



# Оригинальные исследования / Original research

© КИТАЕВА Е. Ю., ШПРАХ В. В., МИРЗАЕВ К. Б., РЫЖИКОВА К. А., ШУЕВ Г. Н., СОЗАЕВА Ж. А., ПИМЕНОВА Ю. А., КОГАЙ В. В., СЫЧЕВ Д. А.

УДК 616-085.273.03. – 054 (571.53/.54)

DOI: 10.20333/2500136-2018-3-43-50

## ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *CYP2C19* И *ABCB1*, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ АНТИАГРЕГАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ КЛОПИДОГРЕЛА, У РУССКИХ И БУРЯТ

Е. Ю. Китаева<sup>1</sup>, В. В. Шпрах<sup>1</sup>, К. Б. Мирзаев<sup>2</sup>, К. А. Рыжикова<sup>2</sup>, Г. Н. Шувев<sup>2</sup>, Ж. А. Созаева<sup>2</sup>, Ю. А. Пименова<sup>2</sup>, В. В. Когай<sup>3</sup>, Д. А. Сычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва 119991, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить частоту полиморфизмов генов *CYP2C19* и *ABCB1*, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят Прибайкалья.

**Материал и методы.** Определяли полиморфизмы *CYP2C19*\*2 (681G>A, rs4244285), *CYP2C19*\*3 (363G>A, rs4986893), *CYP2C19*\*17 (-806C>T, rs12248560) и *ABCB1* (3435C>T, rs1045642) у 250 здоровых добровольцев из числа представителей двух этнических групп, проживающих на территории Прибайкалья (136 русских, 114 бурят). Носительство полиморфных маркеров генов определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Полученные результаты исследования сравнили с данными литературы, поиск которых осуществлялся в базах PubMed, Medline, e-Library, CyberLeninka, Google Scholar.

**Результаты.** Достоверных различий в частоте *CYP2C19*\*2 (681G>A) между русскими и бурятами не обнаружено. Разница частоты остальных полиморфизмов гена *CYP2C19* у русских vs бурят была статистически значима: *CYP2C19*\*3 (363G>A) встречался только у бурят - 9,2 % (p<0,0001), частота *CYP2C19*\*17(-806C>T) у русских составила 26,8 % vs бурят - 6,1 % (p<0,0001). Для гена *ABCB1* достоверных различий в частоте полиморфизма *ABCB1* (3435C>T) в изучаемых этнических группах не обнаружено. Частота носительства среди бурят как минимум одной аллели *CYP2C19*\*3 (\*1/\*3+\*3/\*3) составила 17,55 % (p<0,0001). Носителями как минимум одной «быстрой аллели» *CYP2C19*\*17 (\*1/\*17+\*17/\*17) среди русских составила 45,6 % vs среди бурят - 11,4 % (p<0,0001).

**Заключение.** Получены статистически значимые различия частоты *CYP2C19*\*3, *CYP2C19*\*17, ассоциированные с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, между этническими группами русских и бурят Прибайкалья, что является важным для разработки персонализированного подхода к антиагрегантной терапии в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в этих этнических группах с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, ген *CYP2C19*, ген *ABCB1*, полиморфизм, клопидогрел, этнические, русские, буряты.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Китаева ЕЮ, Шпрах ВВ, Мирзаев КБ, Рыжикова КА, Шувев ГН, Созаева ЖА, Пименова ЮА, Когай ВВ, Сычев ДА. Частота полиморфизмов генов *CYP2C19* и *ABCB1*, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(3): 43-50. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-43-50

## FREQUENCY OF *CYP2C19* AND *ABCB1* GENES POLYMORPHISMS, ASSOCIATED WITH THE CHANGE, CAUSED BY CLOPIDOGREL ANTIAGREGANT AMONG THE RUSSIANS AND THE BURYATS

E. Yu. Kitaeva<sup>1</sup>, V. V. Shprakh<sup>1</sup>, K. B. Mirzaev<sup>2</sup>, K. A. Ryzhikova<sup>2</sup>, G. N. Shuev<sup>2</sup>, Zh. A. Sozaeva<sup>2</sup>, Y. A. Pimenova<sup>2</sup>, V. V. Kogay<sup>3</sup>, D. A. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow 123995, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the frequency of *CYP2C19* and *ABCB1* genes polymorphisms, associated with the change, caused by clopidogrel antiagregant among the Russians and the Buryats of the Baikal region.

**Material and methods.** Polymorphisms *CYP2C19* \* 2 (681G> A, rs4244285), *CYP2C19* \* 3 (363G> A, rs4986893), *CYP2C19* \* 17 (-806C> T, rs12248560) and *ABCB1* (3435C> T, rs1045642) were determined in 250 healthy voluntary representatives of two ethnic groups, residing on the territory of the Baikal region (136 Russians, 114 Buryats). The carriage of polymorphic genes markers was determined in real time by polymerase chain reaction method. The obtained results of the research were compared with the literature data, that were searched in PubMed, Medline, e-Library, CyberLeninka, Google Scholar databases.

**Results.** There were no significant differences in the frequency of *CYP2C19* \* 2 (681G> A) among the Russians and the Buryats. The difference in the

frequency of other *CYP2C19* gene polymorphisms in the Russians vs the Buryats was statistically significant: *CYP2C19* \* 3 (363G> A) was found only in the Buryats - 9.2% ( $p < 0.0001$ ), *CYP2C19* \* 17 (-806C> T) frequency in the Russians was 26.8% vs the Buryat - 6.1% ( $p < 0.0001$ ). As for *ABCB1* gene, there were no significant differences in the incidence of *ABCB1* (C3435T) polymorphism in the studied ethnic groups. The frequency of carriage among the Buryats at least one allele of *CYP2C19* \* 3 (\* 1 / \* 3 + \* 3 / \* 3) was 17.55% ( $p < 0.0001$ ). Carriers of at least one "fast allele" *CYP2C19* \* 17 (\* 1 / \* 17 + \* 17 / \* 17) among the Russians were 45.6% vs among the Buryats - 11.4% ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** Statistically significant differences in *CYP2C19* \* 3, *CYP2C19* \* 17 frequency, caused by clopidogrel antiagregant, between ethnic groups of Russian and Buryat population of the Baikal region were obtained, which is important for personalized approach development of antiagregant therapy in terms of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in these ethnic groups in order to increase the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

**Key words:** pharmacogenetics, *CYP2C19* gene, *ABCB1* gene, polymorphism, clopidogrel, ethnic, the Russians, the Buryats.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Kitaeva EYu, Shprakh VV, Mirzaev KB, Ryzhikova KA, Shuev GN, Sozaeva ZhA, Pimenova YA, Kogay VV, Sychev DA. Frequency of *CYP2C19* and *ABCB1* genes polymorphisms, associated with the change, caused by clopidogrel antiagregant among the Russians and the Buryats. *Siberian Medical Review*. 2018;(3):43-50. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-43-50

## Введение

Фармакогенетика в настоящее время является одной из самых прогрессивно развивающихся и перспективных разделов клинической фармакологии. Прикладное использование фармакогенетики в клинической практике основано на том, что развитие нежелательных лекарственных реакций (НПР) и неэффективность лекарственной терапии приблизительно на 50 % зависит именно от генетических особенностей пациента [1]. Основной задачей фармакогенетики является изучение аллельных вариантов генов, определяющих особенности индивидуальных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма с целью оптимизации стратегии индивидуальной лекарственной терапии [2].

На сегодняшний день большое количество исследований в области фармакогенетики посвящено изучению генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты, применяемые для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Проблема применения клопидогрела, как одного из основных препаратов антитромботической терапии, заключается в вариабельности терапевтического ответа: процент пациентов со сниженной терапевтической эффективностью колеблется от 20 до 40 % [3]. Другая не менее важная проблема - развитие геморрагических осложнений. По сообщениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), геморрагические осложнения составили 28 % случаев всех сообщений, связанных с НПР при применении клопидогрела [4, 5].

Наибольший вклад в метаболизм и изменение антиагрегантного действия клопидогрела осуществляют полиморфные варианты цитохрома *CYP2C19* (*CYP2C19*\*2, *CYP2C19*\*3, *CYP2C19*\*17) и транспортный белок Р-гликопротеин, кодируемых геном *ABCB1* [6]. Клопидогрел является пролекарством, нуждающимся в биоактивации в организме человека. Для носителей *CYP2C19*\*2, *CYP2C19*\*3 характерно образование низких концентраций активного метаболита клопидо-

грела, что проявляется развитием клинической «резистентности» к терапии при стандартном режиме дозирования и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. У носителей аллели *CYP2C19*\*17, наоборот, отмечается, повышение ферментативной активности *CYP2C19*, что может оказаться причиной высокой концентрации активного метаболита в плазме крови, низкой остаточной реактивности тромбоцитов и риском развития геморрагических осложнений [5, 7]. *CYP2C19* участвует в метаболизме более 8 % всех известных лекарственных средств, среди которых антидепрессанты, транквилизаторы, противосудорожные и антипсихотические лекарственные средства, ингибиторы протонной помпы, бета-адреноблокаторы, антибактериальные, противогрибковые препараты, которые могут выступать в роли субстратов, конкурирующих за цитохром *CYP2C19*, ингибиторов или индукторов *CYP2C19*, тем самым оказывая влияние на активность изоферментов цитохрома. Таким образом, при прогнозировании эффективности и безопасности фармакотерапии, в том числе клопидогрелом, необходимо учитывать межлекарственное взаимодействие и влияние сопутствующей лекарственной терапии на ферменты биотрансформации и белки-транспортёры [7]. Р-гликопротеин является представителем семейства АВС-транспортёров, участвующих в трансмембранном транспорте ксенобиотиков, в том числе клопидогрела. Изменение активности гена *ABCB1* влияет на эффективность клопидогрела [8, 9, 10, 11]. Известно, что у носителей генотипа *ТТ*, получающих клопидогрел, отмечалась более высокая частота тромботических осложнений по сравнению с носителями генотипа *СС* [12].

Частота генотипов *CYP2C19* и *ABCB1* зависит от расовой и этнической принадлежности. Поэтому фармакогенетические исследования должны включать изучение этнических особенностей распространения полиморфизмов клинически значимых генов, и нельзя без дополнительной проверки экстраполировать данные, полученные на группах с другим эт-

ническим составом [7]. Известны не только расовые, этнические, но и географические различия в частоте встречаемости полиморфизмов [8, 13].

Формирование населения Прибайкалья длилось на протяжении многих веков. В VI-X вв. н. э. на берегах Байкала, рек Ангары и Лены, в Тункинской долине проживали курыканы - наиболее многочисленный народ из древнего тюркского племени. По мнению известного историка А. П. Окладникова, в XI в. монгольские кочевые племена переселились на эти территории, ассимилировали курыкан и стали предками бурят, о чем свидетельствует наличие в бурятском языке большого количества тюркских слов и географических названий. На территории Прибайкалья проживали буряты, эвенки и тофалары. Буряты составляли большую часть населения. В XVII в. численность населения значительно увеличилась за счет естественного прироста и миграции из Европейской части России. Во второй половине XIX в. население выросло в два раза. Две трети населения составляли русские и одну треть - буряты, эвенки и тофалары [14]. В Восточной Сибири миграция населения имела низкую интенсивность, однако отсутствие тесных межэтнических контактов, обусловленное территориальной разобщенностью, привело к накоплению значительных межпопуляционных различий [15]. Именно поэтому актуальным для многонациональной страны, как Российская Федерация, является изучение частоты клинически значимых полиморфизмов гена *CYP2C19* и генов белков-транспортёров в разных этнических группах. Результатом выявления таких различий может стать разработка методических рекомендаций для врачей в отдельно взятом регионе РФ [5].

Целью исследования явилось определение частоты полиморфизмов гена *CYP2C19* - *CYP2C19\*2* (681G>A, rs4244285), *CYP2C19\*3* (363G>A, rs4986893), *CYP2C19\*17* (-806C>T, rs12248560) и гена *ABCB1* (3435C>T, rs1045642), ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, в двух наиболее многочисленных этнических группах Прибайкалья (русских и бурят).

#### Материал и методы

*Исследуемая популяция.* В исследовании приняли участие 250 здоровых добровольцев из числа представителей двух наиболее многочисленных этнических групп, проживающих на территории Иркутской области и Республики Бурятия: 136 русских (26 мужчин (19,1 %) и 110 женщин (80,9 %)) и 114 бурят (34 мужчины (29,8 %) и 80 женщин (70,2 %)). Средний возраст исследуемых русских составил 42,1 года (12,0 лет), бурят - 42,8 года (15,4 года), что соответствует закону нормального распределения. От каждого участника было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, использование и хранение результатов, полученных в ходе

фармакогенетического исследования. Исследование выполнялось в дизайне наблюдательного поперечного когортного лабораторного исследования. Полученные результаты частоты полиморфизмов генов *P-450* и гена белка-транспортёра в этнических группах русских и бурят сравнивали с опубликованными данными литературы, предпочтение отдавалось исследованиям на здоровых добровольцах. Поиск литературных источников проводили в базах данных PubMed, Medline, e-Library, CyberLeninka, Google Scholar. В исследование включали группы с нормальным распределением генотипов в равновесии Харди-Вайнберга.

*Критерии включения:* здоровые добровольцы обо-его пола в возрасте 18-74 лет, относящиеся к этническим группам русских и бурят. Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации добровольцев и их родителей, анализа родословной до второго поколения. Данный метод продемонстрировал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением микросателлитных маркёров этнической принадлежности на 99,86 % [16].

*Критерии исключения:* в исследование не включали потомков межнациональных браков.

*Генотипирование.* Материалом для исследования послужили 4 мл крови из вен локтевого сгиба. Взятие венозной крови осуществлялось «закрытым» вакуумным способом в вакуумные пробирки («Вейхай Хонию Медикал Девайсез Ко., Лтд», Китай) с мелкодисперсным напылением на стенках пробирок антикоагулянта К3 ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Забор крови осуществляли в декабре 2016 года на базе ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (г. Иркутск) и ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко (Республика Бурятия, г. Улан-Удэ). Пробирки с замороженной цельной кровью были доставлены в Научно-исследовательский центр ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва).

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лейкоцитов осуществлялось с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1», предназначенного для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Носительство полиморфных маркёров генов *CYP2C19\*2* (681G>A), *CYP2C19\*3* (363G>A), *CYP2C19\*17* (-806C>T) и *ABCB1* (3435C>T) определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Программа включала предварительную денатурацию при 95°C в течение 3 минут, затем 40 циклов: денатурация при 95°C в течение 15 секунд, отжиг при 63°C в течение 40 минут.

### Клиническая интерпретация полиморфизмов.

*CYP2C19*. Носители генотипа  $*1/*1$  расцениваются как «extensive metabolizer» (EM), этот генотип обеспечивает полную ферментативную активность *CYP2C19* и, соответственно, нормальный уровень биотрансформации лекарственных препаратов. Носители двух дефектных аллелей *CYP2C19\*2* или *CYP2C19\*3* ( $*2/*2$ ,  $*2/*3$ ,  $*3/*3$ ) расцениваются как «poor metabolizers» (PM), носители одной аллели *CYP2C19\*2* или *CYP2C19\*3* или при совместном носительстве одной аллели *CYP2C19\*17* и одной аллели *CYP2C19\*2* или *CYP2C19\*3* ( $*1/*2$ ,  $*1/*3$ ,  $*2/*17$ ,  $*3/*17$ ) расцениваются как «intermediate metabolizers» (IM). Носители аллелей *CYP2C19\*17* в гетерозиготном или гомозиготном состояниях ( $*1/*17$ ,  $*17/*17$ ) обозначаются как «ultrarapid metabolizer» (UM) [17].

*ABCB1* (C3435T). Наличие генотипа *CC* расценивается как «Normal activity» (NA) белкового транспортера. Наличие *T*-аллели ассоциировано с изменением фармакокинетических параметров лекарственных препаратов [9], тромботическими осложнениями у носителей генотипа *TT*, получающих клопидогрел [12].

**Статистическая обработка.** Средние значения количественных переменных представлены как «средние значения и СО», где СО – стандартное отклонение. Для подтверждения возможности использования данных статистических параметров для описания количественных данных определялось соответствие закону нормального распределения, при этом статистически значимыми считали значение  $p < 0,05$ . Подчинение закону нормального распределения определяли с использованием критериев Шапиро-Уилки или Колмогорова-Смирнова в зависимости от количества здоровых добровольцев в исследуемых этнических группах.

Для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах оценивалось соответствие закону Харди-Вайнберга с использованием авторского калькулятора [Michael H. Court (2005-2008)], полученные результаты популяционного исследования соответствовали закону Харди-Вайнберга при значении  $p > 0,05$ .

Для оценки различий частот полиморфных аллелей между русской и бурятской этническими группами использовали точный тест Фишера и отношение шансов ( $*1/*1$  vs  $*1/*2+*2/*2$ ,  $*1/*1$  vs  $*1/*3+*3/*3$ ,  $*1/*1$  vs  $*1/*17+*17/*17$ , *CC* vs *CT+TT*).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ Иркутская округа «Знак Почета» областная клиническая больница (протокол №73 от 29 ноября 2016 г.).

### Результаты и обсуждение

Определены полиморфизмы *CYP2C19\*2* (681G>A, rs4244285), *CYP2C19\*3* (363G>A, rs4986893),

*CYP2C19\*17* (-806C>T, rs12248560) и *ABCB1* (3435C>T, rs1045642), ассоциированные с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у 250 здоровых добровольцев из числа представителей двух этнических групп, проживающих на территории Иркутской области и Республики Бурятия (136 русских и 114 бурят).

Сравнение частоты изучаемых аллелей и генотипов по *CYP2C19\*2* (G681A), *CYP2C19\*3* (G636A), *CYP2C19\*17* (C806T), *ABCB1* (C3435T) у русских и бурят представлены в таблице.

В обеих наблюдаемых этнических группах распределение по генотипам соответствовало закону Харди-Вайнберга по *CYP2C19\*2* (русские:  $\chi^2=0,025$ ,  $p=0,87$ ; буряты:  $\chi^2=1,90$ ,  $p=0,17$ ), *CYP2C19\*17* (русские:  $\chi^2=0,28$ ,  $p=0,60$ ; буряты:  $\chi^2=0,86$ ,  $p=0,35$ ), *ABCB1* (русские:  $\chi^2=3,58$ ,  $p=0,06$ ; буряты:  $\chi^2=2,51$ ,  $p=0,11$ ). В результате генотипирования русских для гена *CYP2C19\*3* обнаружена нольпроцентная частота полиморфизма *CYP2C19\*3* (G636A), рассчитать  $\chi^2$  по Харди-Вайнбергу было невозможно. Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру *CYP2C19\*3* (363G>A) среди русских и бурят не соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Статистически значимых различий в частоте *CYP2C19\*2* между русскими и бурятами не обнаружено. Частота *CYP2C19\*2* (G681A) составила у русских – 15,4 %, у бурят – 16,2 % ( $p=0,807$ ). Остальные изучаемые в исследовании полиморфизмы гена *CYP2C19* имели статистические различия у русских и бурят, а именно: *CYP2C19\*3* (G636A) встречался только у бурят – 9,2 % ( $p < 0,0001$ ), *CYP2C19\*17* (C806T) определялся чаще у русских, чем у бурят – 26,8 % и 6,1 % соответственно ( $p < 0,0001$ ). Для гена *ABCB1* статистически значимых различий в частоте *ABCB1* (C3435T) в изучаемых этнических группах не обнаружено. *T*-аллель составила у русских 48,9 %, у бурят – 44,7 % ( $p=0,369$ ).

Почти треть здоровых добровольцев как среди русских, так и среди бурят являлись носителями как минимум одной «медленной» аллели *CYP2C19\*2* ( $*1/*2+*2/*2$ ), ассоциированной с низкой эффективностью клопидогрела, высокой остаточной реактивностью тромбоцитов – 28,7 % и 31,6 % соответственно ( $p=0,678$ ). «Медленный» аллельный вариант *CYP2C19\*3* встречался только в бурятской этнической группе, при этом частота носительства как минимум одной аллели *CYP2C19\*3* ( $*1/*3+*3/*3$ ) составила 17,6 % ( $p < 0,0001$ ). Отмечалась статистически значимая разница в частоте носительства «быстрого» аллельного варианта *CYP2C19\*17*, ассоциированного с риском геморрагических осложнений, низкой остаточной реактивностью тромбоцитов: носителями как минимум одной «быстрой аллели» *CYP2C19\*17* ( $*1/*17+*17/*17$ ) среди русских и бурят составила 45,6 % и 11,4 % соответственно ( $p < 0,0001$ ). Больше половины здоровых

Таблица

Сравнение частоты аллелей и генотипов по *CYP2C19\*2* (G681A), *CYP2C19\*3* (G636A), *CYP2C19\*17* (C806T), *ABCB1* (C3435T) у русских и бурят

Table

Comparison of alleles and genotypes frequency in accordance with *CYP2C19 \* 2* (G681A), *CYP2C19 \* 3* (G636A), *CYP2C19 \* 17* (C806T), *ABCB1* (C3435T) in the Russians and the Buryats

Генотип	Русские, N=136 (%)	Буряты, N=114 (%)	p	ОШ	95% ДИ
<i>CYP2C19*2</i> (681G>A, rs4244285)					
*1/*1, N (%)	97 (71,3)	78 (68,4)	0,678	0,871	0,506-1,498
*1/*2, N (%)	36 (26,5)	35 (30,7)			
*2/*2, N (%)	3 (2,2)	1 (0,9)			
*1, n (%)	230 (84,6)	191 (83,8)	0,807	0,943	0,582-1,526
*2, n (%)	42 (15,4)	37 (16,2)			
<i>CYP2C19*3</i> (363G>A, rs4986893)					
*1/*1, N (%)	136 (100)	94 (82,5)	<0,0001	0,017	0,001-0,283
*1/*3, N (%)	0	19 (16,7)			
*3/*3, N (%)	0	1 (0,9)			
*1, n (%)	272 (100)	207 (90,8)	<0,0001	0,018	0,001-0,294
*3, n (%)	0 (0)	21 (9,2)			
<i>CYP2C19*17</i> (-806C>T, rs12248560)					
*1/*1, N (%)	74 (54,4)	101 (88,6)	<0,0001	6,509	3,334-12,709
*1/*17, N (%)	51 (37,5)	12 (10,5)			
*17/*17, N (%)	11 (8,1)	1 (0,9)			
*1, n (%)	199 (73,2)	214 (93,9)	<0,0001	5,607	3,066-10,255
*17, n (%)	73 (26,8)	14 (6,1)			
<i>ABCB1</i> (3435C>T, rs1045642)					
CC, N (%)	30 (22,1)	39 (34,2)	0,034	1,837	1,049-3,218
CT, N (%)	79 (58,1)	48 (42,1)			
TT, N (%)	27 (19,9)	27 (23,7)			
C, n (%)	139 (51,1)	126 (55,3)	0,369	1,182	0,830-1,683
T, n (%)	133 (48,9)	102 (44,7)			

Примечание: N – количество обследованных субъектов; n – количество аллелей; (%) – процент от общего количества аллелей/генотипов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note: N – number of examined subjects; n – the number of alleles; (%) – percentage of total alleles / genotypes number; ОШ – chance ratio; ДИ – confidence interval.

добровольцев среди русских и бурят являлись носителями как минимум одной Т-аллели гена *ABCB1* (СТ+ТТ) – 78,0 % и 65,8 % соответственно, при этом четверть из них явились носителями генотипа ТТ, ассоциированного с низкой эффективностью клопидогрела и тромботическими осложнениями на фоне его применения – 19,9 % и 23,7 % соответственно (p=0,034).

В крупномасштабном исследовании [18], в котором изучалась частота носительства *CYP2C19\*2* (G681A), *CYP2C19\*3* (G636A), *CYP2C19\*17* у пациентов русской этнической группы из разных регионов России с острым коронарным синдромом 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 – 2,9 – 22,2 %, 8 – 0,0 – 15,4 % соответственно. При оценке различий по частоте носительства «медленных» и «быстрых» аллельных вариантов гена *CYP2C19* между пациентами русской этнической группы из 4 регионов статистически значимые различия получены только между пациентами из Цен-

тральной и Восточной Сибири по *CYP2C19\*3* (p=0,001). По данным других авторов [19], частота *CYP2C19\*2* (G681A) в русской популяции Восточной Сибири составила 11,3 %, носителями «медленной» аллели *CYP2C19\*2* (\*1/\*2) являлись 22,5 %, при этом носителей гомозиготного генотипа (\*2/\*2) не выявлено, что, возможно, связано с небольшим объемом выборки.

По данным литературы, частота *CYP2C19\*2* составляет 18,5-75 % всех функционально дефектных аллелей среди монголоидов [13, 15, 20] и 13,3-93 % – среди европеоидов [5, 8, 13, 21]. У монголоидов *CYP2C19\*3* встречается в 0,5-25 % [5, 13, 20], а у европеоидов этот полиморфизм встречается крайне редко – 0,1-0,6 % [5, 8, 10, 13]. К «медленным метаболизаторам» относятся около 3 % европеоидов, 4–7 % негроидов [5, 7], но гораздо чаще они встречаются среди монголоидов: у 12–16 % корейцев [5, 7, 22, 23], 18–23 % японцев [24, 25] и 15–17 % китайцев [26]. Частота *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* изучена среди якутов, бурят, алтайцев и тувинцев, результаты близки к данным для представителей монголоидной расы, а именно:

частота CYP2C19\*2 у якутов – 23 %, у бурят – 21 %, у алтайцев и тувинцев – по 15 %; частота CYP2C19\*3 у якутов – 5 %, у бурят – 7 %, у алтайцев – 4 %, у тувинцев – 2 % [5, 27]. CYP2C19\*17 встречается у 20,11-42 % европейцев, 0,96-13,7 % монголоидов [8, 13]. В частности, у 25,7 % немцев [28], 22,0 % норвежцев [29], 20,0 % шведов [30]; 0,3 % корейцев [30], 4,0 % китайцев [31], 1,3 % японцев [12]. Частота Т-аллели гена ABCB1 (C3435T) у европеоидов составляет от 24 % до 50 % [7, 8, 32], у монголоидов – около 50 % [8, 32].

На сегодняшний день существуют рекомендации Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) и Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) по фармакогенетическому тестированию по гену CYP2C19 для персонализации терапии клопидогрелом. По использованию ABCB1 (C3435T) таких клинических рекомендаций пока не представлено [8, 33].

**Ограничения исследования.** По CYP2C19\*3 (G636A) невозможно было рассчитать соответствие закону Харди-Вайнберга, поэтому не сравнивали частоту этой полиморфной аллели между русскими и бурятами региона. Русская и бурятская этнические группы состояли из здоровых добровольцев и были выбраны для сравнения как самые многочисленные группы Прибайкалья. Бурятская группа состояла из лиц, проживающих на территории, исторически занимаемой этим этносом. Для сравнения частоты изучаемых нами полиморфных маркеров в группе русских использовалось исследование частоты носительства CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 у 512 пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона [18], но эта работа не содержала информации о частоте ABCB1 (C3435T). Для сравнения полиморфных маркеров CYP2C19 у бурят использовались два исследования на здоровых добровольцах [19, 27], но они ограничивались данными о CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 и были представлены малой выборкой.

### Заключение

Получены данные фармакогенетического тестирования генов CYP2C19 (CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17) и ABCB1 (C3435T), ассоциированных с нарушением антиагрегантного действия клопидогрела, продемонстрировавшие статистически значимые различия частоты CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 и генотипа TT гена ABCB1 между этническими группами русских и бурят Прибайкалья. Данные результаты представляются важными для разработки алгоритмов персонализированного применения клопидогрела с учетом этнической специфики региона в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с целью повышения эффективности лечения и профилактики серьезных нежелательных побочных реакций, снижения затрат на коррекцию осложнений фармакотерапии.

### Литература / References

1. Юргель НВ, ред., Кукес ВГ, ред. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:97-112. [Yurgel' NV, Kukes VG, editors. Prevention of adverse reactions: medical tactics of rational choice and use of medicines: guidance. Moscow: GEOTAR – Media; 2009:97-112. (in Russian)]
2. Баранов ВС, ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009: 363-383. [Baranov VS, editor. The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg: Publishing House of NL; 2009: 363-383. (in Russian)]
3. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, Lachno DR, Salazara D, Winters KJ. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; (5): 2429-2436. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02775.x
4. Isaacs D, Lander C, McNeil J. Clopidogrel – haemorrhage and haematological disorders. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*. 2004;23(4):14-15.
5. Мирзаев КБ, Сычев ДА, Андреев ДА. Этнические особенности в Российской Федерации полиморфизма гена CYP2C19, ассоциированного с нарушениями ответа на клопидогрел. *Молекулярная медицина*. 2014;(1):13-21. [Mirzaev KB, Sychev DA, Andreev DA. Ethnic differences of the CYP2C19 gene polymorphism associated with the violation of the response to clopidogrel in the Russian Federation. *Molecular Medicine*. 2014;(1):13-21. (in Russian)]
6. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Droue E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(4):363-375. DOI: 10.1056/NEJMoa0808227
7. Кукес ВГ, ред., Сычев ДА, ред. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2015:225-251. [Kukes VG, Sychev DA, editors. Clinical pharmacology. Moscow: GEOTAR – Media; 2015:225-251. (in Russian)]
8. Шуев ГН, Сычев ДА, Сулейманов СШ, Рыжикова КА, Мирзаев КБ, Гришина ЕА, Сналина НА, Созаева ЖА, Ильина ЕС, Грабуздов АМ, Мацнаева ИА. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):12-18. [Shuev GN, Sychev DA, Suleymanov SSH, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, Snalina NA, Sozaeva Zha, Il'ina ES, Grabuzdov AM, Matsnaeva IA. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations Comparison of CY-

P2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):12-18. (in Russian)]

9. Karañiewicz-Lada M, Danielak D, Rubiś B, Burchardt P, Komosa A, Lesiak M, Główka F. Impact of common ABCB1 polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and its metabolites. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(2):226-231. DOI: 10.1111/jcpt.12236

10. Рыжикова КА, Мирзаев КБ, Маммаев СН, Гафуров ДМ, Казаков РЕ, Шуев ГН, Гришина ЕА, Созаева ЖА, Сычев ДА Распространенность полиморфизмов генов системы цитохрома Р-450 и генов белков-транспортеров среди популяции русских и трех этнических групп Республики Дагестан. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;(1):32-38. [Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Mammaev SN, Gafurov DM, Kazakov RE, Shuev GN, Grishina EA, Sozaeva ZhA, Sychev DA. The prevalence of polymorphisms of cytochrome P-450 gene genes and transport protein genes among populations in Russia and three ethnic groups in the Republic of Dagestan. *Kremlin Medicine Journal*. 2017;(1):32-38. (in Russian)]

11. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) II. Clinical aspects. *Drug Discovery Today*. 2007;(12):838-43. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.07.021

12. Sugimoto K, Uno T, Yamazaki H, Tateishi T. Limited frequency of the CYP2C19\*17 allele and its minor role in a Japanese population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;65(3):437-439. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03057.x

13. Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, Naranjo ME, Delgado Á, de Andrés F, López-López M, Peñas-Lledó E, Lerena A. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *The Pharmacogenomics Journal*. 2016;16(2):113-23. DOI: 10.1038/tpj.2015.70.

14. Бояркин ВМ, ред., Бояркин ИВ, ред. География Иркутской области (история, природа, население, хозяйство, экология) энциклопедический справочник. Сарма; 2011: 256 с. [Boyarkin VM, Boyarkin IV, editors. Geography of Irkutsk region (history, nature, population, economy, ecology) encyclopedic reference book. Sarma, 2011: 256 p. (in Russian)]

15. Хитринская ИЮ, Харьков ВН, Воевода МИ, Степанова ВА. Генетическое разнообразие и взаимоотношения популяций Северной Евразии по полиморфным инсерциям ALU-элемента. *Молекулярная биология*. 2014;48(1):58-68. [Khitrinskaya IYu, Khar'kov VN, Voevoda MI, Stepanova VA. Genetic diversity and relationships of Northern Eurasia populations for polymorphic Alu-insertions. *Molecular Biology*. 2014;48(1):58-68. (in Russian)]. DOI: 10.7868/S0026898414010054

16. Hua Tang, Quertermous T, Beatriz Rodriguez, Sharon LR Kardia, Xiaofeng Zhu, Brown A, James S Pankow, Michael A Province, Steven C Hunt, Boerwinkle E, Nicholas J Schork, Neil J Risch. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *American Journal of Human Genetics*. 2005;(76):268-275. DOI:10.1086/427888

17. Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, Thornton N, Folayan GO, Githang'a J, Indalo A, Ofori-Adjei D, Price-Evans DA, McLeod HL. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics*. 2001;11(3):217-21.

18. Мирзаев КБ, Зеленская ЕМ, Барбараш ОЛ, Ганюков ВИ, Кочергин НА, Апарцин КА, Сараева НО, Горохова АВ, Николаев КЮ, Батуева КЮ, Конова ОД, Гришина ЕА, Рыжикова КА, Созаева ЖА, Гиляров МЮ, Андреев ДА, Лифшиц ГИ, Сычев ДА. 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. [Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, Ganyukov VI, Kochergin NA, Apartsin KA, Saraeva NO, Gorokhova AV, Nikolaev KYu, Batueva KYu, Konova OD, Grishina EA, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, Gilyarov MYu, Andreev DA, Lifshits GI, Sychev DA. The frequency of the CYP2C19 allelic variants in patients with acute coronary syndrome in Central, Eastern, Northern Siberia and Moscow region. *Creative Cardiology*. 2017;11(1):8-19. (in Russian)]

19. Байрова ТА, Чурбанова СА, Колесников СИ, Калюжная ОВ. Распространенность полиморфного локуса 681G>A гена CYP2C19 в русской популяции. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2014;6(100):105-107. [Bairova TA, Churbanova SA, Kolesnikov SI, Kalyuzhnaya OV. Prevalence of the polymorphic locus 681G> A of the CYP2C19 gene in the Russian population. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;6(100):105-107. (in Russian)]

20. De Morais S, Wilkinson G, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(22):15419-22.

21. Chang M, Dahl M, Tybring G, Götharson E, Bertilsson L Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype. *Pharmacogenetics*. 1995;5(6):358-63.

22. Roh HK, Dahl ML, Tybring G, Yamada H, Cha YN, Bertilsson L. CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics*. 1996; (6): 547-51.

23. Sohn D, Kusaka M, Ishizaki T, Shin SG, Jang IJ, Shin JG, Chiba K. Incidence of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1992;52(2):160–9.
24. Jurima M, Inaba T, Kadar D, Kalow W. Genetic polymorphism of mephenytoin p-(4') hydroxylation-difference between Oriental and Caucasians. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1985;(19):483–487.
25. De Moraes S, Wilkinson G, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(22):15419–22.
26. Bertilsson L, Lou Y-Q, Du Y-L, Liu Y, Kuang TY, Liao XM, Wang KY, Reviriego J, Iselius L, Sjöqvist F. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylation of debrisoquine and S-mephenytoin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1992; 51(4): 388–97.
27. Makeeva O, Stepanov V, Puzyrev V, Goldstein DB, Grossman I. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics*. 2008;9(7):847–868. DOI: 10.2217/14622416.9.7.847
28. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*. 2008;9(9):1251–9. DOI: 10.2217/14622416.9.9.1251
29. Pedersen R, Brasch-Andersen C, Sim SC, Bergmann TK, Halling J, Petersen MS, Weihe P, Edvardsen H, Kristensen VN, Brøsen K, Ingelman-Sundberg M. Linkage disequilibrium between the CYP2C19\*17 allele and wild-type CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;66(12):1199–205. DOI: 10.1007/s00228-010-0864-8
30. Ramsjö M, Aklillu E, Bohman L, Ingelman-Sundberg M, Roh HK, Bertilsson L. CYP2C19 activity comparison between Swedes and Koreans: effect of genotype, sex, oral contraceptive use, and smoking. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;66(9):871–7. DOI: 10.1007/s00228-010-0835-0
31. Sim S, Risinger C, Dahl M, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;79(1):103–13. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.10.002
32. Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, Thornton N, Folyan GO, Githang'a J, Indalo A, Ofori-Adjei D, Price-Evans DA, McLeod HL. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics*. 2001;11(3):217–21.

33. PharmGKB Gene: CYP2C19. Accessed January 7, 2018. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA124/guideline>

### Сведения об авторах

Китаева Елена Юрьевна, ассистент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; тел.: +7(983) 4181640; e-mail: kitaevaey@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9498-4503>

Шпрах Владимир Викторович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; тел.: +7(3952) 469159; e-mail: irkmapo@irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Мирзаев Карин Бадавинович, к.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1; тел.: +7(495)9458139; e-mail: karin05doc@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Рыжикова Кристина Анатольевна, младший научный сотрудник, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1; тел.: +7(495)9458139; e-mail: kriistinka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Шуев Григорий Николаевич, аспирант, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1; тел.: +7(495)948139; e-mail: shuevgrigori@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5031-0088>

Созаева Жаннет Алимовна, лаборант-исследователь, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1; тел.: +7(495)9458139; e-mail: zhanet.sozaeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Пименова Юлия Алексеевна, младший научный сотрудник, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1; тел.: +7(495)9458139; e-mail: yuliya.pimenova@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9031-2272>

Когая Вероника Валерьевна, студент 4 курса Международной школы «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая 8/2, Российская Федерация; e-mail: veronika.kogay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7802-1843>

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корреспондент, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1; тел.: +7(495)9457090; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

### Author information

Elena Yu. Kitaeva, assistant, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, M/r Yubileyny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +7(983) 4181640; e-mail: kitaevaey@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9498-4503>

Vladimir V. Shprakh, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, M/r Yubileyny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +7(3952) 469159; e-mail: irkmapo@irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Karin B. Mirzaev, Cand. Biol. Sci., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1 Barricadnaya Str., Moscow, Russian Federation 123995; Phone: +7(495)9458139; e-mail: karin05doc@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Kristina A. Ryzhikova, Junior Researcher, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1 Barricadnaya Str., Moscow, Russian Federation 123995; Phone: +7(495)9458139; e-mail: kriistinka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Grigory N. Shuev, post-graduate student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1 Barricadnaya Str., Moscow, Russian Federation 123995; Phone: +7(495)9457090; e-mail: shuevgrigori@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5031-0088>

Zhanet A. Sozaeva, laboratory assistant researcher, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1 Barricadnaya Str., Moscow, Russian Federation 123995; Phone: +7(495)9458139; e-mail: zhanet.sozaeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Yuliya A. Pimenova, Junior Researcher, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1 Barricadnaya Str., Moscow, Russian Federation 123995; Phone: +7(495)9458139; e-mail: yuliya.pimenova@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9031-2272>

Veronika V. Kogay, 4-year student International School "Medicine of the Future" Biomedical Science and Technology Park of the Federal State Autonomous Educational Institution, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Address: 8-2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991; e-mail: veronika.kogay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7802-1843>

Dmitry A. Sychev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr.Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1 Barricadnaya Str., Moscow, Russian Federation 123995; Phone: +7(495)9457090; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Поступила 25.01.2018 г.  
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 25 January 2018  
Accepted 05 April 2018