

ГЕНОМИКА И ПРОТЕОМИКА

УДК 575.17(571.53)

Т.А. Байрова, С.А. Чурбанова, С.И. Колесников, О.В. Калюжная

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА 681G>A ГЕНА CYP2C19
В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН (Иркутск)

Изучена распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса 681G>A гена CYP2C19 в русской популяции Восточной Сибири. Проведен сравнительный анализ частотных характеристик с ранее полученными данными в других популяциях мира. Генотипирование проводилось методом ПЦР. Статистическая обработка осуществлялась с помощью программ «Hardy – Weinberg equilibrium calculator», STATISTICA 8.0. Выявлены значимые различия распространенности аллелей изучаемого полиморфного локуса между исследуемой популяцией и данными других исследователей мира.

Ключевые слова: CYP2C19, полиморфный локус, фармакогенетика, Восточная Сибирь

PREVALENCE OF POLYMORPHOUS LOCUS 681G>A OF CYP2C19 GENE
IN RUSSIAN POPULATION

T.A. Bairova, S.A. Churbanova, S.I. Kovesnikov, O.V. Kalyuzhnaya

Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAS, Irkutsk

The prevalence of genotypes and alleles of polymorphous locus 681G>A of CYP2C19 gene in Russian population of Eastern Siberia. We conducted comparative analysis of response characteristics with previous data of other world's populations. Genotyping was conducted using PCR method. Statistical processing was performed using «Hardy – Weinberg equilibrium calculator» and STATISTICA 8.0. Significant differences of prevalence of alleles of studied polymorphous locus between researched population and data of other researchers were discovered.

Key words: CYP2C19, polymorphism, pharmacogenetics, Eastern Siberia

В связи с ростом фармацевтического рынка нежелательные эффекты лекарственных средств становятся все более серьезной проблемой здравоохранения и общества в целом. Так, нежелательные эффекты лекарственных средств (ЛС) занимают 4–6-е место среди причин смертности в США и приводят к летальному исходу у 100–200 тыс. пациентов ежегодно. Ряд стран тратят на устранение осложнений, связанных с приемом лекарств, от 5,5 % до 20 % своих расходов на здравоохранение. В России пока существует крайне ограниченная информация о характере и частоте побочных эффектов лекарств (<http://www.качество.рф/informatory/articles>). Вместе с тем, по данным скорой помощи, только за 2000 г. в Москве зарегистрировано 192 случая анафилактического шока на фоне приема лекарственных препаратов [2].

Одной из причин появления нежелательных лекарственных реакций является различия в механизмах лекарственных взаимодействий, опосредованных различными ферментами семейства цитохрома P-450 (CYP) [1, 3, 4, 5]. Описано около 11500 белков системы цитохрома, классифицированных на 18 семейств. К одному из семейств системы цитохрома P-450 относят CYP2C19, участвующий в биотрансформации таких ЛС, как клопидогрел, барбитураты, диазепам, лансопразол, нелфинавир, клоназепам, циклофосфамид, омепразол и др.) [9]. Из-

вестно 28 полиморфных аллельных вариантов гена CYP2C19. Носительство аллельного варианта CYP2C19*1 («дикий тип») определяет референсный уровень ферментативной активности CYP2C19, соответствующий нормальному уровню биотрансформации ЛС. Носителей «дикого типа» относят к так называемым «экстенсивным метаболитам». Описаны аллели, ассоциированные со снижением активности фермента («медленные» аллели). В частности, CYP2C19*2 (681G>A), который среди всех нефункциональных аллелей является наиболее значимым.

В связи с этим генотипирование пациентов по данному гену позволяет оптимизировать лекарственную терапию. Известно, что распространенность полиморфизмов генов-кандидатов патологических состояний варьирует в разных популяциях мира, в том числе в популяциях Сибири [10]. До настоящего времени отсутствуют данные о распространенности полиморфного локуса 681A>G гена CYP2C19 в русской популяции Восточной Сибири, что затрудняет прогнозирование лекарственных реакций у пациентов.

Цель работы: изучить распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса 681G>A гена CYP2C19 (rs4244285) в русской популяции Восточной Сибири, а также провести сравнительный анализ частотных характеристик с аналогичными данными в других популяциях мира.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 71 подросток I–II групп здоровья русской национальности, проживающих на территории Восточной Сибири, средний возраст которых составил $16,3 \pm 3,5$ лет.

При формировании выборки учитывалась этничность и проживание пробанда в конкретном географическом регионе не менее трех поколений. Все подростки и их родители родились и проживали на территории Иркутской области. В работе с группами подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

Генотипирование полиморфного локуса $681G>A$ гена *CYP2C19* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, предварительно выделив ДНК из образцов крови с помощью набора реагентов «ДНК сорб-Б» (ДНК-Технология).

Статистическую обработку результатов осуществляли методами непараметрической статистики с использованием программы STATISTICA 8.0. Оценка отклонения распределений генотипов изученного полиморфного локуса от распределения Харди – Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Расчеты производились с помощью онлайн-программы «Hardy – Weinberg equilibrium calculator» (OEGE). Для проведения сравнительного анализа полученных данных с результатами других исследований использован Z-критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты генотипирования полиморфного локуса $681G>A$ гена *CYP2C19* представлены в таблице 1.

Таблица 1
Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса $681G>A$ гена *CYP2C19* в русской популяции Восточной Сибири

Генотипы и аллели	Частота (%)
GG	77,5
GA	22,5
AA	0
G	88,7
A	11,3

По результатам генотипирования полиморфного локуса $681G>A$ идентифицированы 2 генотипа – GG и GA. Наиболее распространенным генотипом является генотип GG, составивший 77,5 %. По данным литературы, у носителей данного генотипа активность фермента сохранена [6], в то время как у носителей гетерозиготного генотипа GA, составивших 22,5 % в нашем исследовании, регистрируется сниженная активность фермента [7]. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса $681G>A$ гена *CYP2C19* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,14$; $p > 0,05$).

Следующим этапом нашей работы явилось проведение сравнительного анализа частот $681G>A$ гена *CYP2C19* популяции русских и других популяций мира, результаты которого представлены в таблице 2.

Как видно на представленной таблице, распространенность нефункциональной А-аллели широко варьирует в разных популяциях, от 13 % – у европеоидов и до 40 % – у монголоидов. Результаты собственного исследования указывают на наличие статистически значимого различия распространенности нефункциональной аллели в изучаемой выборке с популяциями японцев, якутов и филиппинцев.

Таким образом, впервые описаны частотные характеристики полиморфного локуса $681G>A$ гена *CYP2C19* в русской популяции Восточной Сибири: частота нефункциональной А-аллели составила 11,3 %, носители гомозиготного генотипа AA не выявлены. Также сравнительный анализ распространенности полиморфного локуса $681G>A$ гена *CYP2C19* с другими исследованиями показал наличие гетерогенности данного локуса в мире.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ НШ-5646.2014.7.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Колесникова Л.И. и др. Ген эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальная артериальная гипертензия у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Республики Бурятия // Бюлл. СО РАМН. – 2009. – № 6. – С. 109–115.

Kolesnikova L.I. et al. Gene of endothelial nitric oxide synthase and essential arterial hypertension in adolescents of different ethnic groups living in the Buryat Republic // Bjull. SO RAMN. – 2009. – N 6. – P. 109–115. (in Russian)

Таблица 2
Сравнительный анализ А-аллели полиморфного локуса $681G>A$ гена *CYP2C19* в различных популяциях мира

Популяция	Численность выборки (N)	Частота А-аллели (%)	p
Европеоиды (США) [8]	105	13	0,7243
Японцы [8]	186	29	0,0028
Якуты (Республика Саха (Якутия)) [11]	88	29	0,0502
Филиппинцы [8]	52	40	0,0003
Арабы [8]	97	15	0,4519
Русские (собственное исследование)	89	11,3	–

Примечание. p – вероятность достоверности различий.

2. Намазалова Л.С. Причины вызовов скорой медицинской помощи к больным с аллергическими заболеваниями в крупном мегаполисе // Неотложная терапия. – 2001. – № 2. – С. 39–43.

Namazalova L.S. Reasons of emergency calls to the patients with allergenic diseases in metropolitan city // Neotlozhnaja terapija. – 2001. – N 2. – P. 39–43. (in Russian)

3. Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков. – Новосибирск: Наука, 2007. – 134 с.

Chernyak Yu.I., Grassman D.A., Kolesnikov S.I. Influence of persistent organic pollutants on biotransformation of xenobiotics. – Novosibirsk: Nauka, 2007. – 134 p. (in Russian)

4. Черняк Ю.И., Ицкович В.Б., Колесников С.И. Влияние генетических полиморфизмов гена *CYP1A2* на *CYP1A2*-зависимый метаболизм антипирин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 4. – С. 427–430.

Chernyak Yu.I., Itskovich V.B., Kolesnikov S.I. Influence of genetic polymorphisms of *CYP1A2* gene on *CYP1A2*-dependent metabolism of antipyrine // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – 2011. – Vol. 151, N 4. – P. 427–430. (in Russian)

5. Черняк Ю.И., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины: учеб.-метод. пособ. – Иркутск, Изд. ИГУ, 2014. – 43 с.

Chernyak Yu.I., Kolesnikov S.I., Chernyak E.V. Cytochrome P450: main conceptions, methods of research, significance for practical medicine: study guide. – Irkutsk: Izd. IGU, 2014. – 43 p. (in Russian)

6. Bonello L., Armero S., Ait Mokhtar O., Mancini J. et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56 (20). – P. 1630–1636.

7. De Morais S., Wilkinson G.R., Blaisdell J., Nakamura K. et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269 (22). – P. 15419–15422.

8. Goldstein J.A., Ishizaki T., Chiba K., de Morais S.M.F. et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations // Pharmacogenetics. – 1997. – Vol. 7 (1). – P. 59–64.

9. Goldstein J. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 52. – P. 349–355.

10. Kubota T., Chiba K., Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population // Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 60 (6). – P. 661–666.

11. 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. – Vol. 9 (7). – P. 847–868.

Сведения об авторах

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической генетики Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: tbairova@mail.ru)

Чурбанова Софья Андреевна – врач-интерн Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН

Колесников Сергей Иванович – академик РАН

Калужная Ольга Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН

Information about the authors

Bairova Tatyana Ananjevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Genetics of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAS (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: tbairova@mail.ru)

Churbanova Sofia Andreevna – Resident Physician of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAS

Kolesnikov Sergey Ivanovich – Academician of RAS

Kalyuzhnaya Olga Viktorovna – Junior Research Officer of the Laboratory of Clinical Genetics of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAS