди афроамериканцев – 1–4% [46]. По данным генетических исследований российской популяции, частота встречаемости ТТ-генотипа 1236Т составляет 20–40%, а ТТ-генотипа 3435Т – около 25% [44, 47].

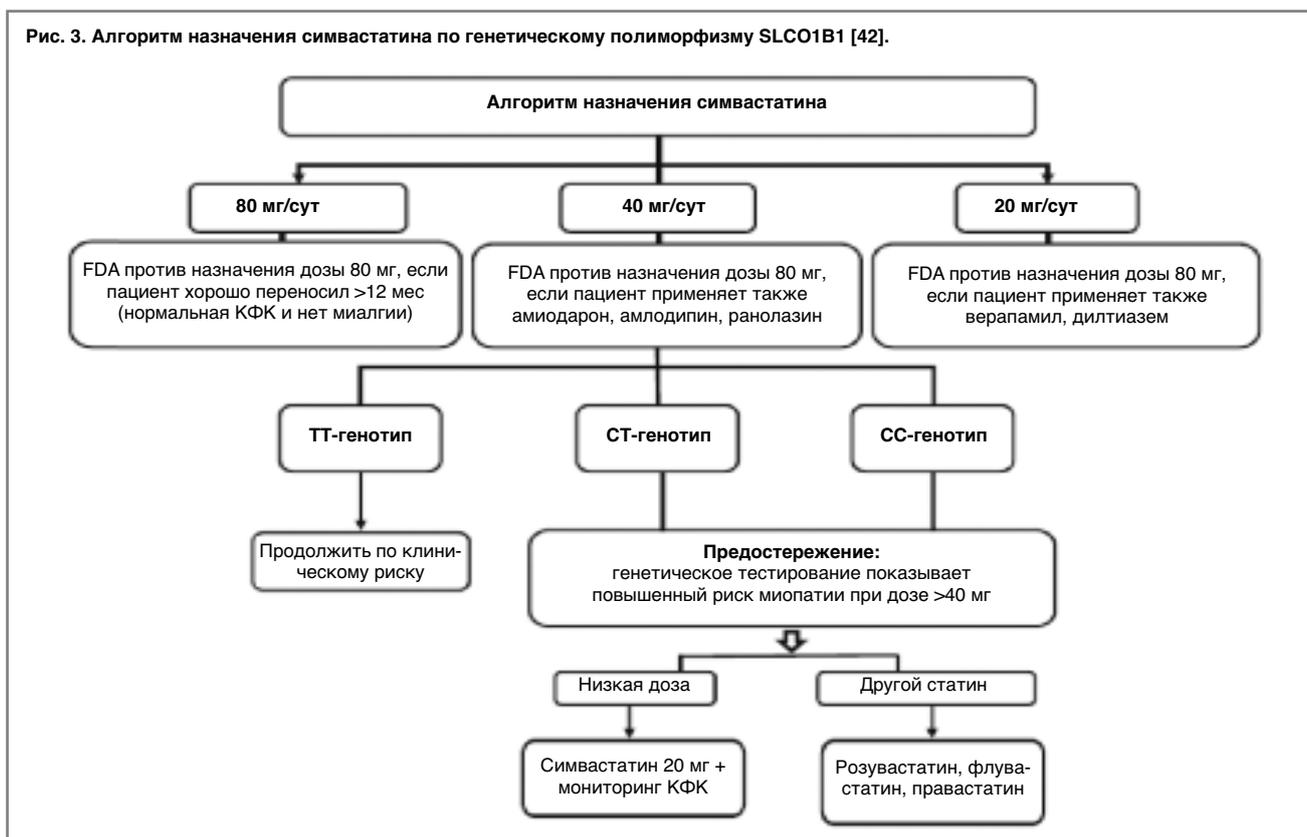
Носители вариантного Т-аллеля нуклеотида 1236Т характеризуются снижением функциональной активности Р-гликопротеида, в результате имеют более высокую биодоступность и экспозицию статинов (симвастатина, аторвастатина, розувастатина) [38]. Были продемонстрированы ассоциации с фармакокинетикой и фармакодинамикой статинов для трех полиморфизмов в гене ABCB1: 1236Т, 2677Т и 3435Т, которые изменяют структуру и функцию Р-гликопротеина. У носителей гаплотипа ТТТ (аллели 1236Т, 2677Т и 3435Т) отмечается повышение показателя АUC почти на 60% больше для симвастатина и на 55% больше для аторвастатина по сравнению с вариантным гаплотипом CGC ( $p=0,039$  и  $p<0,025$  соответственно) [48], на 40% для розувастатина [49], но не были выявлены изменения фармакокинетики для правастатина, ловастатина, флувастатина [50].

Полиморфизм Р-гликопротеина показал ассоциацию с повышением уровня КФК $>3$  от нормы на фоне применения статинов: для носителей вариантного ТТ-генотипа нуклеотида 1236Т ОР 4,5 ( $p=0,001$ ) и для носителей вариантного ТТ-генотипа нуклеотида 3435Т ОР 3,1 ( $p=0,013$ ) [38].

Роль полиморфизма другого нуклеотида 3435Т Р-гликопротеида в липидснижающем действии статинов противоречива. Так, в исследовании у 160 пациентов с ГХС бразильской популяции, которые получали симвастатин, не было выявлено ассоциации между вариантным ТТ-генотипом и степенью снижения липидов [51]. В то же время в исследовании у 120 пациентов с ишемической болезнью сердца и ГХС российской популяции, которые получали симвастатин, аторвастатин и розувастатин, было установлено достоверное влияние полиморфизма нуклеотида 3435Т [52]. Показано что у пациентов с ТТ-генотипом степень снижения ОХС и ЛПНП была достоверно больше для симвастатина и аторвастатина, чем у носителей СТ и СС-генотипов, влияния полиморфизма на выраженность эффекта розувастатина не было.

Был проведен метаанализ 7 исследований, посвященных изучению ассоциации между полиморфизмом Р-гликопротеина (гена 3435Т) и липидснижающим эффектом ста-

Рис. 3. Алгоритм назначения симвастатина по генетическому полиморфизму SLCO1B1 [42].



тинов (6 исследований с аторвастатином и 2 исследования с симвастатином), но результаты не совпадали с нашим исследованием [53]. Так, получены данные, что наличие СС-генотипа против вариантного ТТ-генотипа связано со значительным снижением фракции ЛПНП (на 2,29,  $p=0,02$ ), значительным снижением фракции ЛПВП (на 3,05,  $p=0,02$ ) и значительным повышением фракции липопротеинов высокой плотности – ЛПВП (на 2,44,  $p=0,09$ ) после лечения статинами. В метаанализ были включены 3 исследования по анализу ассоциации полиморфизма Р-гликопротеина с риском развития статиновой миопатии. Было показано, что лечение статинами при наличии полиморфизма Р-гликопротеина не приводит к достоверному риску миопатии; однако риск мышечной токсичности достоверно повышался при длительности терапии более 5 мес в группе носителей С-аллеля против носителей Т-аллеля (ОР 0,42,  $p=0,004$ ) [53].

Транспортер ABCG2 является мембранным транспортером, осуществляет выброс препаратов из клеток. Полиморфизм с присутствием вариантных аллелей С (СА и СС-генотипы) существенно снижает функциональную активность транспортера ABCG2, оказывает значимое влияние на фармакокинетику статинов, являющихся субстратами (аторвастатина, розувастатина, питавастатина, флувастатина, симвастатина) [44]. Частота встречаемости полиморфизма ABCG2 наиболее высокая у населения Восточной Азии (а именно в китайской и японской популяции) и реже встречается у европейцев (9–15%) [44]. Наиболее значимые изменения фармакокинетики отмечены для розувастатина: показатель АUC в 2,5 раза выше при наличии вариантного С-аллеля, для метаболита симвастатина – в 2 раза, для аторвастатина и флувастатина – в 1,7 раза. Данные изменения фармакокинетики розувастатина нашли связь с выраженностью липидснижающего действия. В крупном популяционном исследовании у 305 пациентов Восточной Азии были выявлены достоверные различия в степени снижения ЛПНП, ОХС и триглицеридов, более выраженные (примерно на 7%) у носителей вариантного С-аллеля [54].

О влиянии полиморфизма ABCG2 на липидснижающую эффективность других статинов, таких как аторвастатин и флувастатин, не сообщалось.

### Заключение

Статины являются широко применяемыми и высокоэффективными препаратами при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемий и атеросклероза. Вместе с тем существует большая вариабельность липидснижающего эффекта статинов, фактором которой могут быть фармакогенетические особенности.

Класс статинов отличается препараты по липофильности/гидрофильности, имеющей особенности влияния на фармакокинетику, и по фармакологической активности, обеспечивающей выраженность липидснижающего действия. Вариабельность основного эффекта статинов имеет значимую взаимосвязь с генетическим полиморфизмом на различных уровнях, участвующих в фармакокинетику и фармакодинамике, в том числе на уровне метаболизирующих ферментов цитохромом Р450 и основных транспортеров.

В большом числе фармакогенетических исследований подтверждена ассоциация между отдельными генами-кандидатами (СYP3A5, СYP2C9, SLCO1B1, ABCB1, ABCG2), оказывающими влияние на фармакокинетику и фармакодинамику статинов.

Поскольку статины в основном метаболизируются в печени ферментами СYP, обнаружены связь между полиморфизмом гена СYP3A5, участвующего в метаболизме липофильных статинов, и влиянием вариантного аллеля СYP3A5\*3 на экспозицию и выраженность липидснижающего эффекта.

Исследования полиморфизма транспортеров OATP и ABC показали их активное участие в поглощении и распределении статинов. Полиморфизм гена SLCO1B1 является наиболее широко изученным, снижение его активности (генотипы \*5 и \*15) значительно увеличивает показатели АUC нескольких статинов, что опосредуется с повышенным риском статиноиндуцированной миопатии при

использовании высоких доз. Наибольшая значимость установлена для полиморфизма гена *SLCO1B1* в развитии дозозависимой миопатии для симвастатина, что нашло отражение в рекомендациях FDA. Роль транспортеров семейства ABC менее очевидна, данные о ней в зарубежных исследованиях противоречивы. Однако ввиду высокой частоты встречаемости генетического полиморфизма Р-гликопротеина в российской популяции генетические факторы могут объяснять применение статинов в меньших дозировках, чем рекомендовано для клинической практики. Поэтому для оптимизации фармакотерапии статинами следует индивидуализировать подходы выбора препаратов и доз с учетом фармакогенетических аспектов.

#### Литература/References

- Kapur NK, Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 341–53.
- Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886–92.
- Tonelli M, Lloyd A, Clement F et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183 (16): E1189–E1202.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267–78.
- Mills EJ, Wu P, Chong G et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170255 patients from 76 randomized trials. *Q J Med* 2011; 104 (2): 109–24.
- Zineh I. Pharmacogenetics of Response to Statins. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9 (3): 187–94.
- Pazzucconi F, Dorigotti F, Gianfranceschi G et al. Therapy with HMG CoA reductase inhibitors: characteristics of the long-term permanence of hypocholesterolemic activity. *Atherosclerosis* 1995; 117: 189–98.
- Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (5): 343–70.
- Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11 (3): 323–32.
- Geisel J, Kivistö KT, Griese EU, Eichelbaum M. The efficacy of simvastatin is not influenced by CYP2D6 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (5): 595–6.
- Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54 (10): 1271–94.
- Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 104–7.
- Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 523–5.
- Kolovou G, Kolovou V, Ragia G et al. CYP3A5 genotyping for assessing the efficacy of treatment with simvastatin and atorvastatin. *Genet Mol Biol* 2015; 38 (2): 129–37.
- Willrich MA, Hirata MH, Genvigir FD et al. CYP3A53A allele is associated with reduced lowering-lipid response to atorvastatin in individuals with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2008; 398: 15–20.
- Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM et al. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3: 276–85.
- Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (2): 186–94.
- Lin J, Zhang Y, Zhou H et al. CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy. *Clin Lab* 2015; 61: 1317–24.
- Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 157–81.
- Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. *SLCO1B1* polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 356–66.
- Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. *SLCO1B1* polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 873–9.
- Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 726–33.
- Deng JW, Song IS, Shin HJ et al. The effect of *SLCO1B1*\*15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by *SLCO1B1*\*15. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 424–33.
- Tachibana-limori R, Tabara Y, Kusuvara H et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (*SLCO1B1*) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19: 375–80.
- Семенов А.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма генов *SLCO1B1* и *MDR1* на фармакокинетику и фармакодинамику atorvastatina у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 2: 47–50. / Semenov A.V., Sychev D.A., Kukes V.G. Vliyanie polimorfizma genov *SLCO1B1* i *MDR1* na farmakokinetiku i farmakodinamiku atorvastatina u pacientov s pervichnoj giperholesterinemiej. Rezultaty pilotnogo farmakogeneticheskogo issledovaniya. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2008; 2: 47–50. [in Russian]
- Fu Q, Li YP, Gao Y et al. Lack of association between *SLCO1B1* polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1269–74.
- Yang GP, Yuan H, Tang B et al. Lack of effect of genetic polymorphisms of *SLCO1B1* on the lipid-lowering response to pitavastatin in Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 382–6.
- Dou Y, Zhu X, Wang Q et al. Meta-analysis of the *SLCO1B1* c.521T>C variant reveals slight influence on the lipid-lowering efficacy of statins. *Ann Lab Med* 2015; 35: 329–35.
- Dai R, Feng J, Wang Y et al. Association between *SLCO1B1* 521T>C and 388A>G polymorphisms and statin effectiveness: a meta-analysis. *J Atheroscler Thrombos* 2015; 22 (8): 796–815.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289 (13): 1681–90.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015; 36 (17): 1012–22.
- SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J et al. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–99.
- Voorra D, Shah SH, Spasojevic I et al. The *SLCO1B1*\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1609–16.
- Puccetti L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study. *Atherosclerosis* 2010; 211 (1): 28–9.
- Santos PC, Gagliardi AC, Miname MH et al. *SLCO1B1* haplotypes are not associated with atorvastatin-induced myalgia in Brazilian patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68 (3): 273–9.
- Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG et al. Lack of association between *SLCO1B1* polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J* 2013; 165 (6): 1008–14.
- Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet Med* 2014; 16 (11): 810–9.
- Ferrari M, Guasti L, Maresca A et al. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in *SLCO1B1*, *ABCB1* and *ABCG2*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (5): 539–47.
- Hou Q, Li S, Li L et al. Association Between *SLCO1B1* Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine* 2015; 94 (37): e1268.
- Jiang J, Tang Q, Feng J et al. Association between *SLCO1B1* -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus* 2016; 5: 1368.
- US Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. 2010 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>
- Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92 (1): 112–7.
- Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 423–8.
- Hu M, To KKW, Mak VWL, Tomlinson B. The *ABCG2* transporter and its relations with the pharmacokinetics, drug interaction and lipid-lowering effects of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (1): 49–62.
- Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM et al. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenom Personalized Medicine* 2016; 9: 97–106.

46. Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (5): 445–54.
47. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Андреев Д.А. и др. Носительство полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 как фактор риска развития гликозидной интоксикации у больных хронической недостаточностью, длительно принимающих дигоксин. Материалы VI конференции «Сердечная недостаточность 2005». 2005; с. 9–10. / Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Andreev D.A. i dr. Nositel'stvo polimorf'nogo markera S3435T gena MDR1 kak faktor riska razvitiya glikozidnoj intoksikacii u bol'nyh hronicheskoy nedostatochnost'yu, dlitel'no prinyimayushchih digoksin. Materialy VI konferencii "Serdechnaya nedostatochnost' 2005". 2005; s. 9–10. [in Russian]
48. Keskitalo J, Kurkinen K, Neuvonen P, Niemi M. ABCB1 haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone forms of simvastatin and atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84 (4): 457–61.
49. Zhou Q, Ruan ZR, Yuan H et al. ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics. *Pharmazie* 2013; 68 (2): 129–34.
50. Keskitalo JE, Kurkinen KJ, Neuvonen M et al. No significant effect of ABCB1 haplotypes on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin, lovastatin, and rosuvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 207–13.
51. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78 (5): 551–8.
52. Маль Г.С., Кувшинова Ю.А. Применение гиполипидемических препаратов с помощью генетических маркеров у больных ИБС. *LJournal.ru*. 2013; 3. / Mal' G.S., Kuvshinova Yu.A. Primenenie gipolipidemicheskikh preparatov s pomoshch'yu geneticheskikh markerov u bol'nyh IBS. *LJournal.ru*. 2013; 3. [in Russian]
53. Su J, Xu H, Yang J et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 1–10.
54. Tomlinson B, Hu M, Lee VW et al. ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 558–62.

---

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России».

E-mail: anti23@mail.ru

**Гайсенко Олег Владимирович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием общей кардиологии ФГБУ ОТП. E-mail: ovgaisenok@fgu-obp.ru

**Леонов Антон Сергеевич** – врач-терапевт, клинический фармаколог ФГБУ ОТП. E-mail: henry1214@mail.ru