

© КУРУПАНОВА А. С., ЛАРЕВА Н. В.

УДК 616.124.2

DOI: 10.20333/2500136-2019-4-74-80

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *MDR1*, *CYP2C19*2*, **17* У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

А. С. Курупанова, Н. В. Ларева

Читинская государственная медицинская академия, Чита, 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Определить частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* у мужчин и женщин с ОКССПСТ и их связь с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами

Материал и методы. Включено 150 пациентов (75 мужчин и 75 женщин) с ОКССПСТ. Проведено молекулярно-генетическое исследование для определения SNP в генах *CYP2C19*2* (G681A), *CYP2C19*17* (C4195T). Через 1 год проводилась оценка комбинированных конечных точек (ККТ). Первичная ККТ включала случаи фатальных сердечно-сосудистых событий. Вторичная комбинированная конечная точка охватывала проведение пациентам реваскуляризации по показаниям и возобновление симптомов стенокардии. При сравнении генотипов использовался критерий хи-квадрат, для сравнения двух и трех независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни и анализ Краскела-Уоллиса соответственно.

Результаты. Определены частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* у мужчин и женщин с ОКССПСТ в Забайкальском крае. Различий по частотам генотипов между группами мужчин и женщин не выявлено. У женщин выявлены отличия в ИМТ между генотипами СС и СТ в гене *MDR1* ($p=0,014$). Пациентки с генотипом СС склонны к АКО. Также выявлена ассоциация генотипа СС с перенесенным инфарктом миокарда ($p=0,001$). У пациенток с генотипами GA и AA гена *CYP2C19*2* чаще предшествовало ЧКВ ($p=0,028$). Огибающая ветвь была инфаркт-зависимой у пациенток с генотипом AA ($p=0,003$). Была обнаружена разница в ИМТ с генотипами СС и СТ в гене *CYP2C19*17* ($p=0,0007$) у женщин. ИМТ составил 26,9 [24,0-30,4] с генотипом СС, 31,1 [28,0-33,7] с генотипом СТ. Исследуемые гены не показали связи с клиническими событиями как в группе мужчин, так и в группе женщин.

Заключение. Таким образом, не было статистических различий в распространенности генотипов между группами мужчин и женщин, однако отмечается разное влияние генотипов исследуемых генов в этих группах. У мужчин не было обнаружено влияния исследуемых полиморфизмов на факторы риска, анамнестические данные и исходы, в отличие от женщин.

Ключевые слова: кардиология, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, гендерные различия.

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

Для цитирования: Курупанова АС, Ларева НВ. Полиморфизм генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, **17* у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(4):74-80. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-74-80

MDR1, *CYP2C19*2*, **17* GENES POLYMORPHISM IN MALES AND FEMALES WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT EVALUATION

A. S. Kurupanova, N. V. Lareva

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research is to determine frequencies of *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* genes genotype in males and female with ACS with STE and its correlation with risk factors, anamnestic data, clinical events, and outcomes.

Material and methods. 150 patients (75 males and 75 females) with ACS with STE are included. A molecular genetic study was carried out to determine SNPs in *CYP2C19*2* (G681A), *CYP2C19*17* genes (C4195T). In a year, the combined endpoints (CEP) evaluation was conducted. Primary CEP included cases of fatal cardiovascular events. Secondary combined endpoint covered patients' revascularization due to medical indications and resumption of angina pectoris symptoms. While comparing genotypes, a chi-square test was used; while comparing two and three independent samples, Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis analysis were used.

Results. Frequencies of *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* genes genotypes in males and females with ACS with STE in Zabaikalsk Territory were determined. There were no differences in genotype frequencies between male and female groups. In females, there were differences in BMI between SS and CT genotypes in *MDR1* gene ($p=0.014$). Patients with SS genotypes are prone to ACO. Also, correlation between SS genotype and myocardial infarction ($p=0.001$) was determined. In patients with GA and AA genotypes of *CYP2C19*2* gene, PCI was more likely to precede ($p=0.028$). CB was infarct-dependent in patients with AA genotype ($p=0.003$). Certain difference was found in BMI with CC and CT genotypes in *CYP2C19*17* gene ($p=0.0007$) in females. BMI was 26.9 [24.0-30.4] with CC genotype, 31.1 [28.0-33.7] with CT genotype. The studied genes showed no correlation with clinical events in both male and female groups.

Conclusion Thus, there were no statistical differences in prevalence of genotypes between male and female groups, however, different effects of genotypes of the studied genes in these groups are noted. In males, the effects of the studied polymorphisms to risk factors, anamnestic data, and outcomes, unlike in females, were not detected.

Key words: cardiology, acute coronary syndrome with ST-segment elevation, *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, gender differences.

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

Citation: Kurupanova AS, Lareva NV. *MDR1*, *CYP2C19*2*, **17* genes polymorphism in males and females with acute coronary syndrome with ST segment evaluation. *Siberian Medical Review*. 2019;(4):74-80. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-74-80

Введение

Двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелем в настоящее время является стандартом медицинской помощи пациентам, подвергающимся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), или пациентам с острым коронарным синдромом. Однако, несмотря на использование двойной дезагрегантной терапии, почти у 10 % пациентов случаются неблагоприятные кардиоваскулярные события, включая повторные инфаркты миокарда [1]. Наличие неблагоприятных кардиоваскулярных событий частично объясняется вариабельностью ответа клопидогреля у пациентов. Один из факторов вариабельности ответа можно отнести к фармакогенетике метаболизма клопидогреля. Клопидогрель – это пролекарство, которое проходит двухступенчатый процесс метаболизма при участии белка-транспортера в кишечнике, и печеночного цитохрома P450, с участием изоферментов CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 и CYP2B6. MDR1, или ABCB1, кодирует белок-транспортер под названием P-гликопротеин, функционирующий в качестве физиологического кишечного барьера против всасывания лекарств [2]. Наиболее изученным полиморфизмом в этом гене является замена С на Т в положении 3435, связанная с уменьшением абсорбции клопидогреля [3]. Изофермент CYP2C19 цитохрома P450 - преобладающий изофермент, участвующий в метаболической активации клопидогреля. В гене *CYP2C19* имеются аллели со сниженной функцией: *2, *8, *9, *10. Присутствие этих аллелей ведет к снижению трансформации клопидогреля у здоровых людей и у пациентов с ишемической болезнью сердца [4, 5]. Наличие же аллельного варианта *CYP2C19*17 (C807T)* связан с повышенной функцией фермента, что приводит к ультрабыстрой трансформации клопидогреля и может повышать риск кровотечений [6].

Целью нашего исследования явилось определение частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКССПСТ) и ассоциации полученных генотипов с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у данных пациентов.

Материал и методы

Наше исследование включало 150 пациентов (75 мужчин и 75 женщин) с ОКССПСТ методом сплошной выборки, находившихся на стационарном лечении в региональном сосудистом центре города Читы в 2016-2017 гг. Средний возраст мужчин составил 58 [49; 63], женщин 62 [57; 67], $p < 0,0002$. Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование для определения однонуклеотидного полиморфизма (ОНП, SNP) в генах *CYP2C19*2 (G681A)*, *CYP2C19*17 (C4195T)* методом полимеразной цепной

реакции «SNP-экспресс» в режиме реального времени с использованием стандартных наборов праймеров НПФ «Литех» – «SNP-экспресс-PB» и ген *MDR1 (C3435T)*, кодирующий P-гликопротеин, методом полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс» с последующей электрофоретической детекцией продуктов с использованием стандартных наборов праймеров НПФ «Литех» – «SNP-экспресс». Пациентов делили на две группы в зависимости от пола. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии со стандартами и клиническими протоколами. Все пациенты получали двойную дезагрегантную терапию.

Через 1 год проводилась оценка комбинированных конечных точек (ККТ).

Первичная ККТ включала случаи фатальных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), фатальный инфаркт миокарда (ИМ) в стационаре, фатальный повторный ИМ).

Вторичная ККТ охватывала проведение пациентам реваскуляризации по показаниям (аортокоронарное шунтирование (АКШ), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)), возобновление симптомов стенокардии, ранние постинфарктные стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ишемической болезни сердца (ИБС).

При сравнении генотипов в исследуемых группах использовался критерий хи-квадрат. При анализе таблиц сопряжения, содержащих ожидаемое явление, менее 5 использовали односторонний точный критерий Фишера. Для этого многопольную таблицу преобразовывали в четырехпольную объединением двух строк мажорного генотипа и гетерозиготы. Для сравнения нескольких независимых выборок с ненормальным распределением использовали дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для сравнения двух независимых выборок с ненормальным распределением использовали критерий Манна-Уитни. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft, USA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходя из полученных данных, полиморфизм *C3435T* (генотип ТТ), уменьшающий всасывание клопидогреля, был определен у 25 мужчин (33,3 %) и у 21 женщины (28 %) (табл. 1). Гетерозиготы были определены у 32 мужчин (42,7 %) и у 41 женщины (54,7 %). Статистической разницы между генотипами в двух группах не было выявлено. При сравнении генотипов данного полиморфизма полученных и ожидаемых частот статистически значимых различий не выявлено (табл. 1) как у мужчин, так и у женщин. Следовательно, результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая.

Таблица 1

**Соответствие закону Hardy-Weinberg
распределения генотипов в гене *MDR1*, *CYP2C19*2*,
*CYP2C19*17* у обследованных мужчин (n=75)
и женщин (n=75)**

Table 1

**Compliance with Hardy-Weinberg law of genotype
distribution in *MDR1*, *CYP2C19 * 2*, *CYP2C19 * 17* gene
in the examined males (n = 75) and females (n = 75)**

Генотипы	Мужчины				p	Женщины				p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
-3435CC	18	24,0	15,4	20,5	0,69	13	17,3	15	20,0	0,82
-3435CT	32	42,7	37,2	49,6		41	54,7	37,1	49,5	
-3435TT	25	33,3	22,4	29,9		21	28,0	22,9	30,5	
-681GG	60	80,0	59,9	79,9	0,99	62	82,7	58,9	78,5	0,18
-681GA	14	18,7	14,3	19,0		9	12,0	15,1	20,1	
-681AA	1	1,3	0,9	1,2		4	5,3	1	1,3	
-4195CC	34	45,3	32,7	43,6	0,89	37	49,3	37,5	50,0	0,73
-4195CT	31	41,3	33,7	44,9		32	42,7	31,1	41,5	
-4195TT	10	13,3	8,7	11,6		6	8,0	6,5	8,7	

Полиморфизм G681A (генотип AA), затрудняющий превращение клопидогреля в активный метаболит, был установлен у 1 мужчины (1,3 %) и у 4 женщин (5,3 %). Генотип GA был выявлен у 14 мужчин (18,7 %) и у 9 женщин (12 %) (табл. 1). Разницы генотипов в данном гене между мужчинами и женщинами не было установлено. При сравнении расчетных частот генотипов с полученными в исследовании статистически значимых различий не выявлено в обеих группах, что говорит о соответствии закона Харди-Вайнберга.

Полиморфизм *CYP2C19*17* (генотип TT), обеспечивающий ультрабыстрый тип метаболизма клопидогреля, был выявлен у 10 мужчин (13,3 %) и у 6 женщин (8 %) (табл. 1). Гетерозиготы были установлены у 31 мужчин (41,3 %) и у 32 (42,7 %) женщин. Достоверной разницы представленных генотипов между группами мужчин и женщин не было выявлено. При сравнении ожидаемых частот с полученными статистически значимых различий не выявлено в обеих группах (табл. 1).

Исходные характеристики в группе мужчин и их связь с полиморфизмом C3435T представлена в таблице 2. Не было найдено ассоциации генотипов CC, CT и TT в гене *MDR1* с представленными в таблице 2 характеристиками группы мужчин, факторами риска, анамнестическими факторами и инфаркт-зависимой артерией.

Также проведен анализ исходных характеристик в группе женщин и их связь с аллельными комбинациями гена *MDR1* (табл. 2). Группы женщин отличались по индексу массы тела (ИМТ). Детальный анализ каждого аллельного варианта при помощи критерия Манна-Уитни показал, что имеются отличия групп с генотипами CC и CT (p 0,014). Кроме того, были обнаружены различия групп по достижению целевого АД (достижение ЦУ АД). При этом при сравнении отдельных генотипов с двумя другими не было выявлено различия при помощи точного критерия Фишера. Анализируя анамнестические факторы, была выявлена разница по наличию предшествующего ИМ. Пациентки с генотипом CC чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда (p=0,001).

При исследовании ассоциации исходных характеристик и аллельных вариантов гена *CYP2C19*2* в группе мужчин не было выявлено различий, что, возможно, связано с малой выборкой (табл. 3). Исходные характеристики в группе женщин и их связь с SNP-точечными мутациями *CYP2C19*2* также представлена в таблице 3. Группы отличались по

достижению целевого АД. Пациентки с генотипами GA и AA чаще достигали целевого уровня АД (p=0,016). Также были обнаружены отличия генотипов по количеству курящих женщин. Детальный анализ показал выявление ассоциации курения с аллельной комбинацией AA (p=0,034). Анализируя анамнестические факторы, были выявлены отличия по предшествующему ЧКВ, с которым была выявлена ассоциация генотипов GA и AA (p = 0,028). При анализе инфаркт-зависимых артерий были найдены отличия среди огибающей ветви (ОВ), с которой была выявлена ассоциация генотипа AA (p=0,003).

В таблице 4 представлены исходные характеристики в группе мужчин и их связь с SNP-точечными мутациями *CYP2C19*17*. При анализе исходных переменных, факторов риска, анамнестических данных не было выявлено различия между генотипами. Исходные характеристики в группе женщин и их связь с аллельными вариантами гена *CYP2C19*17* также показаны в таблице 4. При проведении анализа исходных характеристик в этой группе и их связь с аллельными комбинациями, были найдены отличия по ИМТ. Детальный анализ при помощи критерия Манна-Уитни показал, что имеются отличия групп с генотипами CC и CT (p 0,0007).

Таблица 2

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов
и генотипов в гене MDR1 (C3435T)**

Table 2

**Association of initial characteristics of the examined patients
and genotypes in MDR1 gene (C3435T)**

Переменные Me [P25-P75]	CC		CT		TT		p	
	Мужчины (n=18)	Женщины (n=13)	Мужчины (n=32)	Женщины (n=41)	Мужчины (n=25)	Женщины (n=21)	Мужчины	Женщины
Возраст (г)	59,5 [52-63]	62 [49-64]	55 [47,5-62]	63 [57-67]	58 [50-64]	62 [57-67]	0,57	0,52
ИМТ (кг/м ²)	29,5 [26,0-32,0]	31,2 [28,3-34,9]	29,0 [25,0-31,7]	28,0 [25,0-30,7]	26,6 [24,0-30,7]	30,4 [27,2-33,3]	0,27	0,047
Факторы риска, n (%)								
Артериальная гипертензия	15 (83,3)	10 (76,9)	25 (78,1)	37 (90,2)	20 (80,0)	20 (95,24)	0,9	0,23
Достижение ЦУ АД *	4 (26,7)	3 (30,0)	6 (24,0)	19 (51,4)	4 (20,0)	7 (35,0)	0,88	0,032
Курение	13 (72,2)	8 (61,5)	25 (78,1)	16 (39,0)	21 (84,0)	9 (42,9)	0,65	0,36
Анамнестические данные, n (%)								
Предшествующий инфаркт миокарда	2 (11,1)	5 (38,5)	1 (3,1)	5 (12,2)	4 (16,0)	0 (0,0)	0,24	0,0056
Предшествующее ЧКВ	1 (5,6)	1 (7,7)	1 (3,1)	1 (2,4)	1 (4,0)	0 (0,0)	0,92	0,4
Инфаркт-зависимая артерия, n (%)								
ПНА	8 (44,4)	5 (38,5)	14 (43,7)	20 (48,8)	10 (40,0)	6 (28,6)	0,95	0,3
ПКА	9 (50,0)	6 (46,2)	11 (34,4)	14 (34,1)	13 (52,0)	8 (38,1)	0,35	0,74
ОВ	0 (0,0)	1 (7,7)	4 (12,5)	3 (7,3)	0 (0,0)	4 (19,0)	0,059	0,34

Примечание: * – пациенты с ГБ в анамнезе.

Note: * – patients with IH in anamnesis

Таблица 3

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов
и генотипов в гене CYP2C19*2 (G681A)**

Table 3

**Association of initial characteristics of the examined patients and genotypes
in CYP2C19 * 2 gene (G681A)**

Переменные, Me [P25-P75]	GG		GA		AA		p	
	Мужчины (n=60)	Женщины (n=62)	Мужчины (n=14)	Женщины (n=9)	Мужчины (n=1)	Женщины (n=4)	Мужчины	Женщины
Возраст (г)	58,5 [49,0-63,0]	62 [57,0-67,0]	55,5 [47,0-60,0]	64 [62,0-66,0]	64	57 [38,5-65,5]	0,42	0,5
ИМТ (кг/м ²)	29,0 [25,4-31,8]	30,0 [26,1-32,6]	27,8 [23,4-31,0]	28,3 [25,0-30,4]	19,5	24,6 [24,0-28,2]	0,17	0,24
Факторы риска, n (%)								
Артериальная гипертензия	47 (78,3)	55 (88,7)	12 (85,7)	9 (100,0)	1 (100,0)	3 (75,0)	0,73	0,37
Достижение ЦУ АД *	13 (27,7)	20 (36,4)	2 (16,7)	6 (66,7)	0 (0,0)	3 (100,0)	0,68	0,043
Курение	45 (75,0)	27 (43,5)	13 (92,9)	2 (22,2)	1 (100,0)	4 (100,0)	0,3	0,033
Анамнестические данные, n (%)								
Предшествующий инфаркт миокарда	6 (10,0)	6 (9,7)	1 (7,1)	3 (33,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,9	0,12
Предшествующее ЧКВ	3 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,68	0,0027
Инфаркт-зависимая артерия, n (%)								
ПНА	26 (43,3)	26 (41,9)	6 (42,9)	4 (44,4)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,69	0,78
ПКА	25 (41,7)	26 (41,9)	7 (50,0)	2 (22,2)	1 (100,0)	0 (0,0)	0,45	0,15
ОВ	3 (5,0)	5 (8,1)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0,92	0,0001

Примечание: * – пациенты с ГБ в анамнезе.

Note: * – patients with IH in anamnesis

**Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов
и генотипов в гене *CYP2C19*17* (*C4195T*)**

Table 4

**Association of initial characteristics of the examined patients
and genotypes in *CYP2C19 * 17* gene (*C4195T*)**

Переменные, Ме [P25-P75]	СС		СТ		ТТ		p	
	Мужчины (n=34)	Женщины (n=37)	Мужчины (n=31)	Женщины (n=32)	Мужчины (n=10)	Женщины (n=6)	Мужчины	Женщины
Возраст (г)	60 [48,0-63,0]	62 [57,0-68,0]	56 [49,0-64,0]	63 [56,5-67,0]	53,5 [50,0-66,0]	61,5 [51,0-64,0]	0,97	0,59
ИМТ (кг/м ²)	29,0 [25,0-31,0]	26,9 [24,0-30,4]	26,6 [24,2-32,0]	31,1 [28,0-33,7]	29,9 [25,7-33,5]	29,5 [27,7-34,9]	0,66	0,0024
Факторы риска, n (%)								
Артериальная гипертензия	27 (79,4)	34 (91,9)	24 (77,4)	28 (87,5)	9 (90,0)	5 (83,3)	0,68	0,74
Достижение ЦУ АД *	8 (29,6)	18 (52,9)	7 (29,2)	10 (35,7)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,24	0,17
Курение	25 (73,5)	13 (35,1)	27 (87,1)	16 (50,0)	7 (70,0)	4 (66,7)	0,32	0,23
Анамнестические данные, n (%)								
Предшествующий инфаркт миокарда	5 (14,7)	5 (13,5)	1 (3,2)	3 (9,4)	1 (1,0)	2 (33,3)	0,28	0,28
Предшествующее ЧКВ	3 (8,8)	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,15	0,91
Инфаркт-зависимая артерия, n (%)								
ПНА	17 (50,0)	16 (43,2)	10 (32,3)	14 (43,8)	5 (50,0)	1 (16,7)	0,31	0,44
ПКА	14 (41,2)	9 (24,3)	15 (48,4)	15 (46,9)	4 (40,0)	3 (50,0)	0,81	0,11
ОВ	1 (2,9)	5 (13,5)	3 (9,7)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,35	0,27

Примечание: * – пациенты с ГБ в анамнезе.

Note: * – patients with IH in anamnesis.

При исследовании связи аллельных комбинаций гена *C3435T*, *CYP2C19*17* и клинических событий, конечных точек как в группе мужчин (табл. 5), так и в группе женщин (табл. 5) не было найдено различий, что, вероятно, связано с малой выборкой. При исследовании генотипов *CYP2C19*2* в группе мужчин не было обнаружено различий. А в группе женщин были выявлены различия генотипов и первичной ККТ. Детальный анализ каждого полиморфизма с помощью точного критерия Фишера не показал достоверной разницы. При изучении генотипов гена *CYP2C19*17* также оценивались случаи кровотечения. В группе женщин таких случаев не было, а группе мужчин был один случай кровотечения, однако он был не связанный с полиморфизмом *C4195T*.

Полученные нами данные схожи с данными, полученными в г. Москва [7]. Исследователями был проведен анализ полиморфизма гена *MDR1* у пациентов с ИБС, которым имплантировали металлические стенты и стенты с покрытием. Не обнаружено корреляции между полиморфизмом генов *MDR1* и рестенозом коронарных артерий с металлическими и покрытыми стентами. В нашем же исследовании изучалась вторичная конечная точка, включающая такие состояния, как возобновление симптомов стенокардии, ранние постинфарктные стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС, которые могут косвенно говорить о рестенозе. В нашей работе

не было найдено связи полиморфизма *C3435T* и клинических событий, конечных точек как в группе мужчин, так и в группе женщин.

В другом российском исследовании [8] также не отметили влияния гена *MDR1* на частоту тромбозов стента.

В другой работе [9] анализировали ответ клопидогреля в зависимости от наличия полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP2C19*2*. Ответ клопидогреля оценивали АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда до нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг, через 24 ч и через 6 дней после приема по 75 мг. Тенденция к снижению ответу на клопидогрель наблюдалась через 24 ч с вариантами генотипов *CYP2C19*2* по сравнению с диким типом. Ген *ABCB1* не оказал влияния.

В исследовании, проведенном во Франции [10], изучали влияние полиморфизмов в генах *CYP3A5*, *P2RY12*, *ITGB3*, *CYP2C19* (* 2, * 3, * 4 или * 5), *ABCB1* у 2208 пациентов с острым инфарктом миокарда, получавших клопидогрель. Не было обнаружено связи *CYP3A5*, *P2RY12*, или *ITGB3* с риском неблагоприятного исхода. У пациентов с двумя вариантами аллелей ТТ на нуклеотиде 3435 частота сердечно-сосудистых событий в течение 1 года была выше, чем у пациентов с генотипом дикого типа (15,5 % против 10,7 %; коэффициент риска, 1,72). У пациентов с полиморфизмами *CYP2C19 * 2, * 3, * 4, * 5* частота случаев была выше,

Таблица 5
Ассоциация исследуемых генотипов и клинических событий у обследуемых пациентов

Table 5
Association of the studied genotypes and clinical events in the examined patients

Переменные	Аллель	Мужчины, n (%)	p	Женщины, n (%)	p
Отек легких	-3435CC	1 (5,6)	0,45	0 (0,0)	0,54
	-3435CT	0 (0,0)		3 (7,3)	
	-3435TT	0 (0,0)		2 (9,5)	
Отек легких	-681GG	1 (1,7)	0,88	4 (6,5)	0,75
	-681GA	0 (0,0)		1 (11,1)	
	-681AA	0 (0,0)		0 (0,0)	
Отек легких	-4195CC	0 (0,0)	0,49	3 (8,1)	0,74
	-4195CT	1 (3,2)		2 (6,3)	
	-4195TT	0 (0,0)		0 (0,0)	
Кардиогенный шок	-3435CC	1 (5,6)	0,94	3 (23,1)	1,44
	-3435CT	2 (6,3)		2 (4,9)	
	-3435TT	2 (8,0)		2 (9,5)	
Кардиогенный шок	-681GG	4 (6,7)	0,96	5 (8,1)	0,33
	-681GA	1 (7,1)		2 (22,2)	
	-681AA	0 (0,0)		0 (0,0)	
Кардиогенный шок	-4195CC	3 (8,8)	0,6	3 (8,1)	0,6
	-4195CT	1 (3,2)		4 (12,5)	
	-4195TT	1 (10,0)		0 (0,0)	
Остановка кровообращения	-3435CC	1 (5,6)	0,44	1 (7,7)	0,51
	-3435CT	0 (0,0)		2 (4,9)	
	-3435TT	1 (4,0)		0 (0,0)	
Остановка кровообращения	-681GG	1 (1,7)	0,51	3 (4,8)	0,71
	-681GA	1 (7,1)		0 (0,0)	
	-681AA	0 (0,0)		0 (0,0)	
Остановка кровообращения	-4195CC	1 (2,9)	0,23	2 (5,4)	0,75
	-4195CT	0 (0,0)		1 (3,1)	
	-4195TT	1 (10,0)		0 (0,0)	
Первичная конечная точка	-3435CC	1 (5,6)	0,72	0 (0,0)	0,66
	-3435CT	1 (3,1)		1 (2,4)	
	-3435TT	2 (8,0)		0 (0,0)	
Первичная конечная точка	-681GG	3 (5,0)	0,92	0 (0,0)	0,02
	-681GA	1 (7,1)		1 (11,1)	
	-681AA	0 (0,0)		0 (0,0)	
Первичная конечная точка	-4195CC	1 (2,9)	0,64	1 (2,7)	0,59
	-4195CT	2 (6,5)		0 (0,0)	
	-4195TT	1 (10,0)		0 (0,0)	
Вторичная конечная точка	-3435CC	8 (44,4)	0,33	5 (38,5)	0,29
	-3435CT	9 (28,1)		8 (19,5)	
	-3435TT	6 (24,0)		7 (33,3)	
Вторичная конечная точка	-681GG	19 (31,7)	0,78	19 (30,6)	0,22
	-681GA	4 (28,6)		1 (11,1)	
	-681AA	0 (0,0)		0 (0,0)	
Вторичная конечная точка	-4195CC	12 (35,3)	0,71	10 (27,0)	0,28
	-4195CT	8 (25,8)		10 (31,3)	
	-4195TT	3 (30,0)		0 (0,0)	

чем у пациентов без таковых (21,5 % против 13,3 %; соотношение рисков – 1,98). Среди 1535 пациентов, перенесших ЧКВ, частота сердечно-сосудистых событий среди пациентов с двумя полиморфизмами гена *CYP2C19* была в 3,58 раза выше. В нашем же исследовании гены *CYP2C19*2* и *ABCB1* не оказали влияние на частоту сердечно-сосудистых событий и исходов. Возможно, различия в результатах связано с различием в выборке пациентов.

Еще в одном исследовании [11] проводили изучение 21 гена, участвующих в абсорбции, метаболизме и фармакодинамике клопидогреля, влияние этих генов на уровень клопидогреля в плазме крови, его метаболизм и реактивность тромбоцитов у 401 пациента с острым коронарным синдромом. Среди 21 гена носители *CYP2C19*2* были связаны с более низким воздействием его активных (клопи-Н4) и неактивных (CLPM) метаболитов и, таким образом, снижали ингибирование тромбоцитов. Также у носителей *ABCB1* *S3435T* обнаружена более низкая концентрация в плазме активных (клопи-Н4) и неактивных (CLPM) метаболитов клопидогреля и корреляция с последующим снижением ингибирования тромбоцитов. Не было очевидных эффектов других изученных генов на клопидогрель. В нашем исследовании, не смотря на отсутствие связи данных генотипов с дальнейшим течением ИБС, у пациенток с генотипами GA и AA гена *CYP2C19*2* чаще предшествовало ЧКВ.

Еще в одном исследовании [12] оценили 598 пациентов с ОКС без подъема сегмента по влиянию полиморфизмов *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6* и *CYP2C19*17* на реакцию тромбоцитов при приеме на клопидогрель с использованием АДФ- и VASP- индуцированной агрегацией тромбоцитов. *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5* и *CYP2C19*6* были очень редкими вариантами и не влияли на реакцию тромбоцитов. Носители аллеля *CYP2C19*17* показали самые низкие значения VASP – индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о лучшей реакции тромбоцитов на клопидогрель. Интересно, что генотип *CYP2C19*17* не был значительно связан с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов. Однако в данном исследовании не оценивалось влияние генотипов на клинические исходы.

В исследовании с оценкой клинических событий [13], наблюдалось 3 % кровотечений от исследуемой популяции. У пациентов аллельными вариантами CT и TT гена *CYP2C19*17* наблюдалась более низкая величина реактивности тромбоцитов, эти пациенты имели в 2,7 раза повышенный риск возникновения серьезных кровотечений после ЧКВ. В нашем же исследовании у одного пациента наблюдалось кровотечение, не связанное с полиморфизмом *C4195T*. Разница в результатах, возможно, связана с разной численностью наблюдаемых групп.

Выводы

Таким образом, нами были определены частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* у мужчин и женщин с ОКССПСТ в Забайкальском крае. Различий между группами мужчин и женщин не было. У женщин обнаружены отличия в ИМТ между генотипами CC и CT в гене *MDR1* (p=0,014). ИМТ с генотипом CT составил 28,0 [25,0-30,7],

СС – 31,2 [28,3-34,9]. Также найдена ассоциация генотипа СС с перенесенным инфарктом миокарда ($p=0,001$). Пациентки с генотипами GA и AA в гене CYP2C19*2 чаще достигали целевого уровня АД ($p=0,016$). Была обнаружена ассоциация курения у женщин с генотипом AA в гене CYP2C19*2 ($p=0,034$). У пациенток с генотипами GA и AA гена CYP2C19*2 чаще предшествовало ЧКВ ($p = 0,028$). ОВ была инфаркт-зависимой чаще у пациенток с генотипом AA ($p=0,003$). Была обнаружена разница в ИМТ с генотипами СС и СТ в гене CYP2C19*17 ($p 0,0007$) у женщин. ИМТ составил 26,9 [24,0-30,4] с генотипом СС, 31,1 [28,0-33,7] с генотипом СТ. Все исследуемые гены не показали ассоциаций с клиническими событиями как в группе мужчин, так и в группе женщин.

Литература/ References

1. Yukhanyan L, Freynhofer MK, Siller-Matula J, Karsten S, Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy and its clinical implications. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;(105):55–59.
2. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;(80):486–501.
3. Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochimica et Biophysica Acta – Proteins and Proteomics*. 2009;(1794):860–871.
4. Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Journal Thrombosis and Hemostasis*. 2007;(5):2153–2155.
5. Frere C, Cuisset T, Morange PE, Quilici J, Camoin-Jau L, Saut N, Faille D, Lambert M, Juhan-Vague I, Bonnet JL, Alessi MC. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *The American Journal of* 2008;(101):1088–1093.
6. Sibbling D, Koch W, Gebhard D. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;(121):512–518.
7. Голухова ЕЗ, Саркисова МК. Ассоциация полиморфизма гена MDR1, гена цитохрома P450 и развития рестенозов коронарных артерий у больных ИБС после интервенционных методов лечения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания*. 2009;(10):179–184. [Goluhova EZ, Sarkisova MK. Association of polymorphism of MDR1 gene, cytochrome P450 gene and development of coronary artery restenosis in IHD patients with interventional treatment methods. *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2009;(10):179–184 (In Russian)]

8. Рыткин ЭИ, Мирзаев КБ, Смирнов ВВ, Рыжикова КА, Созаева ЖА, Андреев ДА, Сычев ДА. Осложнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом: связь с полиморфизмами генов CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 и активностью изофермента CYP3A4. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2017;(2):26–29. [Rytkin EI, Mirzaev KB, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZHA, Andreev DA, Sychev DA. Complications of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a association to polymorphisms of the CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 genes and CYP3A4 isoenzyme activity. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;(2):26–29. (In Russian)]

9. Shalia KK, Shah VK, Pawar P, Divekar SS, Payanavar S. Polymorphisms of MDR1, CYP2C19 and P2Y12 genes in Indian population: Effects on clopidogrel response. *Indian Heart Journal*. 2013;(60):158–167.

10. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg G, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*. 2009;(360):363–375.

11. Xia-qin W, Chen-lin S, Bang-ning W, Xiao-hui H, Zhang-le H, Jun L. Genetic polymorphisms of CYP2C19*2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome. *Gene*. 2015;(558):200–207.

12. Frere C, Cuisset T, Gaborit B, Alessi MC, Hulit JS. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;(7):1409–1433.

13. Harmsze AM, van Werkum JW, Hackeng CM, Ruven HJT, Kelder JC, Bouman HJ, Breet NJ, ten Berg JM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VHM. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2012;(22):169–175.

Сведения об авторах

Курупанова Анастасия Сергеевна, аспирант, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39 А; тел.: +7(964)4642427; e-mail: nkurupanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1240-2088>

Ларева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39 А; тел.: +7(914)4651244; e-mail: larevanv@mail.ru

Author information

Anastasia S. Kurupanova, postgraduate student, Chita State Medical Academy; Address: 39 A, Gorky Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(964)4642427; e-mail: nkurupanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1240-2088>

Natalia V. Lareva, Dr.Med.Sci., Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39 A, Gorky Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)4651244; e-mail: larevanv@mail.ru

Поступила 12.03.2019 г.

Принята к печати 09.04.2019 г.

Received 12 March 2019

Accepted for publication 09 April 2019