

Острый инфаркт миокарда

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.132.2-008.6:571.113

*К.Б. Мирзаев¹, Е.М. Зеленская², О.Л. Барбараш³, В.И. Ганюков³, Н.А. Кочергин³,
К.А. Апарцин^{4,5}, Н.О. Сараева⁴, А.В. Горохова⁴, К.Ю. Николаев^{6,7}, К.Ю. Батуева⁸,
О.Д. Конова¹, Е.А. Гришина¹, К.А. Рыжикова¹, Ж.А. Созаева¹, М.Ю. Гиляров⁹,
Д.А. Андреев⁹, Г.И. Лифшиц^{2,5,7}, Д.А. Сычев¹*

ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА CYP2C19 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ИЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ, ВОСТОЧНОЙ, СЕВЕРНОЙ СИБИРИ И МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России; ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация;

² ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины»
Сибирского отделения Российской академии наук; пр-кт Академика Лаврентьева, 8,
Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»; Сосновый бульвар, 6, Кемерово, 650002, Российская Федерация;

⁴ ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница»; микрорайон Юбилейный,
100, Иркутск, 664049, Российская Федерация;

⁵ ФГБУН «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук;
ул. Лермонтова, 134, Иркутск, 664033, Российская Федерация;

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»;
ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089, Российская Федерация;

⁷ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

⁸ БУ ВО «Сургутский государственный университет» Минобразования России; пр-кт Ленина, 1, Сургут,
628412, Российская Федерация;

⁹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России; ул. Трубецкая, 8/2, Москва, 119991, Российская Федерация

Мирзаев Карин Бадавиевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., клинический фармаколог;

Зеленская Елена Михайловна, науч. сотр.;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр РАН, директор;

Ганюков Владимир Иванович, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией;

Кочергин Никита Александрович, научн. сотр.;

Апарцин Константин Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела, заведующий
лабораторией;

Сараева Наталья Орестовна, доктор мед. наук, заместитель главного врача;

Горохова Анна Владиславовна, мл. науч. сотр.;

Николаев Константин Юрьевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией;

Батуева Кристина Юрьевна, мл. науч. сотр.;

Конова Ольга Дмитриевна, ординатор;

Гришина Елена Анатольевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр.;

Рыжикова Кристина Анатольевна, мл. науч. сотр.;

Созаева Жаннет Алимовна, студент;

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор мед. наук, профессор, заместитель главного врача;

Андреев Денис Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением;

Лифшиц Галина Израилевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией;

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой

Цель. Важным аспектом современной кардиологической практики является резистентность к клопидогрелу – блокаде P2Y₁₂-рецепторов, назначаемому в составе двойной антиагрегантной терапии для профилактики тромбозов установленного стента у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Целью данного исследования является изучение в Сибирском и Московском регионах частоты «медленных» аллелей гена *CYP2C19*, ассоциированных с резистентностью к клопидогрелу, и «быстрых» аллелей, связанных с риском кровотечений.

Материал и методы. В исследование включены 512 жителей крупных городов Центральной (Новосибирск, Кемерово), Восточной (Иркутск), Северной (Сургут) Сибири и Московского региона с ОКС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Средний возраст пациентов составил $63,9 \pm 10,9$ года. Доля мужчин – 80% (409 человек), женщин – 20% (103 человека). Всем больным в составе комплексной медикаментозной терапии была назначена двойная антиагрегантная терапия. Пациенты получали клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая. Всем пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17*.

Результаты. Среди пациентов Северной, Центральной, Восточной Сибири и Московского региона частота носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2* – *CYP2C19*3* – *CYP2C19*17* составила 14,9 – 0,5 – 33,3%, 11,05 – 0,0 – 17,1%, 10,6 – 2,85 – 22,2%, 8 – 0,0 – 15,4% соответственно. При оценке достоверности различий по частоте носительства «медленных» и «быстрых» аллельных вариантов гена *CYP2C19* между пациентами русской этнической группы из 4 разных регионов с помощью критерия Фишера достоверные различия получены только между пациентами из Центральной и Восточной Сибири по *CYP2C19*3* ($p=0,001$, отношение шансов (ОШ) 1,05 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,09).

Заключение. Частота минорной аллели *CYP2C19*2* составила 8,0–14,9% в разных регионах, однако различия оказались недостоверны. Частота аллели *CYP2C19*3* составила 0,5–2,8%, при этом частота данной аллели статистически значимо различалась в Восточной и Центральной Сибири. Частота аллели *CYP2C19*17* составила 15,4–33,3%.

Ключевые слова: клопидогрел; острый коронарный синдром; ген *CYP2C19*; резистентность; этнические особенности.

Для цитирования: Мирзаев К.Б., Зеленская Е.М., Барбараш О.Л., Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Апарцин К.А., Сараева Н.О., Горохова А.В., Николаев К.Ю., Батуева К.Ю., Конова О.Д., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Гиляров М.Ю., Андреев Д.А., Лифшиц Г.И., Сычев Д.А. Частота носительства клинически значимых аллелей гена *CYP2C19* у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (1): 8–19. DOI: 10.15275/kreatkard.2017.01.02

Для корреспонденции: Мирзаев Карин Бадавиевич, e-mail: karin05doc@yandex.ru

**К.Б. Mirzaev¹, Е.М. Zelenskaya², О.Л. Barbarash³, В.И. Ganyukov³,
Н.А. Kochergin³, К.А. Aparsin^{4,5}, Н.О. Saraeva⁴, А.В. Gorohova^{4,5}, К.Ю. Nikolaev^{6,7},
К.Ю. Batueva⁸, О.Д. Konova¹, Е.А. Grishina¹, К.А. Ryzhikova¹, Ж.А. Sozaeva¹,
М.Ю. Gilyarov⁹, Д.А. Andreev⁹, Г.И. Lifshits^{2,5,7}, Д.А. Sychev¹**

THE FREQUENCY OF CYP2C19 ALLELIC VARIANTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN CENTRAL, EASTERN, NORTHERN SIBERIA AND MOSCOW REGION

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation;

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; prospekt Akademika Lavrent'eva, 8, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;

³ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

⁴ Irkutsk Regional Badge of Honour Clinical Hospital; mikrorayon Yubileynyy, 100, Irkutsk, 664049, Russian Federation;

⁵ Irkutsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; ulitsa Lermontova, 134, Irkutsk, 664033, Russian Federation;

⁶ Research Institute of Internal and Preventive Medicine; ulitsa Bogatkova, 175/1, Novosibirsk, 630089, Russian Federation;

⁷ Novosibirsk National Research State University; ulitsa Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;

⁸ Surgut State University of Ministry of Education of the Russian Federation; prospekt Lenina, 1, Surgut, 628412, Russian Federation;

⁹ Sechenov I.M. First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

Mirzaev Karin Badavievich, MD, PhD, Senior Research Associate, Clinical Pharmacologist;
Zelenskaya Elena Mikhaylovna, Research Associate;
Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director;

Ganyukov Vladimir Ivanovich, MD, DM, Professor, Chief of Laboratory;

Kochergin Nikita Aleksandrovich, Research Associate;

Apartsin Konstantin Anatol'evich, MD, DM, Professor, Chief of Department, Chief of Laboratory;

Saraeva Natal'ya Orestovna, MD, DM, Deputy Chief Physician;

Gorokhova Anna Vladislavovna, Junior Research Associate;

Nikolaev Konstantin Yur'evich, MD, DM, Professor, Chief of Laboratory;

Batueva Kristina Yur'evna, Junior Research Associate;

Konova Ol'ga Dmitrievna, Resident Physician;

Grishina Elena Anatol'evna, MD, PhD, Leading Research Associate;

Ryzhikova Kristina Anatol'evna, Junior Research Associate;

Sozaeva Zhannet Alimovna, Student;

Gilyarov Mikhail Yur'evich, MD, DM, Professor, Deputy Chief Physician;

Andreev Denis Anatol'evich, MD, DM, Professor, Chief of Department;

Lifshits Galina Izrailevna, MD, DM, Professor, Chief of Laboratory;

Sychev Dmitriy Alekseevich, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief of Chair

Objective. An important aspect of current cardiology practice is resistance to clopidogrel – P2Y₁₂-receptor blocker prescribed in a part of dual antiplatelet therapy for prevention of thrombosis of the stent in patients after ACS. The purpose of this review is to study in Moscow and the Siberian regions of frequencies “slow” allele *CYP2C19* gene associated with resistance to clopidogrel, and “rapid” allele associated with the risk of bleeding.

Material and methods. The study included 512 residents of large cities in Central (Novosibirsk, Kemerovo), the East (Irkutsk), North (Surgut), Siberia and Moscow region with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. The average age of the patients was 63.9 ± 10.9 years. The proportion of men was 80% (409 people), women – 20% (103 people). All patients received dual antiplatelet therapy has been designated as part of a comprehensive drug therapy. Patients received clopidogrel 300 mg – loading, 75 mg – supports. All patients pharmacogenetic testing was conducted using the polymerase chain reaction in real time to determine the alleles *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* and *CYP2C19*17*.

Results. Among the patients, residents of North, Central, Eastern Siberia and Moscow region carrier frequency of allelic variants of *CYP2C19*2* – *CYP2C19*3* – *CYP2C19*17* was 14.9 – 0.5 – 33.3%, 11.05 – 0.0 – 17.1%, 10.6 – 2.85 – 22.2%, 8 – 0.0 – 15.4%, respectively. In assessing the significance of differences in frequency carrier “slow” and “rapid” allelic variants of *CYP2C19* gene between patients Russian ethnic group from 4 different regions using the Fisher's exact test, significant differences were obtained only between patients from Central and Eastern by Siberia *CYP2C19*3* ($p=0.001$, odds ratio (OR): 1.05 (95% confidence interval (CI): 1.01–1.09).

Conclusion. The frequency of the minor allele of *CYP2C19*2* ranged from 8.0 to 14.9% in different Russian regions, but the differences were not significant. The frequency of allele *CYP2C19*3* ranged from 0.5 to 2.8%, while the frequency of this allele in East and Central Siberia differed significantly, it is likely due to the large number of Buryats living in Eastern Siberia. The frequency of allele *CYP2C19*17* ranged from 15.4 to 33.3%.

Keywords: clopidogrel; acute coronary syndrome; *CYP2C19* gene; resistance to clopidogrel; ethnic differences.

For citation: Mirzaev K.B., Zelenskaya E.M., Barbarash O.L., Ganyukov V.I., Kochergin N.A., Apartsin K.A., Saraeva N.O., Gorokhova A.V., Nikolaev K.Yu., Batueva K.Yu., Konova O.D., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Sozaeva Zh.A., Gilyarov M.Yu., Andreev D.A., Lifshits G.I., Sychev D.A. The frequency of *CYP2C19* allelic variants in patients with acute coronary syndrome in Central, Eastern, Northern Siberia and Moscow region. *Kreativnaya kardiologiya (Creative Cardiology, Russian journal)*. 2017; 11 (1): 8–19 (in Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2017.01.02

For correspondence: Mirzaev Karin Badavievich, e-mail: karin05doc@yandex.ru

Information about authors:

Mirzaev K.B., <http://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Ryzhikova K.A., <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Sychev D.A., <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Grishina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-5621-8266>

Lifshits G.I., <http://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Acknowledgements. Part of the research on the frequencies of *CYP2C19**2, *3, and *17 gene polymorphisms observed in the patients of Moscow region has been supported by Russian Science Foundation – project 16–15–00227 “Fundamental research and exploratory research conducted in the top priority areas”.

Part of the research on the frequencies of *CYP2C19**2, *3, and *17 gene polymorphisms observed in the patients of Siberian region has been conducted under the government contract “Development of a portable system aimed at multiparameter control of human coagulation system functional properties”; agreement No 14.697.21.0066; project unique identifier is RFMEFI60714X0066.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 01, 2017

Accepted March 10, 2017

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности населения в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения [1]. Так, в 2012 г. в мире от ИБС умерли 7,4 млн человек, что составило 13,2% от общего числа летальных исходов.

Важным аспектом современной кардиологической практики является профилактика тромбозов установленного стента у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Лечение таких больных включает антиагрегантную терапию, призванную предотвратить тромботические осложнения с окклюзией стента [2]. В составе двойной антиагрегантной терапии в России наиболее широко используется клопидогрел в связи с доступностью ряда дженериков данного препарата и соответственно более низкой стоимостью лечения. Однако при фармакотерапии клопидогрелом возникает ряд проблем, связанных с вариабельностью ответа и развитием резистентности к препарату у части пациентов, в том числе за счет полиморфизмов гена *CYP2C19*, влияющего на метаболизм клопидогрела [3]. Исходя из этого, крайне важно знать частоту встречаемости клинически значимых аллелей гена *CYP2C19* в различных регионах и этнических группах с целью планирования терапии (оценка риска развития резистентности и решения вопроса приоритетности внедрения фармакогенетического тестирования). Частота встречаемости этих полиморфизмов недостаточно изучена на территории России, особенно в Сибирском регионе.

Существуют так называемые «медленные» и «быстрые» аллели гена *CYP2C19*, влияющие на метаболизм клопидогрела. Наибольшее влияние на метаболическую активность изофермента *CYP2C19* оказывает носительство аллельных вариантов *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3 (замены *Gly681Ala* и *Gly636Ala* соответственно), связанных со сниженной активностью цитохрома [4]. Носительство же полиморфизма *CYP2C19**17 (замена *Cys806Thr*) связывают с усиленным метаболизмом препарата [4].

Показано, что пациенты-носители хотя бы одной «медленной» аллели *CYP2C19**2 имеют более высокую остаточную реактивность тромбоцитов после приема клопидогрела, что ассоциируется с плохим клиническим исходом после установки коронарного стента и повышением вероятности его тромбоза [3, 5]. Так, доля носителей «медленных» аллелей *CYP2C19*, определяющих измененный метаболизм клопидогрела, составляет у европеоидов и жителей Южной и Центральной Азии 15 и 35% соответственно [6, 7], а это является существенным для гетерогенной популяции, населяющей Сибирь [8].

Материал и методы

В исследование включены 512 жителей крупных городов Центральной (Новосибирск, Кемерово), Восточной (Иркутск), Северной (Сургут) Сибири и Московского региона (Москва, Московская область) с ОКС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие

на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. Средний возраст пациентов составил $63,9 \pm 10,9$ года. Доля мужчин – 80% (409 человека), женщин – 20% (103 человека). Всем больным в составе комплексной медикаментозной терапии была назначена двойная антиагрегантная терапия. Пациенты получали клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая. Всем пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование на базе Лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Материалом для исследования послужили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы для взятия крови VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Забор крови проводили на 3–5-е сутки от начала госпитализации. Выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществляли с помощью набора лабораторных реагентов для выделения ДНК из цельной крови «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Хранили выделенную ДНК при температуре -80°C . Определение аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17* проводили с помощью набора «ФармакоГенетика Клопидогрел» (ООО «ДНК-Технология», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Частоту носительства данных аллельных вариантов сравнивали с данными, полученными в аналогичных исследованиях в изучаемых регионах. Кроме того, был проведен анализ распространенности аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17* среди различных этнических групп, проживающих в Российской Федерации.

Статистическая обработка результатов. Средние значения количественных переменных представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Сравнение различий между ожидаемой и наблюдаемой частотой генотипов и аллелей с целью проверки равновесия Харди–Вайнберга проводили с использованием точного критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения различий в частоте носительства *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17* между группами пациентов из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона применялся критерий χ^2 Пирсона (более 5 субъектов в одной группе) и точный критерий Фишера (менее 5 субъектов в одной группе). Для всех показателей статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Обработку результатов проводили в SPSS Statistics 20.

Результаты

В настоящем исследовании была изучена частота носительства «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*), ассоциированных с риском тромботических осложнений, а также «быстрых» аллельных вариантов (*CYP2C19*17*), ассоциированных с риском развития кровотечений при антиагрегантной терапии клопидогрелом, среди 512 пациентов с ОКС русской этнической группы, проживающих в Северной, Центральной, Восточной Сибири и в Центральной части России (в Московском регионе). Частота изучаемых аллелей и генотипов, полученная в исследовании, представлена в таблице 1.

Среди 87 пациентов, жителей Северной Сибири, частота носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* составила 14,9 и 0,5% соответственно. Почти треть пациентов (27,5%) являлись носителями как минимум одной аллели *CYP2C19*2* (*1/*2+*2/*2). Частота носительства аллельного варианта *CYP2C19*17* составила 33,3%, и почти по-

Таблица 1

Распространенность аллелей и генотипов по *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17* среди русских пациентов с острым коронарным синдромом из Северной, Центральной, Восточной Сибири и Московского региона

Частота аллелей и генотипов	Регион исследования			
	Северная Сибирь, n=87	Центральная Сибирь, n=222	Восточная Сибирь, n=122	Москва, n=81
<i>CYP2C19*2</i> , G681A (rs4244285)				
*1/*1, n (%)	63 (72,4)	173 (77,9)	97 (79,5)	68 (84,0)
*1/*2, n (%)	22 (25,3)	49 (22,1)	24 (19,7)	13 (16,0)
*2/*2, n (%)	2 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
*1, %	85,1	88,5	89,4	92,0
*2, %	14,9	11,5	10,6	8,0
<i>CYP2C19*3</i> , G636A (rs4986893)				
*1/*1, n (%)	86 (98,9)	222 (100,0)	116 (95,1)	81 (100,0)
*1/*3, n (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)
*3/*3, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
*1, %	99,5	100,0	87,2	100,0
*3, %	0,5	0	2,8	0
<i>CYP2C19*17</i> , C806T (rs12248560)				
*1/*1, n (%)	44 (50,6)	153 (68,9)	73 (59,8)	57 (70,4)
*1/*17, n (%)	28 (32,2)	62 (27,9)	43 (35,2)	23 (28,4)
*17/*17, n (%)	15 (17,2)	7 (3,2)	6 (4,9)	1 (1,2)
*1, %	66,7	82,9	87,8	84,6
*17, %	33,3	17,1	22,2	15,4

ловина пациентов (49,4%) являлись носителями как минимум одной аллели *CYP2C19*17* (*1/*17+*17/*17). Распределение по генотипам соответствовало закону Харди–Вайнберга по «медленным» аллелям (*2: $\chi^2=0,002$, $p=0,96$; *3: $\chi^2=0,002$, $p=0,95$) и не соответствовало по «быстро-му» аллелю (*17: $\chi^2=6,6$; $p=0,01$).

Из Центральной Сибири было обследовано 222 пациента русской этнической группы, и частота носительства наиболее распространенного «медленного» аллельного варианта *CYP2C19*2* составила 11,05%. Более редкий аллельный вариант *CYP2C19*3* не обнаружен. Носителями как минимум одной аллели *CYP2C19*2* (*1/*2+*2/*2) оказались 22,1% пациентов. Частота носительства «быстрого» аллельного варианта *CYP2C19*17* составила 17,1%, и треть пациентов (31,1%) являлись

носителями как минимум одной аллели *CYP2C19*17* (*1/*17+*17/*17). Распределение по генотипам соответствовало закону Харди–Вайнберга: (*2: $\chi^2=3,4$, $p=0,06$; *17: $\chi^2=0,05$; $p=0,08$).

Из Восточной Сибири в исследование вошло 122 пациента русской этнической группы, а частота аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* оказалась 10,6 и 2,85% соответственно. Около четверти пациентов (20,5%) являлись носителями как минимум одной, наиболее часто встречающейся, аллели *CYP2C19*2* (*1/*2+*2/*2). Носителями аллельного варианта *CYP2C19*17* оказались 22,2%, а носителями как минимум одной аллели *CYP2C19*17* (*1/*17+*17/*17) являлись 40,1% пациентов. Распределение по генотипам соответствовало закону Харди–Вайнберга по *CYP2C19*2* ($\chi^2=0,13$, $p=0,71$) и *CYP2C19*17*

Таблица 2

Статистическая значимость различий в частоте носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17* (критерий Фишера)

Регион исследования	Аллельный вариант	Центральная Сибирь			Восточная Сибирь			Москва		
		<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ
Северная Сибирь	*2	0,307	0,92	0,8–1,07	0,24	0,91	0,77–1,06	0,09	0,86	0,73–1,01
	*3	0,28	0,98	0,96–1,01	0,24	1,01	0,99–1,08	1,0	0,98	0,96–1,01
	*17	0,07	0,82	0,67–1,02	0,76	0,95	0,74–1,21	0,09	0,81	0,63–1,03
Центральная Сибирь	*2				0,78	0,98	0,87–1,09	0,33	0,92	0,82–1,04
	*3	–	–	–	0,001	1,05	1,01–1,09	Сравнение невозможно		
	*17				0,09	1,15	0,97–1,36	0,88	0,97	0,82–1,15
Восточная Сибирь	*2							0,46	0,94	0,83–1,08
	*3	–	–	–	–	–	–	0,08	0,95	0,91–0,99
	*17							0,13	0,85	0,69–1,04

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

($\chi^2=0,01$; $p=0,91$) и не соответствовало по *CYP2C19*3* ($\chi^2=8,5$, $p=0,003$).

Среди 81 пациента с ОКС русской этнической группы из Центральной части России, а именно Московского региона, частота *CYP2C19*2* составила 8%. Аллельный вариант *CYP2C19*3* среди данной группы не обнаружен. Меньше четверти пациентов (16,0%) имели по крайней мере один аллельный вариант *CYP2C19*2*. Частота носительства аллельного варианта *CYP2C19*17* оказалась 15,4%, и почти треть (29,6%) пациентов являлись носителями как минимум одной аллели *CYP2C19*17* (*1/*17+*17/*17). Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга (*2: $\chi^2=0,61$; $p=0,43$; *17: $\chi^2=0,42$; $p=0,42$).

При оценке достоверности различий (табл. 2) по частоте носительства «медленных» и «быстрых» аллельных вариантов гена *CYP2C19* между пациентами русской этнической группы из четырех разных регионов с помощью критерия Фишера достоверные различия получены только между пациентами из Центральной и Вос-

точной Сибири по *CYP2C19*3* ($p=0,001$, ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09).

Мы также сравнили результаты, полученные в нашем исследовании у больных с ОКС, с данными других авторов по распространенности аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* среди пациентов со стабильной ИБС русской этнической группы [9–11]. Кроме того, проанализирована частота встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* у здоровых добровольцев среди татар, карачаевцев, черкесов, ингушей, чеченцев, калмыков, аварцев, лакцев, даргинцев, якутов, бурятов, алтайцев и тувинцев (табл. 3) и среди основных человеческих популяций (табл. 4).

Носительство аллельного варианта *CYP2C19*2* статистически значимо чаще встречалось у русских Московского региона в исследовании К.Б. Мирзаева и др. [9] среди больных со стабильной ИБС по сравнению с русскими Центральной части России (Московского региона) из текущего исследования (15,05% против 8; $p=0,03$, ОШ 1,18, 95% ДИ 1,01–1,38). Носительство

Частота *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17*
в различных этнических группах России

Таблица 3

Этническая группа	Аллель	Частота генотипа, %				Частота аллели			Ссылка
		EM	IM	PM	UP	*2	*3	*17	
Русские	*2, *3, *17	41,0	19,5	1,9	37,0	0,12	0	0,22	[9]
	*2, *3, *17	50,0	30,0	0,0	20,0	0,15	0,0	0,14	[10]
Татары	*2	43,1	47,7	9,2	НД	0,12	0,21	НД	[12]
Калмыки	*2	62,0	26,0	12,0	НД	0,15	НД	НД	[13]
Тувинцы	*2	71,7	27,2	1,1	НД	0,15	НД	НД	[14]
	*3	95,4	4,6	0,0	НД	НД	0,02	НД	
Буряты	*2	61,3	35,2	3,5	НД	0,21	НД	НД	[15]
	*3	87,5	11,4	1,1	НД	НД	0,07	НД	
Якуты	*2	61,3	30,6	7,9	НД	0,23	НД	НД	[16]
	*3	90,8	9,2	0,0	НД	НД	0,05	НД	
Алтайцы	*2	73,5	23,0	3,5	НД	0,15	НД	НД	[13]
	*3	92,0	8,0	0,0	НД	НД	0,04	НД	
Чеченцы	*2	82,0	14,0	6,0	НД	0,13	НД	НД	[13]
Карачаевцы	*2	73,6	24,8	1,6	НД	0,14	НД	НД	[15]
Черкесы	*2	68,8	24,7	6,5	НД	0,19	НД	НД	[13]
Ингуши	*2	88,0	8,0	4,0	НД	0,08	НД	НД	[13]
Лакцы	*2	73,9	23,9	2,2	НД	0,14	НД	НД	[16]
Даргинцы	*2	90,0	10,0	0,0	НД	0,05	НД	НД	[16]
Аварцы	*2	75,5	23,3	1,1	НД	0,13	НД	НД	[16]

Примечание. EM (extensive metabolizers) – нормальные метаболизаторы; IM (intermediate metabolizers) – промежуточные метаболизаторы; PM (poor metabolizers) – медленные метаболизаторы; UP (unknown phenotype) – быстрые метаболизаторы; НД – нет данных.

Частота *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17*
среди основных человеческих популяций

Таблица 4

Аллельный вариант	Популяция, %			
	европеоидная	азиатская	африканская	латиноамериканская
<i>CYP2C19*2</i>	15,1	34,5	12,6	12,6
<i>CYP2C19*3</i>	0,0	9,0	1,0	0,0
<i>CYP2C19*17</i>	25,7	0,5	17,2	14,0

аллельного варианта *CYP2C19*3* также чаще встречалось у русских в исследовании К.Б. Мирзаева и др. по сравнению с русскими из Центральной Сибири ($p=0,002$, ОШ 1,05, 95% ДИ 1,006–1,01). И, наконец,

аллельный вариант *CYP2C19*17* чаще встречался у русских из Северной Сибири по сравнению с русскими Московского региона в исследовании А.Л. Комарова и др. [10] среди больных со стабильной ИБС

(33,3% против 20,6; $p=0,01$, ОШ 0,77, 95% ДИ 0,62–0,96). При сравнении частоты носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* в нашем исследовании с данными, полученными у пациентов с хронической ИБС в г. Томск (Западная Сибирь) [11], статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Среди уральских пациентов (г. Челябинск), стентированных по поводу ОКС, частота аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* составила 12,5 и 0,0% соответственно [17] и статистически значимо не отличалась от данных пациентов, полученных из Сибирского региона в текущем исследовании ($p>0,05$).

По данным литературы, максимальная частота аллели *CYP2C19*2* встречается у здоровых добровольцев среди жителей Тихоокеанских островов – 63,3% [18]. Реже всего аллель *CYP2C19*2* встречается среди даргинцев Дагестана – 6% [16].

Частота носительства аллельного варианта *CYP2C19*3* среди русских пациентов с ОКС из изучаемых регионов также соответствует данным по европеоидной расе (среди европеоидов, негроидов и монголоидов – менее 1%, менее 1% и до 7% соответственно [7]), за исключением пациентов из Восточной Сибири, где частота (2,8%) превышала средние показатели по европеоидам (менее 1%). Наибольшая частота аллели *CYP2C19*3* отмечена у жителей тихоокеанских островов – 14,4% [18]. Распространенность аллельного варианта *CYP2C19*17*, выявленная в текущем исследовании, соответствует данным среди других этнических групп европеоидной расы (среди немцев, норвежцев и шведов 25,7, 22,0, и 20,0% соответственно, однако существенно выше, чем у китайцев (0,4–2,6%) и тайцев (4,6%) [7]). Максимальная частота аллели *CYP2C19*17* обнаружена, по данным литературы, у литовцев (31%) среди пациентов с ОКС [19] и у российских пациентов с язвенной болезнью (27,4%) [20]. В нашем исследовании у пациентов с ОКС русской этнической группы, проживаю-

щих на территории Северной Сибири, частота аллели *CYP2C19*17* составила 33,3%.

Обсуждение

По результатам исследования в различных регионах России 16–27,5% пациентов имеют хотя бы один из «медленных» аллелей гена *CYP2C19*, который влияет на метаболизм клопидогрела и уменьшает его эффективность, в результате этого повышается вероятность тромбоза стента у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу ОКС.

Частота носительства аллельного варианта *CYP2C19*2* среди русских пациентов с ОКС из Северной, Центральной и Восточной Сибири близка к частоте среди русских Московского региона, полученной в работах других авторов среди больных со стабильной ИБС, и соответствует показателям среди европеоидного населения (см. табл. 4). В то же время частота данного полиморфизма среди русских пациентов с ОКС из Центральной части России (8%), включенных в текущее исследование, несколько ниже чем среди европеоидного населения в среднем (11–16%), что возможно связано с небольшим объемом выборки.

Достоверное различие частот аллеля *CYP2C19*3* между Центральной Сибирью (Новосибирск, Кемерово) и Восточной Сибирью (Иркутск), вероятно, обусловлено различиями этнического состава: коренное население Иркутской области, буряты, составляют 2,3% населения Иркутска, тогда как в Кемерово и Новосибирске их количество не превышает 0,09%. Также в Иркутске проживает меньше русских (87% против 94,6 и 92,8 в Кемерово и Новосибирске соответственно) [21].

При сравнении полученных результатов по Сибири в этом исследовании с данными других исследований, проведенных на территории Западной Сибири (Томск) и Урала (Челябинск), не было выявлено значимых различий в частоте аллели *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, что может быть обусловлено сходным этническим составом населения.

Полиморфизмы гена *CYP2C19* изучали среди различных этнических групп, проживающих на территории России в ранее проведенных исследованиях. Полиморфный маркер *CYP2C19*2* был определен среди следующих этнических групп России: русские, карачаевцы, черкесы, аварцы, лакцы, даргинцы, якуты, тувинцы, алтайцы, чеченцы, татары, калмыки и ингуши (см. табл. 3). Так, частота функционально дефектной аллели *CYP2C19*2* оказалась наибольшей среди калмыков – 25,0%, а среди чеченцев, татар и ингушей составила 11,0, 14,0 и 8,0% соответственно. А частота, полученная в данном исследовании среди русских (15,0%), близка к результатам, выявленным в исследованиях других авторов среди той же этнической группы (17,4%). В ходе сравнения частот генотипов по *CYP2C19*2* были обнаружены статистически значимые различия между калмыками и ингушами, а также между калмыками и чеченцами. Так, носители генотипов *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2* составили среди калмыков 8,0 и 4,0% соответственно против 26,0 и 12,0% у ингушей ($\chi^2=5,765$, $p=0,0163$) и 14,0 и 4,0% у чеченцев ($\chi^2=3,6$, $p=0,0289$). Носителями по крайней мере одной аллели *CYP2C19*2* оказались 38% калмыков, 23% русских, 20% татар, 18% чеченцев и 12% ингушей. Относительно высокая частота аллелей и генотипов по *CYP2C19*2* среди калмыков является закономерной, так как они принадлежат к монголоидной расе. Кроме ингушей и чеченцев, полиморфный маркер *CYP2C19*2* определен еще у пяти кавказских народов – карачаевцев, черкесов, лакцев, даргинцев, аварцев (см. табл. 3). Частота «медленной» аллели – *CYP2C19*2* среди карачаевцев и черкесов составила 18,8 и 14,0% соответственно. А носителями по крайней мере одной аллели *CYP2C19*2* оказались 31,2% черкесов и 26,4% карачаевцев. Частота данного аллельного варианта среди аварцев, лакцев и даргинцев составила 12,7, 14,5 и 5% соответственно. Относительно низкая частота аллельного

варианта *CYP2C19*2* среди даргинцев (5%) по сравнению с другими изучаемыми этническими группами требует дополнительного изучения на большем количестве участников. Полученная в данном регионе Северного Кавказа частота аллелей *CYP2C19* близка к данным, выявленным среди большинства народов европеоидной расы. Распространенность полиморфного маркера *CYP2C19*2* также изучена среди якутов, бурятов, алтайцев и тувинцев и соответствовала показателям среди населения монголоидной расы (см. табл. 4).

Заключение

Россия является многонациональной страной. Частота встречаемости клинически значимых полиморфизмов гена *CYP2C19* варьирует среди различных этнических групп и различается в крупных городах России, где население смешанное. Так, частота минорной аллели *CYP2C19*2* в текущем исследовании составила 8,0–14,9%, однако различия между изучаемыми регионами оказались статистически незначимы. Частота аллели *CYP2C19*3* составила 0,5–2,8%, при этом частота данной аллели в Восточной и частота в Центральной Сибири статистически значимо различались, что, вероятно, связано с большим количеством бурят, проживающих на территории Восточной Сибири. Частота аллели *CYP2C19*17* составила 15,4–33,3%, различия между изучаемыми регионами статистически незначимы.

При анализе генотипов проведенное исследование выявило значимую суммарную долю «медленных» метаболизаторов среди жителей разных регионов России. Полученные результаты позволяют прогнозировать наличие индивидуального и популяционного риска неэффективности и развития нежелательных побочных реакций в ответ на лечение клопидогрелом, который на данный момент остается наиболее доступным в России антиагрегантом из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов.

Финансирование. Часть работы по изучению частоты встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19*2, *3, *17* у пациентов Московского региона с острым коронарным синдромом выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Часть работы по изучению частоты встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19*2, *3, *17* у пациентов Сибирского региона с острым коронарным синдромом выполнена при финансовой поддержке Госконтракта 14.607.21.0066, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60714X0066.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (дата обращения 21 ноября 2016).
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. и др. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 1: 7–94.
- Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al. Reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304 (1): 1821–30.
- Ahmad T., Voora, D., Becker, R.C. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (10): 560–71.
- Harmsze A.M., van Werkum J.W., ten Berg J.M. et al. *CYP2C19*2* and *CYP2C9*3* alleles are associated with stent thrombosis: a case–control study. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (24): 3046.
- Sibbing D., Stegherr J., Latz W. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (8): 916–22.
- Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2013 Update. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2013; 94 (3): 317–23.
- Лифшиц Г.И., Данилкина С.Т., Гуськова Е.В. и др. Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 4: 90–6.
- Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н. и др. Частота полиморфных маркеров *CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17* среди русской популяции и сравнение распространенности *CYP2C19*2* у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев. *Биомедицина*. 2013; 1: 117–28.
- Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А. и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру*. 2012; 6: 11–9.
- Муслимова Э.Ф. Молекулярно-генетические факторы развития осложнений после стентирования коронарных артерий у больных хронической ИБС: Дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2016.
- Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И. и др. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 *CYP2C19* в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. *Практическая медицина*. 2012; 3 (58): 53–5.
- Кантемирова Б.И., Тимофеева Н.В., Сычев Д.А. и др. Сравнительное изучение полиморфизма гена *CYP2C19* у детей, проживающих в Астраханском регионе. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 3: 153–5.
- Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V. et al. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (7): 847–68.
- Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатъев И.В. и др. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 *CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9* у карачаевцев и черкесов. *Биомедицина*. 2010; 2: 33–7.
- Мирзаев К.Б. Генотипирование и фенотипирование изоферментов цитохрома P-450 для прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела при остром коронарном синдроме: клинические и этнические аспекты: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.
- Barysheva V.O., Ketova G.G. Pharmacogenetic testing in population of South Ural. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2015; 27 (Suppl. 1): S25–6. DOI: 10.3233/JRS-150677.
- Kaneko A., Lum J.K., Yaviong J. et al. High and variable frequencies of *CYP2C19* mutations: medical consequences of poor drug metabolism in Vanuatu and other Pacific islands. *Pharmacogenetics*. 1999; 5: 581–90.
- Kupstyte N., Zaliunas R., Tatarunas V. et al. Effect of clinical factors and gene polymorphisms of

- CYP2C19*2, *17 and CYP4F2*3 on early stent thrombosis. *Pharmacogenomics*. 2015; 16 (3): 181–9.
- Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M. et al. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in russian patients with peptic ulcer. *Experim. Clin. Gastroenterol*. 2015; 6: 11–5.
 - Федеральная служба государственной статистики. Итоги Всероссийской переписи населения 2010. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vo14/pub-04-01.pdf (дата обращения: 29.11.2016).
- ### References
- Top 10 causes of death in the world. News bulletin. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (accessed 21 November 2016) (in Russ.).
 - Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Guidelines for the treatment of hypertension ESH/ESC 2013. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; 1: 7–94 (in Russ.).
 - Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304 (1): 1821–30.
 - Ahmad T., Voora, D., Becker, R.C. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? *Nat. Rev. Cardiol*. 2011; 8 (10): 560–71.
 - Harmsze A.M., van Werkum J.W., ten Berg J.M. et al. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case–control study. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (24): 3046.
 - Sibbing D., Stegherr J., Latz W. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (8): 916–22.
 - Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C. M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 Update. *Clin. Pharmacol. Therap*. 2013; 94 (3): 317–23.
 - Lifshits G.I., Danilkina S.T., Gus'kova E.V. et al. The association of genes encoding proteins of hemostasis, with the parameters of hemostasis and peripheral predisposition to atherothrombotic events in patients with cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011; 4: 90–6 (in Russ.).
 - Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkischenko V.N. et al. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel-treated patients with coronary heart disease from the russian population. *Biomeditsina*. 2013; 2: 117–28 (in Russ.).
 - Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Ilyushchenko T.A. et al. Assessment of the risk of cardiovascular complications in patients with stable coronary artery disease receiving clopidogrel: Platelet function or genetic research? *Doktor.Ru*. 2012; 6: 11–9 (in Russ.).
 - Muslimova E.F. Molecular–genetic factors of complications after coronary artery stenting in patients with chronic ischemic heart disease: Med. Sci. Diss. Tomsk; 2016 (in Russ.).
 - Khalikova A.R., Arkhipova A.A., Akhmetov I.I. et al. The study of cytochrome P-450 CYP2C19 gene polymorphisms in population of Tatars living in Republic of Tatarstan. *Prakticheskaya Meditsina*. 2012; 3 (58): 53–5 (in Russ.).
 - Kantemirova B.I., Timofeeva N.V., Sychev D.A. et al. A comparative study of CYP2C19 gene polymorphism in children living in the Astrakhanian region. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 3: 153–5 (in Russ.).
 - Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V. et al. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (7): 847–68.
 - Romodanovsky D.P., Khapaev B.A., Ignatiev I.V. et al. Frequencies the “slow” allele variants of the genes coding isoenzymes of cytochrome P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 in Karachaevs and Circassians. *Biomeditsina*. 2010; 2: 33–7 (in Russ.).
 - Mirzaev K.B. Genotyping and phenotyping isoenzyme of cytochrome P-450 to predict the antiplatelet action of clopidogrel in acute coronary syndrome: clinical and ethnic aspects: Med. Sci. Diss. Moscow; 2016 (in Russ.).
 - Barysheva V.O., Ketova G.G. Pharmacogenetic testing in population of South Ural. *Int. J. Risk Saf. Med*. 2015; 27 (Suppl. 1): S25–6. DOI: 10.3233/JRS-150677.
 - Kaneko A., Lum J.K., Yaviong J. et al. High and variable frequencies of CYP2C19 mutations: medical consequences of poor drug metabolism in Vanuatu and other Pacific islands. *Pharmacogenetics*. 1999; 5: 581–90.
 - Kupstyte N., Zaliunas R., Tatarunas V. et al. Effect of clinical factors and gene polymorphisms of CYP2C19*2, *17 and CYP4F2*3 on early stent thrombosis. *Pharmacogenomics*. 2015; 16 (3): 181–9.
 - Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M. et al. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in russian patients with peptic ulcer. *Experim. Clin. Gastroenterol*. 2015; 6: 11–5.
 - Federal Service of State Statistics. The results of National Population Census 2010. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vo14/pub-04-01.pdf (accessed 29 November 2016) (in Russ.).

Поступила 01.03.2017

Принята к печати 10.03.2017