Можейко Ростислав Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; тел.: (8652)350223; e-mail: rost-m@rambler.ru

Карпов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: (8652)225915; e-mail: karpov25@rambler.ru

Косыгин Виталий Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением; тел.: (8652)352742; e-mail: kosyginva@mail.ru

Корнев Алексей Павлович, врач-нейрохирург; тел.: (8652)352742; e-mail: alexeikornev@yandex.ru

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии; тел.: (8652)713466; e-mail: v_baturin@mail.ru

© А. А. Царукян, В. А. Батурин, 2020

УДК 615.03

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15029>

ISSN 2073-8137

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ CYP2C19*2 И CYP2C19*3 В ПОПУЛЯЦИИ РУССКИХ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

А. А. Царукян, В. А. Батурин

Ставропольский государственный медицинский университет, Российская
Федерация

THE PREVALENCE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS CYP2C19*2 AND CYP2C19*3 IN RUSSIANS POPULATION OF STAVROPOL TERRITORY

Tsarukyan A. A., Baturin V. A.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Проведено исследование распространенности CYP2C19*2 и CYP2C19*3 в этнической группе русских Ставропольского края. Суммарная частота носителей изучаемых «медленных» аллелей CYP2C19 составила 42 %. Полученные результаты могут помочь в принятии решений о применении фармакогенетического тестирования для выбора режимов дозирования ЛС-субстратов CYP2C19.

Ключевые слова: фармакогенетика, цитохром P450, CYP2C19, генетический полиморфизм

A study of the prevalence of CYP2C19*2 and CYP2C19*3 in the Russian ethnic group of Stavropol Territory has been carried out. The total carrier frequency of the «slow» CYP2C19 alleles studied was 42 %. The results obtained may assist in making decisions on the use of pharmacogenetic examination for selection of the dosage regimens for CYP2C19 drug substances.

Keywords: pharmacogenetics, cytochrome P450, CYP2C19, genetic polymorphism

Для цитирования: Царукян А. А., Батурин В. А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ CYP2C19*2 И CYP2C19*3 В ПОПУЛЯЦИИ РУССКИХ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):121-122. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15029>

For citation: Tsarukyan A. A., Baturin V. A. THE PREVALENCE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS CYP2C19*2 AND CYP2C19*3 IN RUSSIANS POPULATION OF STAVROPOL TERRITORY. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):121-122. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15029> (In Russ.)

Вариабельность лекарственного ответа является важной проблемой эффективной и безопасной фармакотерапии. Ключевую роль в проявлении этой вариабельности имеет полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма ксенобиотиков. CYP2C19 является одним из ведущих энзимов суперсемейства CYP450, который обеспечивает метаболизм около 10 % лекарственных средств: ингибиторов протонного

насоса, нейролептиков, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантов [1]. Ген CYP2C19 имеет выраженный полиморфизм, в настоящее время идентифицировано 37 его аллельных вариантов [2]. Наиболее распространенными и изученными являются аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3, носительство которых сопряжено со сниженным метаболизмом соответствующих субстратов.

Установлено, что генетический полиморфизм *CYP2C19* имеет выраженную этническую и популяционную специфику, что позволяет широко использовать полиморфные маркеры в популяционных исследованиях для оптимизации существующих вариантов выбора лекарств и режимов дозирования [3].

Цель исследования – изучить распространенность носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* гена *CYP2C19* у представителей русского населения Ставропольского края.

Материал и методы. Обследовано 50 здоровых добровольцев – коренных жителей Ставропольского края (этнические русские). Аллельные варианты гена выявляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени. Материал для выделения ДНК – венозная кровь. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ SPSS 16.0 for Windows. Оценку достоверности различий по частотам аллелей между исследуемыми группами проводили по критерию Н Краскела – Уоллеса (при $p < 0,05$ результаты считались статистически достоверными).

Результаты. В результате генотипирования распространенность носительства одной мутантной аллели *CYP2C19*2* или *CYP2C19*3* среди здоровых добровольцев составила 17 % и 4 % соответственно. 29 исследуемых имели генотип *CYP2C19*1/*1* (58 %), 17 человек – генотип *CYP2C19*1/*2* (34 %), 4 человека – генотип *CYP2C19*1/*3* (8 %). Гомозиготных генотипов

по функционально дефектным аллелям не выявлено. Суммарно определена высокая частота «медленных» метаболизаторов по *CYP2C19*, что составило 42 %. На сегодняшний день установлено, что генетический полиморфизм *CYP2C19* имеет выраженные межэтнические различия. Предыдущие исследования показали, что аллель *CYP2C19*2* распространена как в азиатских, так и в европейских популяциях, но у азиатов со значительно большей частотой (до 30,0 %) по сравнению с европейцами (15,0–17,0 %) [4]. Частота *CYP2C19*2* в нашем исследовании была близка таковой в исследованиях европейских популяций и в отечественных работах [5]. Аллель *CYP2C19*3* была обнаружена нами с частотой 4 %, что превышает данные ранее проведенных исследований в российской популяции (менее 1 %).

Заключение. Учитывая, что носительство аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* связано с увеличением риска неблагоприятных лекарственных реакций или неэффективностью ЛС-субстратов *CYP2C19*, клиническое использование определения генотипа *CYP2C19* в качестве биомаркера для персонализации терапии имеет решающее значение. Результаты настоящего исследования могут реализовать персонализированный подход к выбору режимов применения лекарственных средств, которые являются субстратами для *CYP2C19*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Scott S. A., Sangkuhl K., Shuldiner A. R. [et al.]. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2012;20:520-23. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834d4962>
2. PharmVar. The table represents the PharmVar core alleles. Available at: www.pharmvar.org/gene/CYP2C19 Version 4.1.4 Accessed February 14, 2020.
3. Shuldiner A. R., O'Connell J. R., Bliden K. P., Gandhi A., Ryan K. [et al.]. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302:849-857. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1232>
4. Gardiner S. J., Begg E. J. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacol. Rev.* 2006;58:521-590. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.6>
5. Мирзаев К. Б., Федоринов Д. С., Иващенко Д. В., Сычев Д. А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):393-406. [Mirzaev K. B., Fedorinov D. S., Ivashchenko D. V., Sychev D. A. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Racionalnaja Farmakoterapija v Kardiologii. – Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393-406. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>

Сведения об авторах:

Царукян Анна Акововна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: 89054901856; e-mail: a-tsarukyan@mail.ru

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: 89614650167; e-mail: v_baturin@mail.ru