

Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции

Карин Бадавиевич Мирзаев¹, Денис Сергеевич Федоринов^{2*},
Дмитрий Владимирович Иващенко¹, Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123242, Москва, Баррикадная ул., 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119992, Москва, Трубецкая ул., 8 стр. 2

Цель. Обобщение российских исследований, где было использовано фармакогенетическое тестирование, применительно к кардиологии.

Материал и методы. Проведен онлайн поиск статей в декабре 2018 г., с использованием следующих баз данных: PubMed, Google Scholar и eLIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «Россия», «русский», «кардиология» совместно с терминами, связанными с полиморфным маркером, в том числе: «P450», «CYP2C19», «CYP2D6», «CYP2B1», «CYP2B6», «CYP2E1», «CYP2C8», «CYP2C9», «CYP3A4», «CYP3A5», «CYP1A1», «CYP1A2», «CYP4F2», «CYP4F1», «ABCB1», «SLCO1B1», «VKORC1», «GGCX», «SULT1A1», «CULT1», «CES1», «ген», «гены», «фармакогенетика», «фармакогеномика», «этническая группа».

Результаты. Обобщение информации позволило выявить малоизученные гены, которые необходимо исследовать в фармакогенетических исследованиях. Данная информация может быть использована для разработки алгоритмов дозирования и приоритетного выбора лекарственных препаратов с учетом результатов фармакогенетического тестирования и планирования будущих исследований.

Заключение. Результаты обзора литературы указывают на важность изучения наиболее клинически валидных и клинически полезных фармакогенетических маркеров (*CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1*, *SLCO1B1*) среди различных этнических групп Российской Федерации. С накоплением доказательств клинической валидности и клинической полезности других фармакогенетических маркеров (*CES1*, *CYP2D6*4* и др.) все больше внимания требует проблема межэтнических различий в носительстве клинически значимых полиморфизмов данных генов, выявленных в исследованиях, ранее проведенных в Российской Федерации. Наиболее перспективными для внедрения в клиническую практику в Российской Федерации в ближайшем будущем являются полиморфные маркеры генов *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* и *SLCO1B1*.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакогеномика, цитохром P450, кардиология, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Для цитирования: 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. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406

Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population

Karin B. Mirzaev¹, Denis S. Fedorinov^{2*}, Dmitry V. Ivashchenko¹, Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2, Moscow, 123242 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To summarize Russian studies using pharmacogenetic testing as applied to cardiology.

Material and methods. The authors conducted an online search for articles in December 2018 using the following databases: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. The search was carried out by keywords: "Russia", "Russian", "cardiology" together with the terms associated with the polymorphic marker, including: «P450», «CYP2C19», «CYP2D6», «CYP2B1», «CYP2B6», «CYP2E1», «CYP2C8», «CYP2C9», «CYP3A4», «CYP3A5», «CYP1A1», «CYP1A2», «CYP4F2», «CYP4F1», «ABCB1», «SLCO1B1», «VKORC1», «GGCX», «SULT1A1», «CULT1», «CES1», «gene», «genes», «pharmacogenetics», «pharmacogenomics», «ethnic group».

Results. Generalization of information allowed to identify obscure genes that need to be investigated in pharmacogenetic studies. This information can be used for the development of dosing algorithms and the priority choice of drugs, considering the results of pharmacogenetic testing and planning future research.

Conclusion. The results of the literature review indicate the importance of studying the most clinically valid and clinically useful pharmacogenetic markers (*CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1*, *SLCO1B1*) among various ethnic groups in the Russian Federation. With the accumulation of evidence of clinical validity and clinical utility of other pharmacogenetic markers (*CES1*, *CYP2D6*4*, etc.), the problem of interethnic differences in the carriage of clinically significant polymorphisms of these genes identified in previous studies in the Russian Federation increasingly requires attention. The most promising for the introduction into the clinical practice in the Russian Federation in the near future are polymorphic markers of the *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* and *SLCO1B1* genes.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacogenomics, cytochrome P450, cardiology, coronary heart disease, arterial hypertension.

For citation: 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. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):393-406. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406

Received / Поступила: 24.02.2019

Accepted / Принята в печать: 04.04.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
fedorinov.denis@gmail.com

Введение

Принятый 24 апреля 2018 г. приказ Министерства здравоохранения РФ №186 «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» ставит целью «обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний и их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации их применения, а также применения в практическом здравоохранении индивидуально производимых персонализированных продуктов (препаратов) для лечения» [1].

Одним из ключевых моментов в реализации данной концепции является учет индивидуальных генетических особенностей пациента. В аспекте повышения эффективности фармакотерапии одними из наиболее доступных и изученных являются методы фармакогенетики. В ходе клинических исследований для каждого лекарственного препарата устанавливается наиболее полный путь его метаболизма. Выявленные точки приложения в виде белков-переносчиков, рецепторов, ферментов, ионных каналов и др. могут несколько различаться своими анатомо-функциональными возможностями, что связано с изменениями в генах, кодирующих перечисленные мишени. Установление этих генетических особенностей пациента позволяет с большой вероятностью предсказать ответ организма на лекарственный препарат. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium [CPIC®]; www.cpicrgx.org) аккумулирует в себе все знания в данной области. На сегодняшний день разработаны полные рекомендации по дозированию или приоритетному выбору 35 лекарственных препаратов с учетом результатов фармакогенетического тестирования (ФГТ) и 335 доказанных ген-лекарственных ассоциаций. Для более удобного представления результатов ФГТ CPIC предложил разделение пациентов по фенотипическим группам: «Нормальный Метаболизатор» (NM), «Быстрый Метаболизатор» (RM), «Ультрабыстрый Метаболизатор» (URM), «Промежуточный Метаболизатор» (IM), «Медленный Метаболизатор» (PM). На основе этого разделения базируются дальнейшие рекомендации по дозированию или приоритетному выбору лекарственных препаратов. По мере накопления знаний в области фармакогенетики стали выявляться расово-этнические особенности в распространенности генетических полиморфизмов, при этом частота носительства полиморфных маркеров может существенно различаться у представителей разных рас и народов. Особенно важным это становится для таких многонациональных стран, как Российская Федерация, насчитывающая 194 различные народности [2].

Но, несмотря на имеющиеся у нас наработки в данной области, их широкое применение в клинической практике все еще остается невозможным с технической точки зрения. Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины может изменить ситуацию в лучшую сторону: «Имплементация фармакогенетических подходов позволит существенно снизить вероятность проявления побочных эффектов применения лекарственных препаратов, повысить эффективность их применения за счет персонализации назначения лекарственных препаратов» [1].

Целью данного обзора стало обобщение российских исследований, где использовалось ФГТ или оценивалась частота носительства наиболее релевантных для кардиологии полиморфных маркеров. Данная область была выбрана в связи с широкой распространенностью заболеваний и нежелательных побочных реакций (НПР) при их фармакотерапии: желудочно-кишечные кровотечения, в том числе, вызванные приемом антикоагулянтов, являются лидирующей причиной развития НПР у госпитализированных пациентов, и смертности от НПР [3,4], а до 30% НПР можно предотвратить с использованием соответствующих инструментов, к которым относится и ФГТ [5].

Стратегия поиска

Авторы провели онлайн поиск статей в декабре 2018 г., используя следующие базы данных: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «Россия», «русский», «кардиология» совместно с терминами, связанными с полиморфным маркером, в том числе: «P450», «CYP2C19», «CYP2D6», «CYP2B1», «CYP2B6», «CYP2E1», «CYP2C8», «CYP2C9», «CYP3A4», «CYP3A5», «CYP1A1», «CYP1A2», «CYP4F2», «CYP4F1», «ABCB1», «SLCO1B1», «VKORC1», «GGCX», «SULT1A1», «CULT1», «CES1», «Ген», «гены», «фармакогенетика», «фармакогеномика», «этническая группа». Поиск был также дополнен тщательным обзором ссылок в соответствующих статьях. По данным критериям было найдено 438 статей. После анализа абстрактов 376 из них было исключено из-за несоответствия заявленным критериям поиска, а также дублирования русскоязычных и англоязычных статей. После полного анализа 62 отобранных статей 12 из них были исключены ввиду невозможности получения количественных данных по частоте носительства аллелей изучаемых генов. В результате в основу обзора было положено 44 оригинальных исследования.

CYP2C9

Ген цитохрома *CYP2C9* насчитывает более 60 аллельных вариантов (www.pharmvar.org), однако в реальной клинической практике наибольшую роль иг-

рают аллели *2, *3, *5, *6, *8 и *11, носительство которых ассоциировано со сниженной функцией фермента. Частота носительства данных аллельных вариантов неодинакова у представителей различных рас. *CYP2C9*2* наиболее распространен среди европейцев (12,6%), и практически не встречается среди представителей Восточной Азии (0,06%). *CYP2C9*3* распространен у представителей Южной и Центральной Азии (10,17%) [6]. Так как на территории нашей страны проживают представители как европеоидной, так и монголоидной расы, необходимо принимать во внимание оба этих аллельных варианта.

CYP2C9 участвует в метаболизме ряда важных лекарственных препаратов с низким терапевтическим индексом, например, варфарин, флувастатин, аценокумарол, ибупрофен. Соответственно, необходимо учитывать носительство медленных аллелей гена *CYP2C9*, кодирующего одноименный изофермент, во

избежание нежелательных лекарственных явлений при назначении перечисленных лекарственных препаратов [7-9]. В частности, носительство *2, *3, *5 и *6 аллели учитывается при расчете дозы варфарина (доступно на ресурсе WarfarinDosing.org).

Частота распространенности аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, установленная в ходе работ российских исследователей [10-23], представлена на рис. 1 и 2.

Анализ российских работ показывает, что частота распространенности аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* имеет свои особенности. Так, *2 аллельный вариант превалирует у русских и армян как представителей европеоидной расы, и редко встречается у представителей монголоидной расы, а именно у якутов, бурятов, тувинцев. Однако не наблюдается обратной тенденции для аллельного варианта *CYP2C9*3*, как заявлено в литературе [6]. Важно, что данный ал-

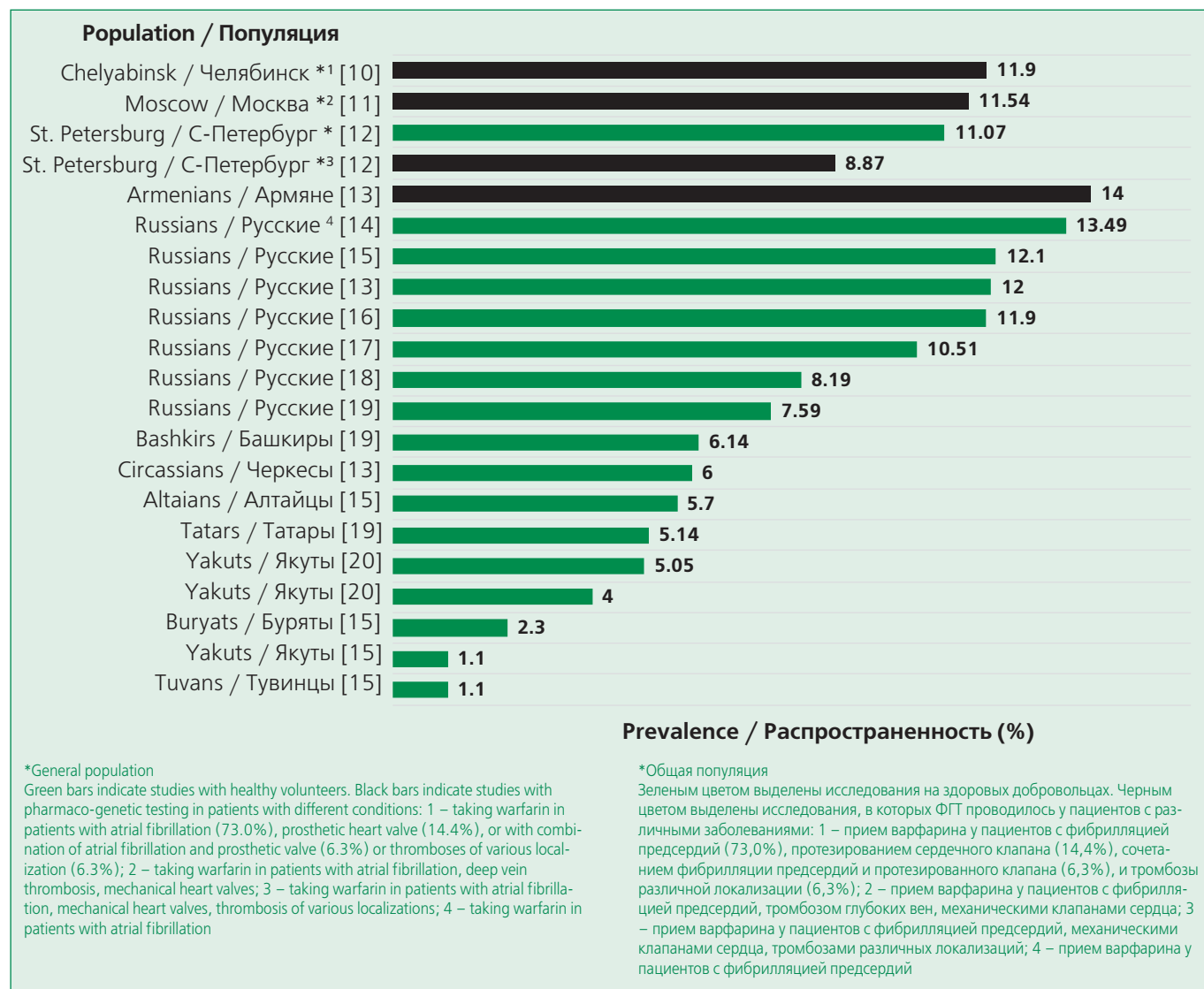


Figure 1. The prevalence of *CYP2C9*2* allelic variant in the Russian population (%)

Рисунок 1. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C9*2* в российской популяции (%)

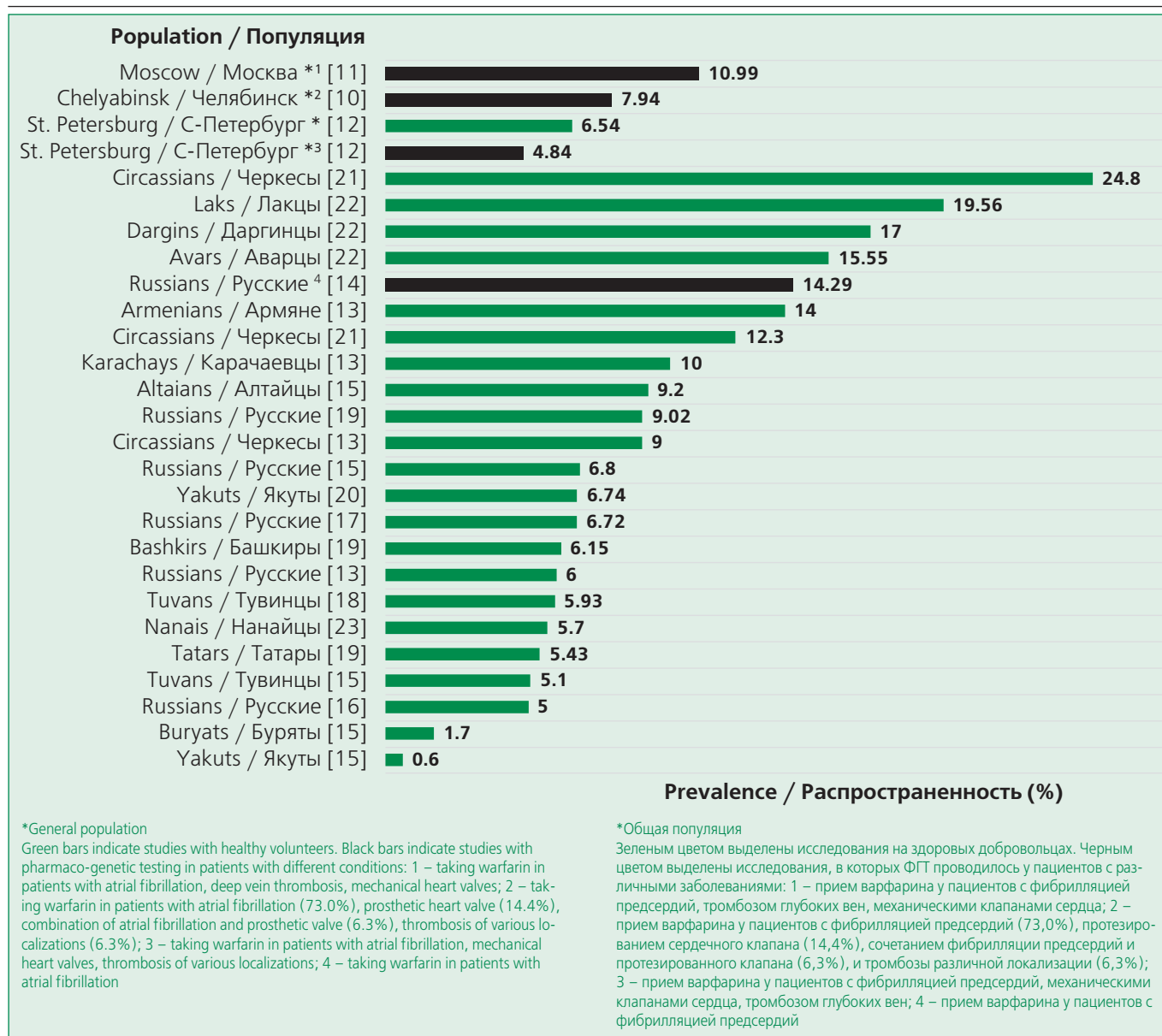


Figure 2. Prevalence of *CYP2C9*3* allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 2. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C9*3* в российской популяции (%)

лельный вариант очень широко распространен у представителей народностей Кавказа: черкесов, лакцев, аварцев и даргинцев, что указывает на обоснованность применения ФГТ у данной группы пациентов.

Анализ результатов выявил и характерную особенность нашей страны: частота распространенности аллельных вариантов как среди русских, так и в общей популяции меняется в зависимости от региона. Вероятно, это обусловлено миграцией населения и межнациональными браками.

Согласно проанализированным исследованиям, ФГТ гена *CYP2C9* применяется уже больше 10 лет. S. Pchelina и соавт. исследовали индивидуальную чувствительность к варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий и протезированными клапанами сердца, получавших данный препарат. Результаты со-

поставляли со здоровой популяцией, была установлена связь между носительством *CYP2C9*2* и **3* аллели и чрезмерной антикоагуляцией [12].

В. Барышева и соавт. изучали распространенность аллельных вариантов *CYP2C9* у кардиологических больных на территории Уральского региона путем анализа результатов ФГТ для данного гена за двухлетний период [10]. На основе результатов ФГТ осуществлялся персонализированный подбор дозы варфарина.

А. Polonikov и соавт. изучили возможную роль редких полиморфизмов *CYP2C9* rs9332242 и *CYP2C9* rs4918758 в развитии предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС) [24] и эссенциальной гипертензии [25], однако результат был отрицательный.

Кроме того, D. Sychev и соавт. показали неэффективность существующих алгоритмов дозирования аце-

нокумарола на основе ФГТ гена *CYP2C9* для русских пациентов с фибрилляцией предсердий [14].

Помимо цитохрома *CYP2C9*, в метаболизме варфарина принимают участие и другие ферменты. γ -глутамилкарбоксилаза (*GGCX*) окисляет гидрохинон витамина К (активная форма витамина К1) до эпоксида витамина К [26]. Субъединица 1 витамин К эпоксидно-редуктазного комплекса (*VKORC1*) возвращает образованные в реакции карбоксилирования эпоксида в активную форму витамина К. Становится понятно, что изменение активности данных ферментов приведет к сдвигам цикла метаболизма витамина К и, как следствие, изменению эффективности антикоагулянтной терапии, поэтому полиморфизмы генов данных ферментов учитываются в режиме дозирования антикоагулянтов [27].

Результаты работ по редким аллелям гена *CYP2C9* [24,25], а также генам *VKORC1* [11,14,20] и *GGCX* [14] представлены в табл. 1.

Е. Vasilyev и соавт. обнаружили высокую распространенность полиморфизма *VKORC1-1639G>A rs9923321* в якутской популяции (83,14%) [20], в то время как его распространенность среди пациентов Московского региона, по данным D. Ivashchenko и соавт., составила всего 36,26% [11]. Упомянутая ранее работа D. Sychev и соавт. не показала эффективности существующих алгоритмов дозирования аценокумарола с учетом генотипа *VKORC1* применительно к российской популяции [14].

CYP2C19

Ген *CYP2C19* изофермента цитохрома P450 насчитывает 35 аллельных вариантов (www.pharmvar.org). В качестве полиморфных маркеров при фармакогенетическом тестировании используются 3 аллели: *2, *3, кодирующие фермент со сниженной активностью, и *17, изменение в промоторной зоне, приводящее к образованию большего количества фермента. Особо следует отметить, что возможно одновременное наличие двух этих мутаций. В таком случае у человека будет повышена экспрессия в клетке фермента со сниженной активностью [28]. Частота носительства аллельного варианта *CYP2C19*2* может достигать 53,9% у представителей этнических групп Океании и довольно редко встречается у представителей Европеоидной расы (14,6%). Аллельный вариант *CYP2C19*3* не так широко распространен в мировой популяции: частота носительства у представителей этнических групп Океании достигает 14,5%, у азиатов – 4-5%, и довольно редко встречается среди других этнических групп. Обратная тенденция наблюдается для аллельного варианта *CYP2C19*17*: он мало встречается в Океании (4,1%), но широко распространен у европеоидов (21,3%) [29].

В клинической практике ФГТ гена *CYP2C19* применяется для снижения НПР у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фермент цитохрома *CYP2C19* участвует в метаболизме сразу нескольких важных классов лекарственных препаратов: бензодиа-

Table 1. Frequencies of genotypes and alleles of *CYP2C9*, *VKORC1*, *GGCX* genes in different ethnic groups of Russia
Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *GGCX* в разных этнических группах России

Регион Российской Федерации	Этническая группа	n	Характеристика популяции	Аллельный вариант			Ссылка
				Wt/Mt	Mt/Mt	%	
<i>CYP2C9 rs9332242</i>							
Курск	Общая популяция	561	ИБС	100	3	9,40	[24]
		694	Здоровые	124	12	10,70	
		425	Эссенциальная АГ	80	4	10,50	[25]
		391	Здоровые	71	7	11,10	
<i>CYP2C9 rs4918758</i>							
Курск	Общая популяция	561	ИБС	257	42	30,40	[24]
		694	Здоровые	302	82	33,60	
<i>CYP2C9 rs61886769</i>							
Курск	Общая популяция	561	ИБС	168	16	17,80	[24]
		694	Здоровые	220	23	19,20	
<i>VKORC1-1639G>A rs9923321</i>							
Якутск	Якуты	89	Здоровые	28	60	83,14	[20]
Москва	Русские	63	ФП	24	12	38,10	[14]
Москва	Общая популяция	91	Прием варфарина	26	20	36,26	[11]
<i>GGCX Rs11676382</i>							
Москва	Русские	63	ФП	6	0	4,76	[14]

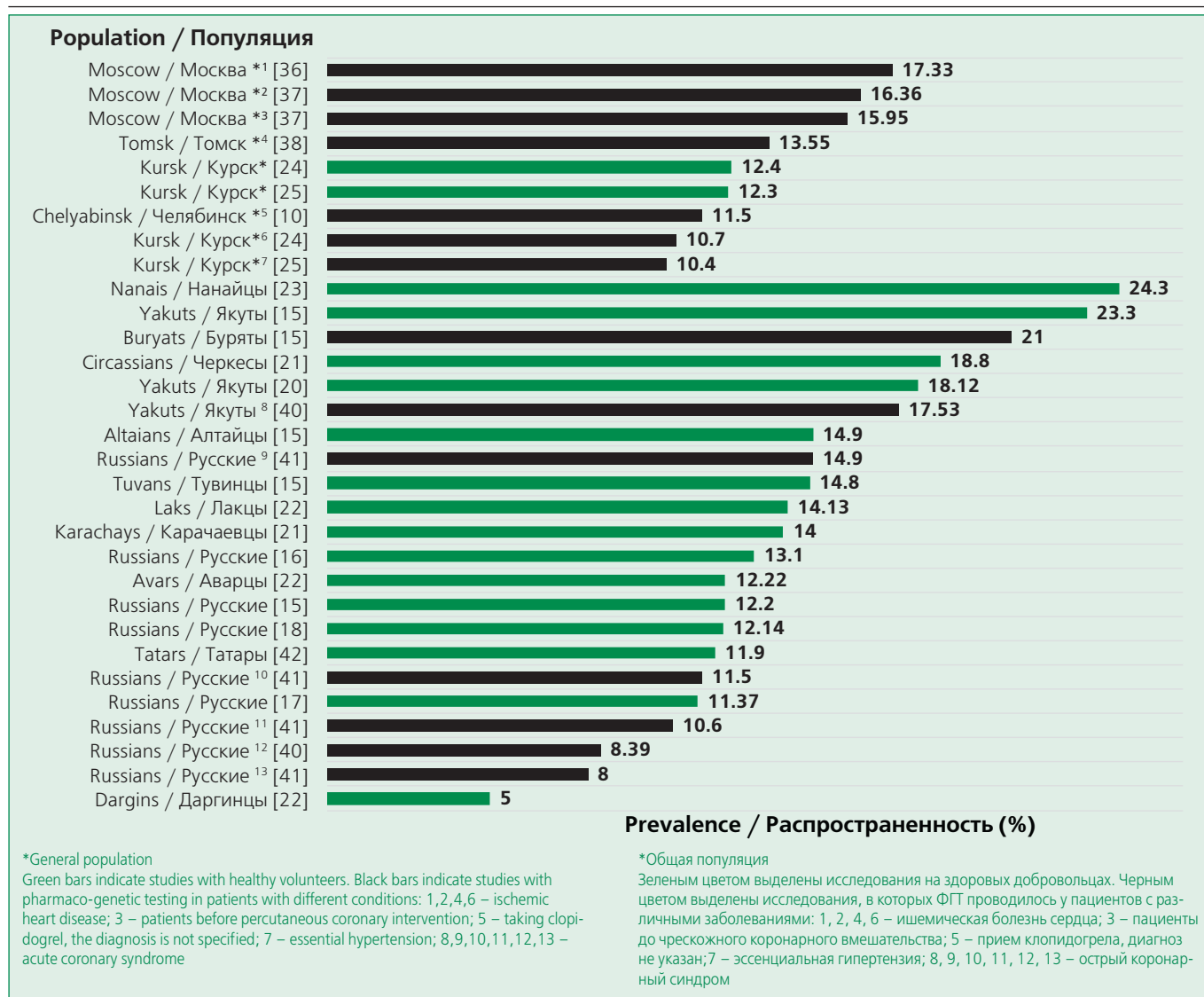


Figure 3. The prevalence of *CYP2C19*2* allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 3. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C19*2* в российской популяции (%)

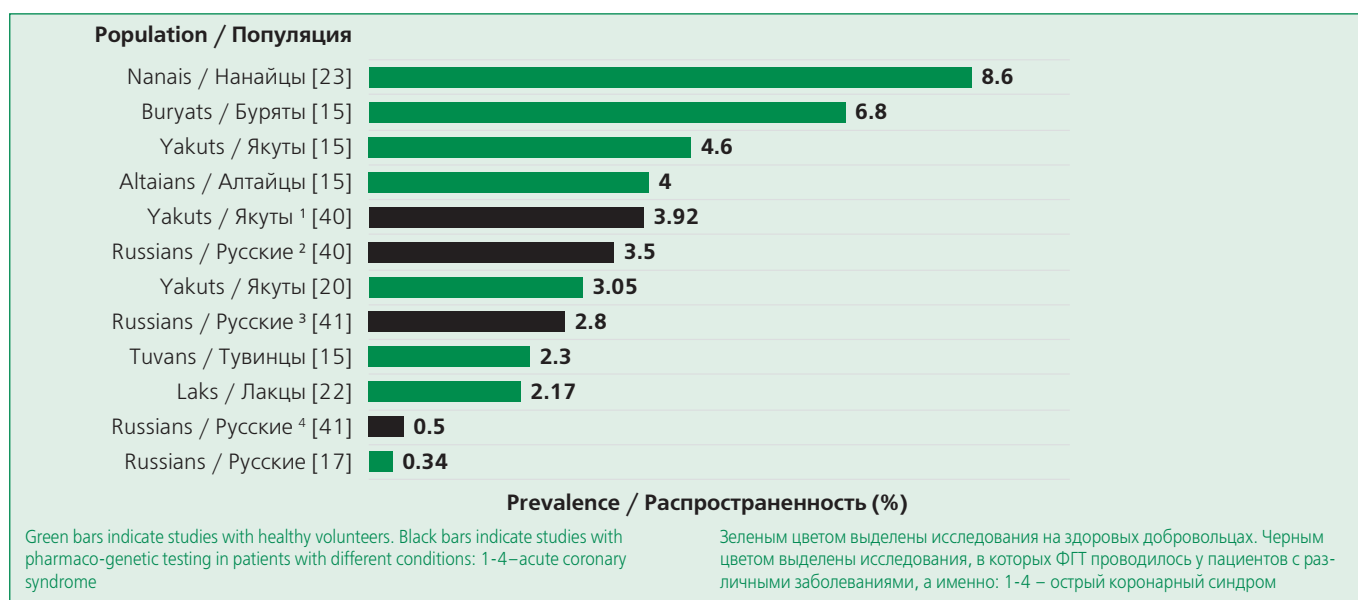


Figure 4. The prevalence of *CYP2C19*3* allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 4. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C19*3* в российской популяции (%)

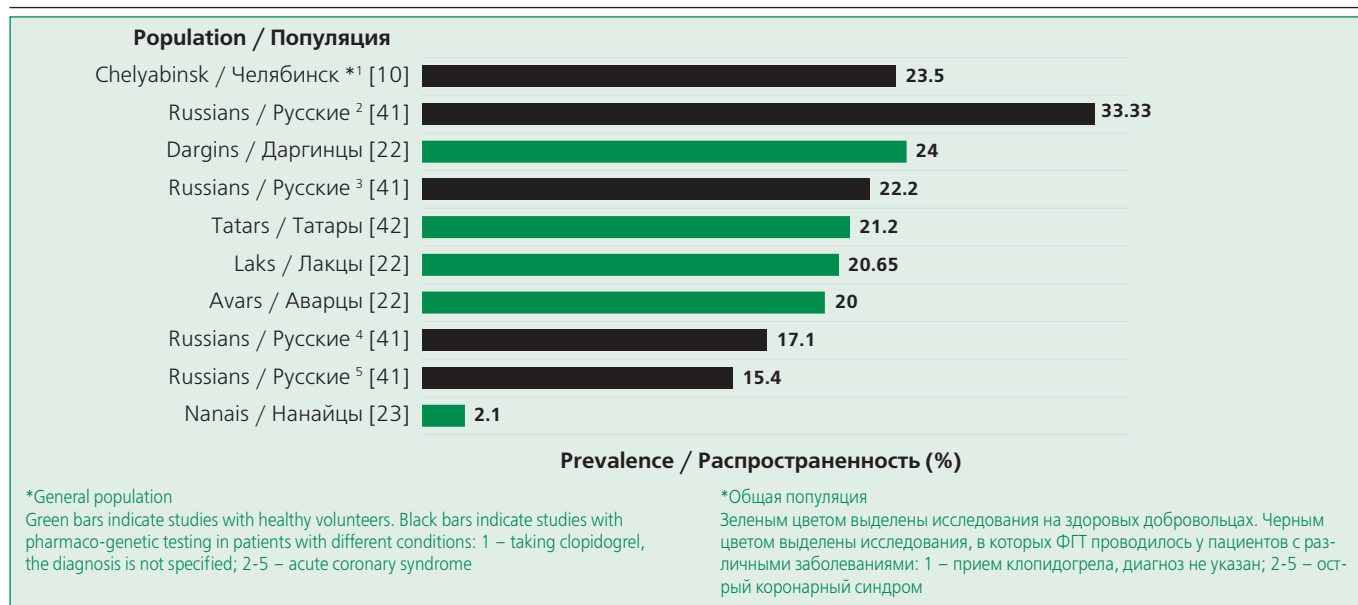


Figure 5. The prevalence of *CYP2C19*17* allelic variants in the Russian population (%)
Рисунок 5. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2C19*17* в российской популяции (%)

зепины [30], антидепрессанты [31], ингибиторы протонной помпы [32], антиагрегант клопидогрел [33]. Особо следует отметить то, что возможен одновременный прием препаратов из этих классов, что может привести к развитию нежелательных лекарственных явлений. По данным Королевской голландской ассоциации по продвижению аптечных руководств по дозированию ультрабыстрые метаболиты для успешной антисекреторной терапии должны увеличить дозу на 100-200% для омепразола, 50-100% – для эзомепразола, 200% – для лансопразола и 400% – для пантопразола [34]. Согласно инструкции по медицинскому применению оригинального препарата клопидогрела «если ингибиторы протонной помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует принимать ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента *CYP2C19*, такой как пантопразол или лансопразол» [35].

Частота распространенности аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17*, установленная в ходе работ российских исследователей [36-42], представлена на рис. 3-5.

Анализ работ российских исследователей выявил широкую распространенность в популяции аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*17*, в то время как *CYP2C19*3* встречается реже, и преимущественно – у представителей монголоидной расы. Частота распространенности полиморфизмов данного гена согласуется с общемировыми данными для соответствующих рас.

Что касается клинического применения, В. Барышева и соавт. использовали результаты фармакогенетического тестирования *CYP2C19* для персонализации антиагрегантной терапии у больных с острым коро-

нарным синдромом [10]. По результатам ФГТ 78,0% пациентов продолжили принимать клопидогрел в стандартной дозировке, а у 22,0% пациентов клопидогрел был заменен на тикагрелор. Е. Муслимова и соавт. выявили у пациентов с ИБС ассоциацию между носительством аллеля 681A гена *CYP2C19* и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ [39].

Е. Golukhova и соавт. изучали остаточную активность тромбоцитов у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию. Частота носительства аллеля *CYP2C19*2* в группе пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов была значительно выше по сравнению с группой с нормальной реактивностью тромбоцитов (40,0 против 20,3%; $p=0,0035$) [38].

Е. Golukhova и соавт. изучили чувствительность к клопидогрелу в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP2C19* у пациентов, перенесших ЧКВ. Реактивность тромбоцитов оказалась выше у пациентов с гетерозиготными и гомозиготными генотипами *CYP2C19*2* по сравнению с диким генотипом [37]. О. Бокерия и соавт. использовали фармакогенетическое тестирование для подбора антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС [36].

А. Polonikov и соавт. установили связь между *CYP2C19* rs4244285 GG и повышенным риском развития эссенциальной гипертензии (относительный риск 3,34; 95% доверительный интервал 1,48-7,51; $p=0,004$) [25]. Те же авторы попытались оценить связь между полиморфизмами гена *CYP2C19* и риском развития ИБС в российской популяции, но результаты оказались отрицательными [24].

Метаболизм ингибиторов протонной помпы, которые часто применяются как гастропротекторы при ан-

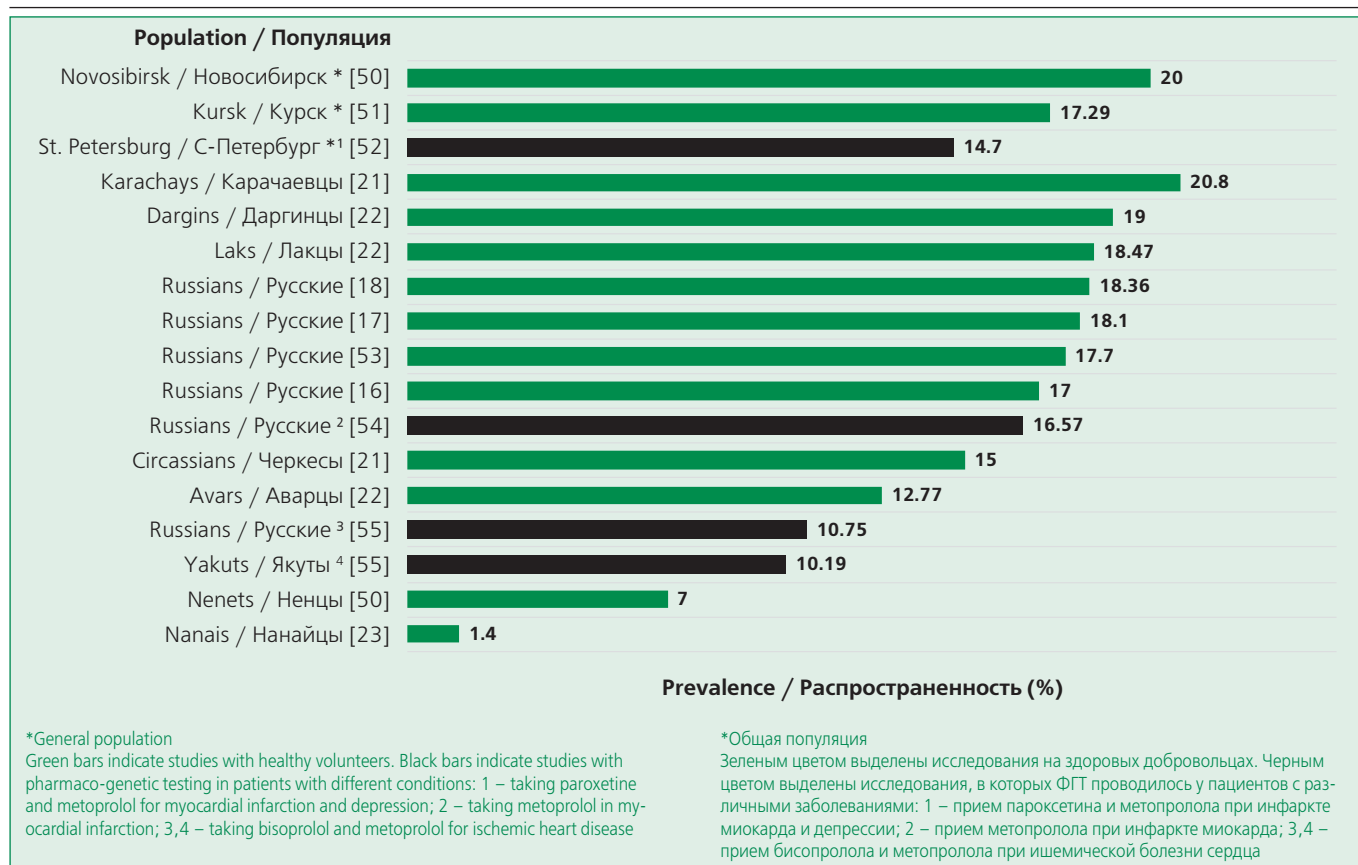


Figure 6. The prevalence of *CYP2D6*4* allelic variants in the Russian population (%)

Рисунок 6. Частота распространенности аллельного варианта *CYP2D6*4* в российской популяции (%)

тиагребгантной терапии, также осуществляется изоферментом *CYP2C19*. D. Sychev и соавт. обнаружили, что полиморфизмы *CYP2C19* связаны с измененным ответом на ингибиторы протонной помпы у российских пациентов с язвенной болезнью [43]. N. Denisenko и соавт. обнаружили связь между определенными генотипами *CYP2C19* и метаболическим соотношением омепразола в моче у российских больных язвенной болезнью [44].

CYP2D6

С позиции фармакогенетики фермент цитохрома *CYP2D6* является довольно сложным объектом исследования ввиду высокой полиморфности его гена. Количество исследованных аллельных вариантов достигло 113 (www.pharmvar.org), однако далеко не все из них значимо ассоциированы со снижением функции фермента. Кроме того, для данного гена характерно увеличение числа копий в несколько раз, что повышает уровень экспрессии фермента [45]. Еще одной особенностью данного фермента является довольно широкий диапазон изменения активности, статины, будучи субстратом другого изофермента, ингибируют цитохром *CYP2D6* [46]. Но что более значимо, сами субстраты данного изофермента могут изменять его активность в процессе своего метабо-

лизма, поэтому эффективность препарата может снизиться спустя какое-то время от начала лечения [47]. Эти тонкие закономерности фармакокинетики необходимо учитывать, так как этот цитохром метаболизирует 25% современных лекарственных средств [48]. Наиболее изученной на настоящий момент является *CYP2D6*4* аллель данного гена в связи с ее высокой распространенностью среди представителей Европейской расы (18,17%) [49].

Анализ работ российских исследователей показал высокую распространенность аллельного варианта *CYP2D6*4*, как в общей популяции, так и в отдельных этнических группах, что отражено на рис. 6 [50-55].

Нередко ФГТ бывает необходимо при одновременном назначении препаратов разных классов. K. Goryachkina и соавт. впервые показали, что метаболизм метопролола у пациентов с инфарктом миокарда может быть ингибирован одновременным приемом пароксетина для лечения депрессивного расстройства [52]. Однако даже при отсутствии пароксетина метаболизм метопролола у больных с инфарктом миокарда может быть ускорен в результате удвоения гена *CYP2D6* и повышенной экспрессии фермента [54]. D. Fedorinov и соавт. выявили ассоциацию между носительством полиморфного маркера G1846A и меньшей эффективной дозой бисопролола у пациентов с ИБС [55].

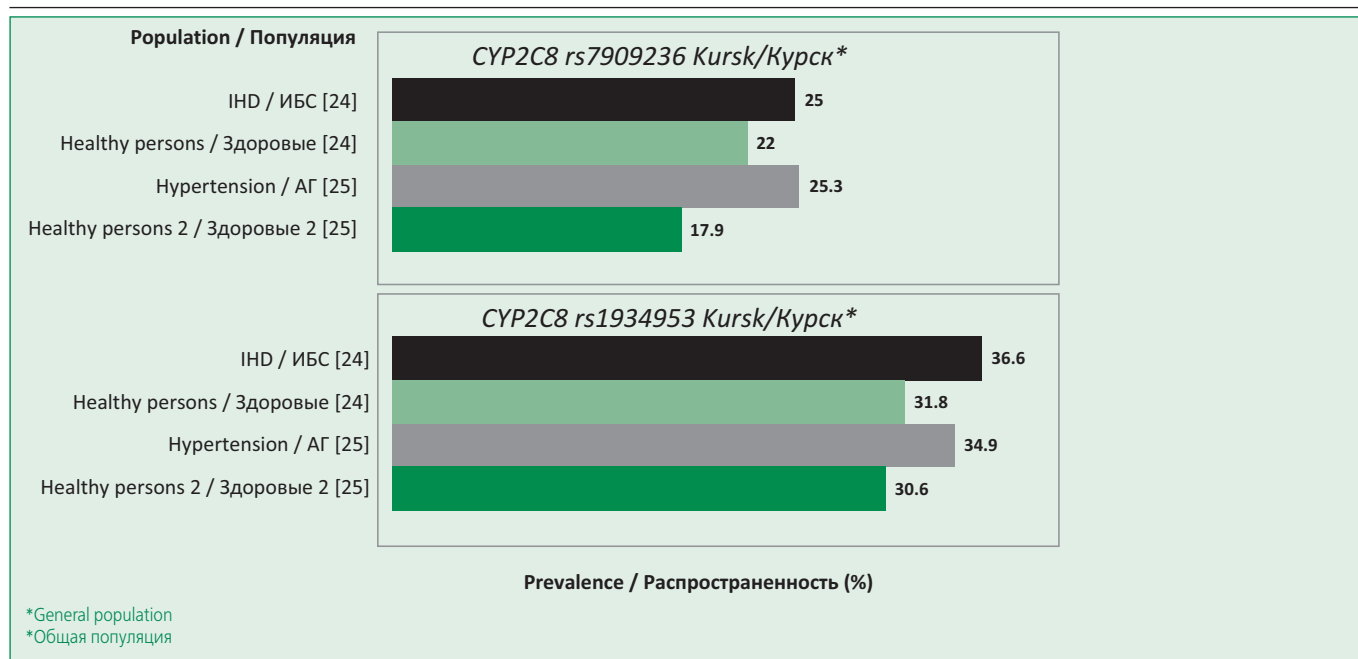


Figure 7. The prevalence of CYP2C8 rs7909236 and rs1934953 allelic variants in the Russian population (%)
Рисунок 7. Частота распространенности аллельных вариантов CYP2C8 rs7909236 и rs1934953 в российской популяции (%)

У больных с артериальной гипертензией носительство определенных аллелей данного гена может повысить эффективность терапии бетоксалолом [56].

CYP2C8

Одним из слабоизученных изоферментов является цитохром CYP2C8. Сейчас открыто 14 аллельных вариантов гена данного изофермента (www.pharmvar.org), который участвует в биотрансформации таких лекарственных средств, как амиодарон, церивастатин, репаглинид, розиглитазон, диклофенак, ибупрофен, флувастатин, верапамил и др. [57]. Наиболее часто встречающейся является *2 аллель гена данного изофермента, причем ее распространенность у лиц африканского происхождения достигает 18%, и около 1% – в остальных популяциях [58].

Аллельные варианты CYP2C8*1B rs7909236 и CYP2C8 rs1934953 были изучены только в двух исследованиях, результаты обобщены на рис. 7. A. Polonikov и соавт. изучили эти полиморфизмы в свете риска развития ИБС в российской популяции [24] и установили их связь с риском развития эссенциальной артериальной гипертензии [25].

Другие ферменты окисления

Помимо ферментов системы цитохрома P450, в метаболизме лекарственных средств принимают участие и другие ферменты.

Например, карбоксилэстераза-1 (CES1), также локализованная в печени, принимает участие в метаболизме дабигатрана [59]. Ш. Абдуллаев и соавт. изучили частоту носительства полиморфного маркера

гена CES1 (rs2244613) у представителей трех этнических групп республики Дагестан (аварцы, даргинцы, лакцы) и русских. Частота минорного аллеля С у даргинцев (40,0%) и аварцев (38,3%), но не лакцев (29,3%) была достоверно выше, чем у русских (28,3%; $p < 0,05$) [60]. D. Sychev и соавт. не удалось подтвердить влияния полиморфизма CES1 rs2244613 на пиковую концентрацию дабигатрана у пациентов после тотальной артропластики коленного сустава [61]. К. Мирзаев и соавт. установили связь между носительством полиморфного маркера rs2244613 гена CES1 и уровнем остаточной агрегации тромбоцитов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство. Остаточная реактивность тромбоцитов у носителей полиморфного маркера rs2244613 была выше, чем у пациентов, не имеющих данный аллельный вариант: $183,23 \pm 37,24$ и $154,3 \pm 60,36$ PRU, соответственно ($p = 0,01$) [62].

Системы мембранных транспортеров

Помимо системы цитохрома P450 определенную роль в метаболизме лекарственного вещества играют мембранные транспортеры. С помощью них осуществляется транспорт лекарственного вещества внутрь клетки и экскреция препарата в межклеточное пространство.

ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein)

P-гликопротеин представляет собой белок из семейства ABC транспортеров, кодируемый геном ABCB1. Данный транспортер располагается на мембране энтероцитов, регулируя процесс всасывания и

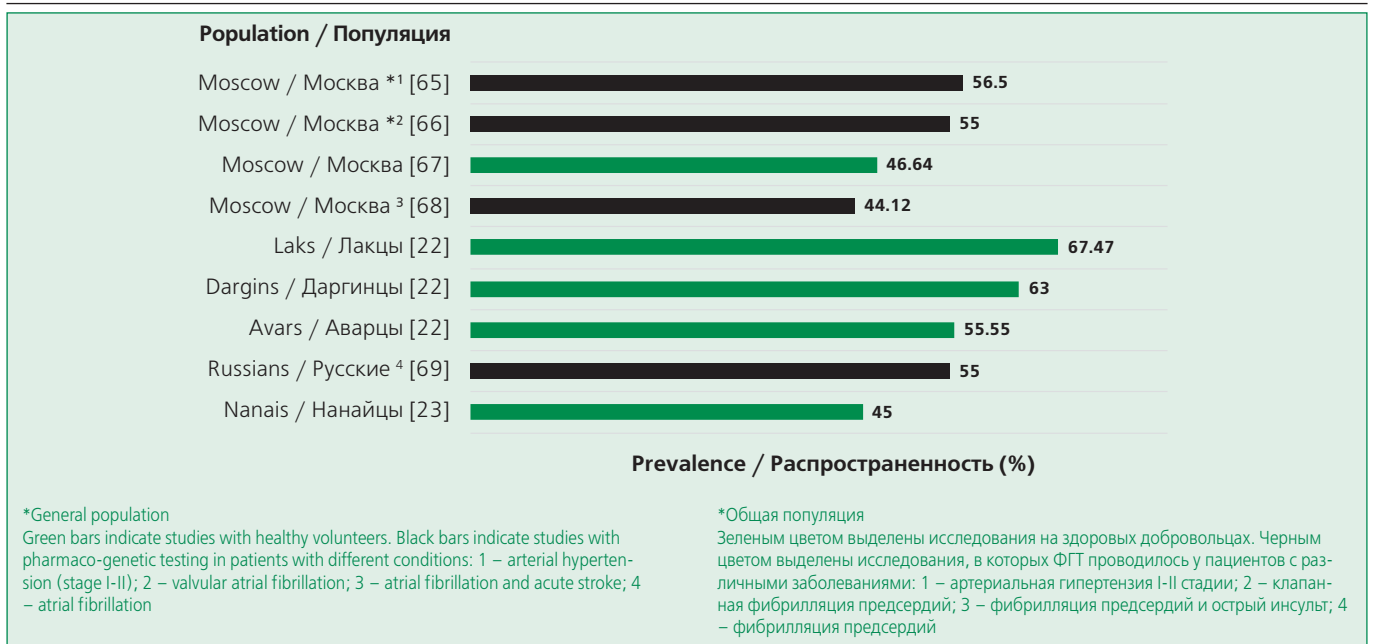


Figure 8. The prevalence of *ABCB1* 3435C>T allelic variants in the Russian population (%)
Рисунок 8. Частота распространенности аллельного варианта *ABCB1* 3435C>T в российской популяции

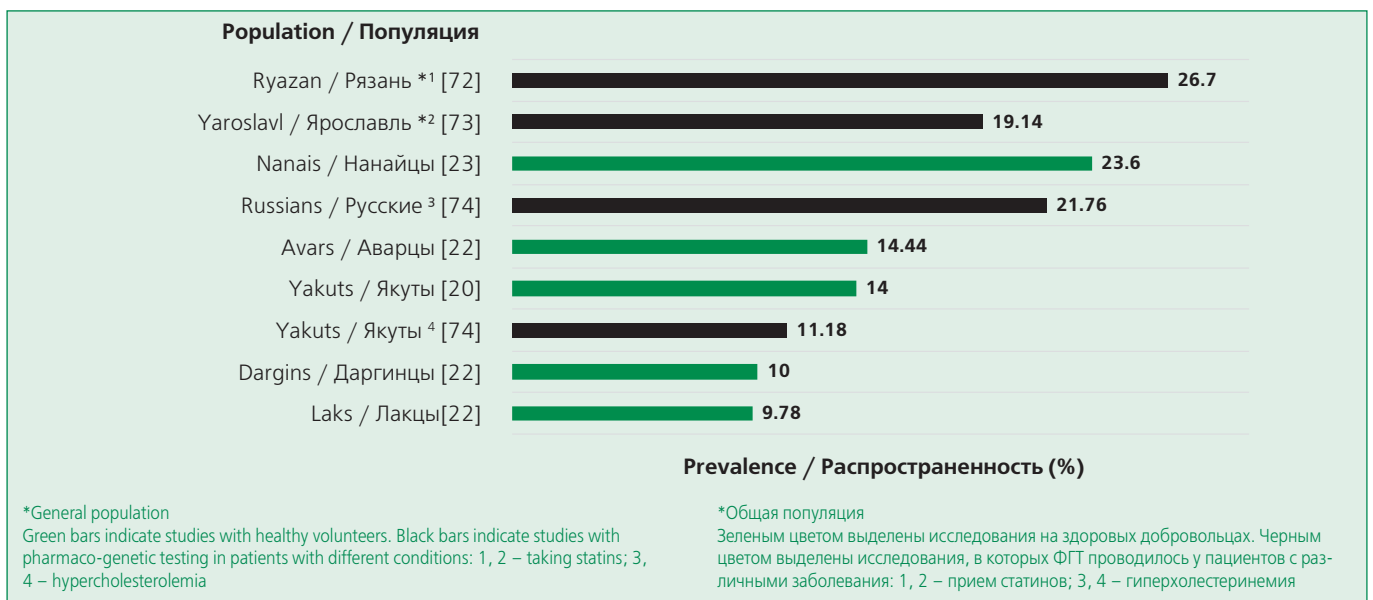


Figure 9. The prevalence of *SLCO1B1* +521T>C allelic variants in the Russian population (%)
Рисунок 9. Частота распространенности аллельного варианта *SLCO1B1* +521T>C в российской популяции

выделения лекарственного препарата, а также на мембране клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер, напрямую регулируя проникновение вещества в головной мозг [63]. Ген данного транспортера имеет множество различных вариантов, в том числе, сказывающихся на функции транспортера. На сегодняшний день открыто 1279 SNP в области гена *ABCB1*, 62 из которых являются кодирующими [64].

Анализ работ российских исследователей [65-69] показал высокую распространенность аллельного варианта *ABCB1* 3435C>T, как в общей популяции, так

и в отдельных этнических группах, что отражено на рис. 8.

В клинических исследованиях D. Sychev и соавт. установили, что генотип ТТ полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* был связан с более высокими пиковыми концентрациями дабигатрана и более высоким риском кровотечения, чем наличие генотипа СС (p<0,008) [61], а также указывают на потенциал фармакогенетического тестирования SNP rs1045642 при назначении амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией I-II стадии [65].

А. Rozhkov и соавт. выявили, что генотипы *ABCB1* СТ и ТТ статистически значимо связаны с повышенным риском кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих аценокумарол [66]. Схожие результаты были получены и в другом исследовании [69]. А. Kruikov и соавт. не обнаружили влияния полиморфизма на фармакокинетику аписабана [68].

SLCO1B1

SLCO1B1 – это полипептид, транспортирующий органические анионы через мембрану клетки. Свою значимость он приобрел, в частности, благодаря участию в метаболизме статинов путем выведения их печенью в желчь [70]. В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5* уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF) [71].

Полиморфизмы данного гена мало изучены в российской популяции, что отражено на рис. 9. Имеются данные по частоте распространенности аллельного варианта *SLCO1B1 +521T>C* среди русских [72], якутов [72,73], нанайцев [23], лакцев, аварцев и даргинцев [22]. А. Хохлов и соавт. изучили частоту *SLCO1B1 +521T>C* у пациентов, принимающих статины. Нежелательные лекарственные явления развивались в 19,5% при приеме симвастатина, а частота носительства аллели составила 19,14% [73]. М. Солодун и соавт. обнаружили статистически значимое уменьшение атерогенных фракций холестерина у носителей *SLCO1B1*5* аллели при приеме аторвастатина [74].

Анализ работ российских исследователей показал высокую распространенность аллельного варианта *SLCO1B1 +521T>C* как в общей популяции, так и в отдельных этнических группах. Особо следует отметить одинаково высокую распространенность данного аллельного варианта у нанайцев и русских. На основе распространенности других полиморфных маркеров частота носительства *SLCO1B1 +521T>C* у нанайцев ожидалась намного меньшей.

Перспективы использования фармакогенетического тестирования в кардиоваскулярной терапии в условиях Российской Федерации

На сегодняшний день рекомендации кардиологических профессиональных сообществ касательно применения ФГТ противоречивы и неутешительны. Ярким примером служат рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА\АССА), противоречащие позиции надзорного органа по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов в США (US FDA) и Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIС) относительно целесообразности применения

фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* для клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом [75]. Подобные несоответствия во многом обусловлены недостаточным количеством крупных сравнительных проспективных клинических исследований, подтверждающих преимущества фармакогенетического подхода к терапии по сравнению со стандартным – то есть, целесообразность использования маркеров в клинической практике.

Согласно рекомендациям рабочей группы по оценке геномных маркеров для клинической практики [Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)], клиническая валидность – это способность фармакогенетического маркера прогнозировать ответ на лекарственный препарат, а клиническая полезность – это способность улучшать клинические исходы [76]. При этом большинство фармакогенетических маркеров преодолевают барьер клинической валидности, и лишь немногие – клинической полезности. С этих позиций наиболее клинически валидными и клинически полезными для кардиологической практики являются пары ген – препарат: *CYP2C19* – клопидогрел, *CYP2C9* и *VKORC1* – варфарин, и *SLCO1B1* – статины [77]. ФГТ по данным маркерам уже внедрено в стандарты оказания медицинской помощи в Университете Флориды, где тестирование на полиморфизм гена *CYP2C19* выполняется всем пациентам, перенесшим процедуру катетеризации сердца с 2012 г., а также в Университете Вандербильта, где перед назначением статинов проводится тестирование на полиморфизм гена *SLCO1B1* [78].

Результаты обзора литературы, представленные в текущей работе, указывают на важность изучения наиболее клинически валидных и клинически полезных фармакогенетических маркеров (*CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1*, *SLCO1B1*) среди различных этнических групп Российской Федерации. Например, *CYP2C9*2* аллельный вариант превалирует у русских как представителей европеоидной расы, и гораздо реже встречается у представителей монголоидной расы: якутов, бурятов, тувинцев. Кроме того, наблюдается нехарактерно широкая распространенность аллельного варианта *CYP2C9*3* у представителей этнических групп Кавказа: черкесов, лакцев, аварцев и даргинцев. Распространенность полиморфизма *VKORC1-1639G>A rs9923321* в якутской популяции в 2 раза выше, чем среди пациентов Московского региона (83,14% и 36,26%, соответственно). Анализ работ российских исследователей по распространенности *SLCO1B1 +521T>C* также выявил важные региональные этнические особенности.

С накоплением доказательств клинической валидности и клинической полезности других фармакогенетических маркеров (*CES1*, *CYP2D6*4* и др.) все

больше внимания требует проблема межэтнических различий носительства клинически значимых полиморфизмов данных генов, выявленных в исследованиях, проведенных в Российской Федерации ранее.

Перечисленные расово-этнические особенности могут повлиять на разработку и приоритетность внедрения программ ФГТ в различных регионах Российской Федерации.

Заключение

В проведенном нами обзоре была обобщена информация о частоте носительства аллельных вариантов генов цитохрома P450, системы мембранных транспортеров и рецепторов среди различных этнических групп Российской Федерации. Обобщение информации позволило выявить малоизученные гены, которые необходимо исследовать в фармакогенетических исследованиях. Данная информация может быть использована для разработки алгоритмов дозирования и приоритетного выбора лекарственных препаратов с учетом результатов ФГТ и планирования будущих исследований. Наиболее перспективными для внедрения в клиническую практику в Российской Федерации в ближайшем будущем являются полиморф-

ные маркеры генов *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* и *SLCO1B1*, так как:

- фармакогенетическое тестирование по данным генам представлено в алгоритмах дозирования Варфарина (*CYP2C9*, *VKORC1*) в инструкциях по применению лекарственных препаратов (*CYP2C19*, *SLCO1B1*);
- накоплен успешный опыт реального внедрения фармакогенетического тестирования за рубежом (*CYP2C19*, *SLCO1B1*);
- по данным генам выявлены выраженные межэтнические различия в российской популяции.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда Грант № 18-75-00112 «Генетические детерминанты чувствительности к лекарственным средствам у коренных народов Северного Кавказа, Республики Крым, Поволжья и Сибири».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 24, 2018 N 186 "On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine". [cited by May 18, 2019]. Available from: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662. (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины". Цитировано 18.05.2019. Доступно на: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662].
2. GKS. All-Russian population census 2010. The national composition of the population of Russia 2010. [cited by May 18, 2019]. Available from: www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm. (In Russ.) [Всероссийская перепись населения (2010). Национальный состав населения России (2010). Цитировано 18.05.2019. Доступно на: www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm].
3. Ferranti J., Horvath M., Cozart H., et al. A Multifaceted Approach to Safety. *Journal of Patient Safety*. 2008;4(3):184-90. DOI:10.1097/PTS.0b013e318184a9d5.
4. Pirmohamed M., Park B. Adverse drug reactions: back to the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;55(5):486-92. DOI:10.1046/j.1365-2125.2003.01847.x.
5. Jha A., Kuperman G., Teich J., et al. Identifying Adverse Drug Events: Development of a Computer-based Monitor and Comparison with Chart Review and Stimulated Voluntary Report. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 1998;5(3):305-14. DOI:10.1136/jamia.1998.0050305.
6. PHARMGKB. *CYP2C9* frequency table. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2C9_frequency_table.xlsx.
7. Miners J., Birkett D. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;45(6):525-38. DOI:10.1046/j.1365-2125.1998.00721.x.
8. Steward D., Haining R., Henne K., et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of *CYP2C9*3*. *Pharmacogenetics*. 1997;7(5):361-367. DOI:10.1097/00008571-199710000-00004.
9. Kirchheiner J., Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005;77(1):1-16. DOI:10.1016/j.clpt.2004.08.009.
10. Barysheva V., Ketova G. Analysis of the prevalence of genotypes according to Pharmacogenetic testing. *Modern problems of science and education*. 2016; 4. (In Russ.) [Барышева В., Кетова Г. Анализ распространенности генотипов по данным фармакогенетического тестирования. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2016;4].
11. Ivashchenko D., Rusin I., Sychev D., et al. The Frequency of *CYP2C9*, *VKORC1*, and *CYP4F2* Polymorphisms in Russian Patients With High Thrombotic Risk. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(12):81. DOI:10.3390/medicina49120081.
12. Pchelina S., Sirotkina O., Taraskina A., et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in the Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thrombosis Research*. 2004;115(3):199-203. DOI:10.1016/j.thromres.2004.08.020.
13. Baturin V., Tsarukyan A., Kolodijchuk E. Study of *CYP2C9* gene polymorphism in ethnic groups of the population of Stavropol region. *Medical news of the North Caucasus*. 2014;9(1):45-8. (In Russ.) [Батулин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена *CYP2C9* в этнических группах населения Ставропольского края. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2014;9(1):45-8]. DOI:10.14300/mnnc.2014.09013.
14. Sychev D., Rozhkov A., Ananichuk A., et al. Evaluation of genotype-guided acenocoumarol dosing algorithms in Russian patients. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2017;32(2):109-14. DOI:10.1515/dmpt-2016-0043.
15. 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. DOI:10.2217/14622416.9.7.847.
16. Gra O., Mityaeva O., Berdichevets I., et al. Microarray-Based Detection of *CYP1A1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *GSTT1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *MTRR*, *NQO1*, *NAT2*, *HLA-DQA1*, and *ABO* Allele Frequencies in Native Russians. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2010;14(3):329-42. DOI:10.1089/gtmb.2009.0158.
17. Gaikovitch E., Cascorbi I., Mrozikiewicz P., et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP1A1*, *NAT2* and of P-glycoprotein in a Russian population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;59(4):303-12. DOI:10.1007/s00228-003-0606-2.
18. Gra O., Glotov A., Nikitin E., et al. Polymorphisms in xenobiotic-metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients. *American Journal of Hematology*. 2008;83(4):279-87. DOI:10.1002/ajh.21113.
19. Korytina G., Kochetova O., Akhmadishina L., et al. Polymorphisms of cytochrome P450 genes in three ethnic groups from Russia. *Balkan Medical Journal*. 2012;8(2):252-60. DOI:10.5152/balkanmedj.2012.039.
20. Vasilyev F., Danilova D., Kaimonov V., et al. Frequency distribution of polymorphisms of *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* and *SLCO1B1* genes in the Yakut population. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2016;11(3):259-64.
21. Romodanovsky D., Khapaev B., Ignatiev I., et al. Frequencies the «slow» allele variants of the genes coding isoenzymes of cytochrome P450 *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* in Karachaevs and Circassians. *Biomedicine*. 2010;2:33-7. (In Russ.) [Ромодановский Д., Хапаев Б., Игнатев И. и др. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* у карачаевцев и черкесов. *Биомедицина*. 2010;2:33-7].
22. Mirzaev K., Sychev D., Ryzhikova K., et al. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2017;21(12):747-53. DOI:10.1089/gtmb.2017.0036.

23. Sychev D., Shuev G., Suleymanov S., et al. Comparison of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:93-9. DOI:10.2147/PGPM.S129665.
24. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M., et al. Polymorphisms of *CYP2C8*, *CYP2C9* and *CYP2C19* and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*. 2017;627:451-9. DOI:10.1016/j.gene.2017.07.004.
25. Polonikov A., Bykanova M., Ponomarenko I., et al. The contribution of *CYP2C* gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-11. DOI:10.1080/10641963.2016.1246562.
26. Cain D., Hutson S., Wallin R. Assembly of the Warfarin-sensitive Vitamin K 2,3-Epoxy Reductase Enzyme Complex in the Endoplasmic Reticulum Membrane. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(46):29068-75. DOI:10.1074/jbc.272.46.29068.
27. Liang R., Li L., Li C., et al. Impact of *CYP2C9*3*, *VKORC1-1639*, *CYP4F2rs2108622* genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(1):120-5. DOI:10.1007/s11239-012-0725-7.
28. Sim S., Risinger C., Dahl M., et al. A common novel *CYP2C19* gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;79(1):103-13. DOI:10.1016/j.clpt.2005.10.002.
29. PHARMGKB. *CYP2C19* frequency table. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2C19_frequency_table.xlsx.
30. Yasumori T., Nagata K., Yang S., et al. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human *CYP2C* in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *Pharmacogenetics*. 1993;3(6):291-301. DOI:10.1097/00008571-199312000-00003.
31. Brøsen K. Some Aspects of Genetic Polymorphism in the Biotransformation of Antidepressants. *Thérapie*. 2004;59(1):5-12. DOI:10.2515/therapie.2004003.
32. Li X. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metabolism and Disposition*. 2004;32(8):821-7. DOI:10.1124/dmd.32.8.821.
33. Hulot J. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108(7):2244-7. DOI:10.1182/blood-2006-04-013052.
34. Swen J., Nijenhuis M., de Boer A., et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte— An Update of Guidelines. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;89(5):662-73. DOI:10.1038/clpt.2011.34.
35. Clopidogrel. Registration certificate LSR-009024/10. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aa824fd-fb42-4544-accf-119ea1c4b289&t=. (In Russ.) [Клопидогрел. Регистрационное удостоверение ЛСР-009024/10. Цитировано 18.05.2019. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aa824fd-fb42-4544-accf-119ea1c4b289&t=].
36. Bockeria O., Kudzoeva Z., Shvarts V., et al. The possibility of selecting optimal antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease in terms of *CYP2C19* polymorphism. *Ter Arkhiv*. 2016;88(5):47-54 (In Russ.) [Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф., Шварц В.А. и др. Возможность подбора дезагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца с учетом полиморфизма гена *CYP2C19*. *Терапевтический Архив*. 2016;88(5):47-54] DOI:10.17116/terarkh201688547-54.
37. Golukhova E., Ryabinina M., Bulaeva N., et al. Clopidogrel Response Variability. *American Journal of Therapeutics*. 2015;22(3):222-30. DOI:10.1097/MJT.0000000000000125.
38. Golukhova E., Grigoryan M., Ryabinina M., et al. Body Mass Index and Plasma P-Selectin before Coronary Stenting Predict High Residual Platelet Reactivity at 6 Months on Dual Antiplatelet Therapy. *Cardiology*. 2018;139(2):132-6. DOI:10.1159/000485555.
39. Muslimova E., Afanasiev S., Rebrova T., et al. Association of *ITGB3*, *P2RY12*, and *CYP2C19* gene polymorphisms with platelet functional activity in patients with coronary heart disease during dual antiplatelet therapy. *Ter Arkhiv*. 2017;89(5):74-8. (In Russ.) [Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ассоциация полиморфизмов генов *ITGB3*, *P2RY12*, *CYP2C19* с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии. *Терапевтический Архив*. 2017;89(5):74-8.] DOI:10.17116/terarkh201789574-78.
40. Fedorin D., Mirzaev K., Ivaschenko D., et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A *CYP2C19* gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2018;33(2):91-8. DOI:10.1515/dmpt-2018-0004.
41. Mirzaev K., Zelenskaya E., Barbarash O., et al. *CYP2C19* polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:107-14. DOI:10.2147/PGPM.S126305.
42. Khalikova A., Arkhipova A., Ahmetov I., et al. The study of cytochrome P-450 *CYP2C19* gene polymorphisms in population of Tatars living in Republic of Tatarstan. *Practical Medicine*. 2012;3(58):53-5. (In Russ.) [Халикова А., Архипова А., Ахметов И. и др. Изучение полиморфизмов гена цитохрома P-450 *CYP2C19* в популяции татар, проживающих в Республике Татарстан. *Практическая Медицина*. 2012;3(58):53-5].
43. Denisenko N., Sychev D., Sizova Z., et al. The frequency of *CYP2C19* genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2015;8:111-4. DOI:10.2147/PGPM.S78986.
44. Denisenko N., Sychev D., Sizova Z., et al. Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to *CYP2C19* polymorphisms in Russian peptic ulcer patients. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:253-9. DOI:10.2147/PGPM.S141935.
45. Owen R., Sangkuhl K., Klein T., et al. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009;19(7):559-62. DOI:10.1097/FPC.0b013e32832e0e97.
46. Transon C., Leemann T., Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome P450 isozymes (*CYP2C9*, *CYP2D6* and *CYP3A4*) by HMG-CoA reductase inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;50(3):209-15. DOI:10.1007/s002280050094.
47. Gardiner S. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacological Reviews*. 2006;58(3):521-90. DOI:10.1124/pr.58.3.6.
48. Ingelman-Sundberg M., Sim S., Gomez A., et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007;116(3):496-526. DOI:10.1016/j.pharmthera.2007.09.004.
49. PHARMGKB. *CYP2D6* frequencies table. [cited by May 18, 2019]. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6_frequencies.xlsx.
50. Duzhak T., Mitrofanov D., Ostashevskii V., et al. Genetic polymorphisms of *CYP2D6*, *CYP1A1*, *GSTM1* and *p53* genes in a unique Siberian population of Tundra Nentsi. *Pharmacogenetics*. 2000;10(6):531-7. DOI:10.1097/00008571-200008000-00006.
51. Polonikov A., Ivanov V., Solodilova M. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: the importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility. *Journal of Human Genetics*. 2009;54(8):440-9. DOI:10.1038/jhg.2009.58.
52. Goryachkina K., Burbello A., Boldueva S., et al. Inhibition of metoprolol metabolism and potentiation of its effects by paroxetine in routinely treated patients with acute myocardial infarction (AMI). *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(3):275-82. DOI:10.1007/s00228-007-0404-3.
53. Tili E., Antikainen M., Mitiushkina N., et al. Effect of genotype and methylation of *CYP2D6* on smoking behaviour. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2015;25(11):531-40. DOI:10.1097/FPC.0000000000000166.
54. Goryachkina K., Burbello A., Boldueva S., et al. *CYP2D6* is a major determinant of metoprolol disposition and effects in hospitalized Russian patients treated for acute myocardial infarction. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;64(12):1163-73. DOI:10.1007/s00228-008-0525-3.
55. Fedorin D., Mirzaev K., Mustafina V., et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (*CYP2D6*4*) and C100T (*CYP2D6*10*) of the *CYP2D6* gene in coronary heart disease patients taking β -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA). *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2018;33(4):195-200. DOI:10.1515/dmpt-2018-0015.
56. Zateyshchikov D., Minushkina L., Brovkin A., et al. Association of *CYP2D6* and *ADRB1* genes with hypotensive and anticholinergic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2007;21(4):437-43. DOI:10.1111/j.1472-8206.2007.00518.x.
57. Totah R., Rettie A. Cytochrome P450 2C8: Substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005;77(5):341-52. DOI:10.1016/j.clpt.2004.12.267.
58. Bahadur N., Leathart J., Mutch E., et al. *CYP2C8* polymorphisms in Caucasians and their relationship with paclitaxel α -hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*. 2002;64(11):1579-89. DOI:10.1016/S0006-2952(02)01354-0.
59. Kurdyukov I., Shmurak V., Nadeyev A., et al. «Esterase status» of the organism at exposure to toxic substances and pharmaceutical preparations. *Toxicological Review*. 2012;6(2):6-13. (In Russ.) [Курдюков И., Шмурак В., Надеев А., и др. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармацевтических препаратов. *Токсикологический Вестник*. 2012;6(2):6-13].
60. Abdullaev S., Mirzaev K., Mammaev S., et al. The prevalence of the polymorphic marker rs2244613 of the *CE51* gene associated with a lower risk of bleeding in patients using dabigatran in Russians and in the three ethnic groups of the Republic of Dagestan. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):87-90 (In Russ.) [Абдуллаев Ш., Мирзаев К., Маммаев С., Распространенность полиморфного маркера rs2244613 гена карбоксилэстеразы 1 типа (*CE51*), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2018;27(4):87-90].
61. Sychev D., Levanov A., Shelekova T., et al. The impact of *ABCB1* (rs1045642 and rs4148738) and *CYP2C19* (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11:127-37. DOI:10.2147/PGPM.S169277.
62. Mirzaev K., Osipova D., Kitaeva E. et al. The effect of *CE51* gene polymorphism on the antiplatelet effect of the clopidogrel receptor P2Y₁₂ blocker. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2008;27(5):87-90 (In Russ.) [Мирзаев К., Осипова Д., Китаева Е., и др. Влияние полиморфизма гена *CE51* на антиагрегантный эффект блокатора P2Y₁₂ рецепторов клопидогрела. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2008;27(4):96-100].
63. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1). *Drug Discovery Today*. 2007;12(19-20):838-43. DOI:10.1016/j.drudis.2007.07.021.
64. Fung K., Gottesman M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2009;1794(5):860-71. DOI:10.1016/j.bbapap.2009.02.014.
65. Sychev D., Shikh N., Morozova T., et al. Effects of *ABCB1* rs1045642 polymorphisms on the efficacy and safety of amlodipine therapy in Caucasian patients with stage I-II hypertension. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11:157-65. DOI:10.2147/PGPM.S158401.
66. Rozhkov A., Sychev D., Kazakov R. *ABCB1* polymorphism and acenocoumarol safety in patients with valvular atrial fibrillation. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2015;27(1):15-6. DOI:10.3233/JRS-150672.
67. Salnikova L., Smelaya T., Moroz V., et al. Functional polymorphisms in the *CYP1A1*, *ACE*, and *IL-6* genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(6):433-42. DOI:10.1016/j.ijid.2013.01.005.

68. Kryukov A., Sychev D., Andreev D., et al. Influence of *ABCB1* and *CYP3A5* gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11:43-9. DOI:10.2147/PGPM.S157111.
69. Sychev D., Rozhkov A., Kazakov R., et al. The impact of *CYP4F2*, *ABCB1*, and *GGCX* polymorphisms on bleeding episodes associated with acenocoumarol in Russian patients with atrial fibrillation. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2016;31(3):173-8. DOI:10.1515/dmpt-2016-0014.
70. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789-99. DOI:10.1056/NEJMoa0801936.
71. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):113-24. DOI:10.2217/pgs.10.147.
72. Shuev G., Sychev D., Chertovskii J., et al. The frequency of *SLCO1B1**5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2016;9:59-63. DOI:10.2147/PGPM.S99634.
73. Khokhlov A., Sychev D., Sirotkina A. Safety aspects of using of statins: drug interaction, pharmacogenetic questions. *Universum: Medicine and Pharmacology: electron scientific journal* 2016;24(1):17-34 (In Russ.) [Хохлов А., Сычев Д., Сироткина А. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы. *Universum: Медицина и Фармакология: электронный научный журнал*. 2016;24(1):17-34].
74. Solodun M., Yakushin S. Aspects of lipid-lowering therapy with atorvastatin in patients with myocardial infarction from the perspective of personalized medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):31-5 (In Russ.) [Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиплипидемической терапии atorvastатином при инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(1):31-5] DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-31-35.
75. Luzum J., Cheung J. Does cardiology hold pharmacogenetics to an inconsistent standard? A comparison of evidence among recommendations. *Pharmacogenomics*. 2018;19(15):1203-16. DOI:10.2217/pgs-2018-0097.
76. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP). Working Group: Methods|EGAPP|CDC. [cited by May 18, 2019]. Available from: www.cdc.gov/egappreviews/methods.html.
77. Tuteja S., Limdi N. Pharmacogenetics in Cardiovascular Medicine. *Current Genetic Medicine Reports*. 2016;4(3):119-29. DOI:10.1007/s40142-016-0096-z.
78. Haga S., Moaddab J. Comparison of delivery strategies for pharmacogenetic testing services. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014;24(3):139-45. DOI:10.1097/FPC.0000000000000028.

About the Authors:

Karin B. Mirzaev – MD, PhD, Senior Researcher, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Denis S. Fedorinov – Student, International School "Medicine of the Future", Biomedical Science and Technology Park, Sechenov University

Dmitry V. Ivashchenko – MD, PhD, Researcher, Department of Personalized Medicine, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; Assistant, Department of Child Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitriy A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Мирзаев Карин Бадавиевич – к.м.н., с.н.с., научно-исследовательский центр РМАНПО

Федоринов Денис Сергеевич – студент, Международная школа «Медицина будущего», Научно-технологический парк биомедицины, Сеченовский Университет

Иващенко Дмитрий Владимирович – к.м.н., н.с., отдел персонализированной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины; ассистент, кафедра детской психиатрии и психотерапии, РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор, РМАНПО