

Распространенность полиморфизмов генов *CYP2C8*, *PTGS-1*, *2*, ассоциированных с чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, среди этнических групп Северного Кавказа

Ш.П. Абдуллаев^{✉1}, Н.П. Денисенко¹, К.Б. Мирзаев¹, Г.Н. Шувев¹, Ж.А. Созаева¹, А.А. Качанова¹, С.Н. Маммаев², Э.А. Касаева², Д.М. Гафуров³, Е.А. Гришина¹, Д.А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия;

³ГБУ Республики Дагестан «Республиканский кардиологический диспансер», Махачкала, Россия

Аннотация

Цель. Изучить распространенность *CYP2C8**3 (*rs10509681*; *rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*; *rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) среди аварцев, даргинцев, лакцев и кумыков.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 400 добровольцев из 4 этнических групп Республики Дагестан: по 100 из аварской, даргинской, лакской и кумыкской этнических групп. Носительство полиморфных маркеров *CYP2C8* и *PTGS-1, 2* определялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Распространенность минорного аллеля *CYP2C8* (*rs10509681*) составила: у аварцев – 5,5%, даргинцев – 10%, лакцев и кумыков – по 6,5%; *CYP2C8* (*rs11572080*): у аварцев – 5,5%, даргинцев – 9,5%, лакцев – 6,5%, кумыков – 8,5%; *PTGS-1* (*rs10306135*): у аварцев – 10,5%, даргинцев – 13,0%, лакцев – 9,5% и кумыков – 7,5%; *PTGS-1* (*rs12353214*): у аварцев – 9,0%, даргинцев – 4,5%, лакцев – 7,5%, кумыков – 8,0%; *PTGS-2* (*rs20417*): у аварцев – 1,0%, даргинцев – 2,5%, лакцев – 3,5%, кумыков – 5,0%. Достоверных различий между группами не выявлено.

Заключение. Изучение полиморфизмов генов *CYP2C8* и *PTGS-1* и *2* является перспективным для прогнозирования эффективности и безопасности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами в связи с высокой распространенностью данных полиморфизмов в этнических группах Северного Кавказа.

Ключевые слова: фармакогенетика, этнические группы, *CYP2C8*, *PTGS-1*, *PTGS-2*, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Абдуллаев Ш.П., Денисенко Н.П., Мирзаев К.Б., Шувев Г.Н., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Маммаев С.Н., Касаева Э.А., Гафуров Д.М., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов *CYP2C8*, *PTGS-1, 2*, ассоциированных с чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, среди этнических групп Северного Кавказа. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1334–1339. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201220

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** – канд. биол. наук, зав. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7 (495) 680-05-99; e-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499

Денисенко Наталья Павловна – канд. мед. наук, зав. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Мирзаев Карин Бадавиевич – канд. мед. наук, зав. лаб. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-9307-4994

Шувев Григорий Николаевич – мл. науч. сотр. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5031-0088

Созаева Жаннет Алимовна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Качанова Анастасия Алексеевна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Маммаев Сулейман Нураттинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0001-8898-8831

Касаева Эльвира Ахмедовна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0003-0234-0597

Гафуров Даниял Мусаевич – врач ГБУ РД РКД. ORCID: 0000-0002-8321-9176

✉ **Sherzod P. Abdullaev.** E-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499

Natalia P. Denisenko. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Karin B. Mirzaev. ORCID: 0000-0002-9307-4994

Gregorii N. Shuev. ORCID: 0000-0002-5031-0088

Zhannet A. Sozaeva. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Anastasia A. Kachanova. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Suleiman N. Mammaev. ORCID: 0000-0001-8898-8831

Elvira A. Kasaeva. ORCID: 0000-0003-0234-0597

Danial M. Gafurov. ORCID: 0000-0002-8321-9176

CYP2C8, PTGS-1, 2 gene polymorphisms prevalence associated with sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs among North Caucasus ethnic groups

Sherzod P. Abdullaev^{✉1}, Natalia P. Denisenko¹, Karin B. Mirzaev¹, Gregorii N. Shuev¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Anastasia A. Kachanova¹, Suleiman N. Mammaev², Elvira A. Kasaeva², Danial M. Gafurov³, Elena A. Grishina¹, Dmitry A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia;

³Republican Cardiological Dispensary, Makhachkala, Russia

Abstract

Aim. Find the prevalence of *CYP2C8**3 (*rs10509681*; *rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*; *rs12353214*) and *PTGS-2* (*rs20417*) alleles and genotypes in four ethnic groups among Laks, Avars, Dargins and Kumyks.

Materials and methods. The study involved 400 volunteers from four ethnic groups living in Republic of Dagestan: 100 participants from each group. Carriage of polymorphic markers was determined by reverse transcription polymerase chain reaction.

Results. Minor allele frequency of the *CYP2C8* (*rs10509681*) was 5.5% in Avars, 10% in Dargins, Laks and Kumyks – 6.5% both; *CYP2C8* (*rs11572080*) was 5.5% in Avars, 9.5% in Dargins, 6.5% in Laks, 8.5% in Kumyks; *PTGS-1* (*rs10306135*) in Avars – 10.5%, in Dargins – 13.0%, in Laks – 9.5% and Kumyks – 7.5%; *PTGS-1* (*rs12353214*) in Avars – 9.0%, in Dargins – 4.5%, in Laks – 7.5%, in Kumyks – 8.0%; *PTGS-2* (*rs20417*) in Avars – 1.0%, in Dargins – 2.5%, in Laks – 3.5%, in Kumyks – 5.0%. There were no significant differences between groups.

Conclusion. The study of *CYP2C8* and *PTGS-1* and 2 gene polymorphisms is promising for predicting the effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy, due to the high prevalence of these polymorphisms in ethnic groups in the North Caucasus.

Keywords: pharmacogenetics, ethnics, *CYP2C8*, *PTGS-1*, *PTGS-2*, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Abdullaev SP, Denisenko NP, Mirzaev KB, Shuev GN, Sozaeva ZhA, Kachanova AA, Mammaev SN, Kasaeva EA, Gafurov DM, Grishina EA, Sychev DA. *CYP2C8, PTGS-1, 2 gene polymorphisms prevalence associated with sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs among North Caucasus ethnic groups. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(11):1334–1339. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201220

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются наиболее часто назначаемым классом лекарственных средств и составляют 5–10% объема ежегодно прописываемых препаратов [1]. Вместе с тем их применение может вызывать развитие широкого спектра неблагоприятных побочных реакций (НПР) [2, 3]. Так, по данным российских и зарубежных исследований, до 1/2 случаев развития желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, потребовавших хирургического вмешательства, связаны с приемом НПВП [4]. Индивидуализация подбора НПВП, управление рисками НПР на фоне их приема являются одними из возможных инструментов повышения эффективности и безопасности терапии НПВП.

Изофермент *CYP2C9* играет ключевую роль в биотрансформации многих НПВП. Показано, что у носителей аллельных вариантов *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*) замедляется метаболизм НПВП, что ведет к увеличению их плазменной концентрации и повышению риска желудочно-кишечных кровотечений [5, 6]. В рекомендациях Консорциума по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) описаны алгоритмы подбора дозы и выбора некоторых НПВП в зависимости от носительства тех или иных генетических полиморфизмов *CYP2C9* [7]. Помимо этого рекомендации содержат указания на роль других фармакогенетических маркеров генов фермента *CYP2C8*, а также генов циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и 2. Вместе с тем данных по генам *CYP2C8*, *PTGS-1* и *PTGS-2* на сегодняшний день недостаточно для включения в рекомендации.

Роль *CYP2C8* в метаболизме НПВП доказана для ибупрофена, диклофенака, пироксикама, напроксена [8, 9]. В работах показана ассоциация между носительством медленного аллельного варианта *CYP2C8**3 и повышением концентрации ибупрофена в плазме крови, что может потребовать назначения более низкой дозы препарата [10–17]. Исследования показали, что носительство аллельных вариантов *CYP2C8**3 и *CYP2C8**4 ассоциировалось с замедлением метаболизма диклофенака [18, 19]. Носительство варианта *CYP2C8**4 связывалось с большей частотой гепатотоксичности диклофенака, в то время как носительство *CYP2C8**3, наоборот, не вызывало повышения риска гепатотоксичности [20].

Помимо полиморфизмов генов *CYP2C8* и *CYP2C9* определенную роль в изменении ответа на терапию НПВП вносят варианты генов *PTGS-1* и *PTGS-2*, кодирующих ЦОГ-1 и 2. Проведены исследования, оценивающие влияние на обезболивающий эффект НПВП, риск НПР для сердечно-сосудистой системы, гепатотоксичности. Вместе с тем результаты этих исследований противоречивы. Так, у китайских пациентов с ишемическим инсультом, получавших ацетилсалициловую кислоту, генотип *CC rs1330344 PTGS-1* повышал риск развития сосудистых осложнений [21]. У пациентов с инсультом, которые были носителями аллеля *C* по *rs20417* гена *PTGS-2*, резистентность к ацетилсалициловой кислоте была более выражена по сравнению с носителями [22]. В других работах показано, что анальгетический эффект НПВП может быть связан с уровнем экспрессии ЦОГ-2: продемонстрировано, что у пациентов с аллельными вариантами *PTGS-2* отмечалось снижение анальгетического эффекта селективных ингибиторов ЦОГ-2 [23].

Информация об авторах / Information about the authors

Гришина Елена Анатольевна – д-р биол. наук, доц., дир. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Elena A. Grishina. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

С другой стороны, встречаемость аллельных вариантов изучаемых генов между популяциями может сильно отличаться, в связи с чем особое значение могут иметь исследования распространённости перспективных полиморфных вариантов в различных группах.

Северный Кавказ представляет собой наиболее этнически неоднородный регион России и является прекрасным примером изучения влияния географического фактора на генетическую структуру населения [24, 25]. Исследования распространённости основных фармакогенетических маркеров показывают значительную генетическую неоднородность коренных этносов Кавказа между собой и в сравнении с русской этнической группой [24–26]. Отдельно стоит выделить Дагестан, где проживает 26 из 50 автохтонных кавказских этнических групп. Народы Дагестана отличаются значительными генетическими различиями между местными популяциями [27, 28].

Цель исследования – изучить распространённость полиморфизмов *CYP2C8*3* (*rs10509681*), *CYP2C8*3* (*rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) среди аварской, даргинской, лакской и кумыкской этнических групп.

Материалы и методы

Исследуемая популяция. В исследовании приняли участие 400 условно здоровых добровольцев из 4 этнических групп: по 100 участников из аварской, даргинской, лакской и кумыкской этнических групп (Республика Дагестан).

Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации участников и их родителей. Как показано в ранее проведенных исследованиях, отмечается высокая корреляция между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности [29]. В исследование не включали потомков разноэтнических браков.

Распространённость аллельных вариантов *CYP2C8*3* (*rs10509681*), *CYP2C8*3* (*rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) среди изучаемых групп сравнивали между собой и с результатами из литературных источников для русской или европейской популяций [28, 30]. При отсутствии информации о частоте полиморфизма у русских использовались данные по европейцам [31].

Генотипирование. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь 4 мл, собранная в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (VACUETTE, Greiner Bio-One, Австрия). Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия).

Носительство полиморфных маркеров выявлялось с помощью наборов реагентов TaqMan® (Applied Biosystems, США) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка. Оценивалось соответствие независимому распределению аллелей по каждому гену по закону Харди–Вайнберга с использованием критерия χ^2 Пирсона ($p < 0,05$). Для оценки различий частот встречаемости между группами использовали точный тест Фишера. С учетом поправки Бонферрони статистически значимым считали $p < 0,01$. Для обработки результатов применялось программное обеспечение GraphPad InStat.

Результаты

Распределение частоты генотипов по изучаемым полиморфизмам среди этнических групп соответствовало равновесному распределению по закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением полиморфизма *PTGS-2* (*rs20417*)

в аварской, лакской и кумыкской этнических группах (табл. 1).

Для полноты анализа мы провели сравнение частот аллелей по всем изучаемым маркерам попарно между собой во всех изучаемых группах и с референтной выборкой русских как наиболее многочисленной в России или референтной европейской группой при отсутствии данных по русским (табл. 2).

В результате генотипирования по аллельному варианту *rs10509681 CYP2C8*3* установлено следующее распределение генотипов: ТТ – 89, ТС – 11 у аварцев, ТТ – 81, ТС – 18, СС – 1 у даргинцев, ТТ – 87, ТС – 13 у лакцев, ТТ – 83, ТС – 17 у кумыков.

Результаты генотипирования по аллелю *rs11572080* гена *CYP2C8*3* показало следующее распределение генотипов: СС – 89, СТ – 11 у аварцев, СС – 81, СТ – 19 у даргинцев, СС – 87, СТ – 13 у лакцев и СС – 83 и СТ – 17 среди кумыков. Гомозиготных носителей по мутантной аллели Т не выявлено.

При генотипировании по аллельным вариантам гена *PTGS-1* частота генотипов по *rs10306135* у аварцев составила: АА – 81, АТ – 17 и ТТ – 2, у даргинцев: АА – 76, АТ – 22 и ТТ – 2, у лакцев: АА – 84, АТ – 13 и ТТ – 3, у кумыков: АА – 85, АТ – 15, гомозигот по Т – 0. По *rs12353214 PTGS-1* распределение генотипов составляло: у аварцев: СС – 84, СТ – 14 и 2 – с генотипом ТТ, у даргинцев: СС – 91, СТ – 9, у лакцев: СС – 85, СТ – 15, у кумыков: СС – 84, СТ – 16 человек, гомозигот по «мутантному» аллелю у трех последних этносов не выявлено.

Распределение аллеля *rs20417 PTGS-2* было примерно одинаковым и выглядело следующим образом: в аварской группе: СС – 99, GG – 1, среди даргинцев: СС – 95, CG – 5, у лакцев: СС – 96, CG – 1 и GG – 3, у кумыков: СС – 94, CG – 2 и GG – 4.

Обсуждение

Несмотря на результаты ранее проведенных исследований, выявивших гетерогенный характер носительства основных маркеров лекарственной чувствительности у народов Дагестана, наше исследование показало, что по полиморфизмам *CYP2C8*3* (*rs10509681*), *CYP2C8*3* (*rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) популяции Дагестана между собой статистически значимо не различаются.

При сравнении по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и *CYP2C8*3* (*rs11572080*) с данными для русской этнической группы из базы данных Йельского центра медицинской информатики [30] достоверных различий не обнаружено. Выбранная группа сравнения русских представляла собой неоднородную группу, включающую 354 человека (Вологда – 94, Архангельская область – 106, Новосибирск – 76 и Сибирский регион – 78) по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и 162 человека (Вологда – 96, Архангельская область – 66) по *CYP2C8*3* (*rs11572080*) [32].

В связи с отсутствием данных по *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*), релевантных для русской этнической группы, в качестве группы сравнения принята выборка европейцев из базы данных gnomAD. Данные по распространённости у этнических групп из Дагестана и в выбранной группе сравнения значимо различались в отношении *PTGS-1* (*rs10306135*): у лакцев и кумыков аллельный вариант встречался достоверно реже. У даргинцев достоверно реже встречался *PTGS-1* (*rs12353214*), *PTGS-2* (*rs20417*) во всех изучаемых этнических группах Дагестана распространён статистически значимо ниже по сравнению с европейской популяцией.

Наши результаты согласуются с данными Т. Karafet и соавт. по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и *PTGS-1*

Таблица 1. Частота генотипов по полиморфизмам среди этнических групп и соответствие распределению Харди–Вайнберга
Table 1. Polymorphisms' genotypes frequency among ethnic groups and consistency with the Hardy–Weinberg distribution

Полиморфизм	Аварцы						Даргинцы						Лакцы						Кумыки						
	Генотип		%		χ^2	<i>p</i>	Генотип		%		χ^2	<i>p</i>	Генотип		%		χ^2	<i>p</i>	Генотип		%		χ^2	<i>p</i>	
	Набл.	Ожид.					Набл.	Ожид.					Набл.	Ожид.					Набл.	Ожид.					
CYP2C8*3 (rs1050968I, T>C)	TT	89	89,3	89,0			81	81,0	81,0			87	87,42	87,0			83	87,42	87,0			83	87,42	87,0	
	TC	11	10,4	11,0	0,336	0,8455	18	18,0	18,0	$7,5 \times 10^{-31}$	1,0000	13	12,16	13,0	0,480	0,7866	17	12,16	13,0	0,480	0,7866	17	12,16	13,0	0,480
	CC	0	0,3	0,0			1	1,0	1,0			0	0,42	0,0			0	0,42	0,0			0	0,42	0,0	
CYP2C8*3 (rs11572080, C>T)	CC	89	89,3	89,0			81	81,90	81,0			87	87,42	87,0			83	83,72	83,0			83	83,72	83,0	
	CT	11	10,4	11,0	0,336	0,8455	19	17,20	19,0	1,098	0,5775	13	12,16	13,0	0,480	0,7866	17	15,56	17,0	0,859	0,6507	17	15,56	17,0	0,859
	TT	0	0,3	0,0			0	0,90	0,0			0	0,42	0			0	0,72	0,0			0	0,72	0,0	
PTGS-1 (rs10306135, A>T)	AA	81	80,1	81,0			76	75,69	76,0			84	81,9	84,0			85	85,56	85,0			85	85,56	85,0	
	AT	17	18,8	17,0	0,919	0,6317	22	22,62	22,0	0,075	0,9631	13	17,2	13,0	5,979	0,0503	15	13,88	15,0	0,654	0,7211	15	13,88	15,0	0,654
	TT	2	1,1	2,0			2	1,69	2,0			3	0,9	3,0			0	0,56	0,0			0	0,56	0,0	
PTGS-1 (rs12353214, C>T)	CC	84	82,81	84,0			91	91,2	91,0			85	85,56	85,0			84	84,64	84,0			84	84,64	84,0	
	CT	14	16,38	14,0	2,111	0,3480	9	8,6	9,0	0,219	0,8963	15	13,88	15,0	0,654	0,7211	16	14,72	16,0	0,756	0,6852	16	14,72	16,0	0,756
	TT	2	0,81	2,00			0	0,2	0,0			0	0,56	0,0			0	0,64	0,0			0	0,64	0,0	
PTGS-2 (rs20417, C>G)	CC	99	98,01	99,0			95	95,06	95,0			96	93,12	96,0			94	90,25	94,0			94	90,25	94,0	
	CG	0	1,98	0,0	100,0	<0,0001	5	4,88	5,0	0,063	0,9690	1	6,76	1,0	74,117	<0,0001	2	9,50	2,0	62,327	<0,0001	2	9,50	2,0	62,327
	GG	1	0,01	0,1			0	0,06	0,0			3	0,12	3,0			4	0,25	4,0			4	0,25	4,0	

Таблица 2. Парное сравнение носительства аллелей исследуемых полиморфизмов в изучаемых популяциях, сравнение с референтными группами (значения *p*)**Table 2.** Pairwise comparison of allele carriage of the studied polymorphisms in studied populations, comparison with reference groups (*p* values)

Полиморфизм	Этнические группы	n/N (аллели)	Частота минорного аллеля, %	Аварцы	Даргинцы	Лакцы	Кумыки
<i>CYP2C8*3</i> (<i>rs10509681</i>)	Аварцы	11/200	5,5	–	0,1336	0,8338	0,8338
	Даргинцы	20/200	10,0	–	–	0,2754	0,2754
	Лакцы	13/200	6,5	–	–	–	1,0000
	Кумыки	13/200	6,5	–	–	–	–
	Русские*	48/708	6,78	0,6267	0,1298	1,0000	1,0000
<i>CYP2C8*3</i> (<i>rs11572080</i>)	Аварцы	11/200	5,5	–	0,1831	0,8338	0,3273
	Даргинцы	19/200	9,5	–	–	0,3570	0,8616
	Лакцы	13/200	6,5	–	–	–	0,5697
	Кумыки	17/200	8,5	–	–	–	–
	Русские*	16/324	5,19	0,8397	0,0483	0,4399	0,1375
<i>PTGS-1</i> (<i>rs10306135</i>)	Аварцы	21/200	10,5	–	0,5349	0,8679	0,3826
	Даргинцы	26/200	13,0	–	–	0,3425	0,0983
	Лакцы	19/200	9,5	–	–	–	0,5913
	Кумыки	15/200	7,5	–	–	–	–
<i>PTGS-1</i> (<i>rs12353214</i>)	Европейцы**	2689/15392	17,47	0,0128	0,1182	0,0042	0,0003
	Аварцы	18/200	9,0	–	0,1094	0,7168	0,8580
	Даргинцы	9/200	4,5	–	–	0,2924	0,2146
	Лакцы	15/200	7,5	–	–	–	1,0000
	Кумыки	16/200	8,0	–	–	–	–
<i>PTGS-2</i> (<i>rs20417</i>)	Европейцы**	1829/15428	11,86	0,2574	0,0020	0,0740	0,1168
	Аварцы	2/200	1,0	–	0,4490	0,1747	0,0358
	Даргинцы	5/200	2,5	–	–	0,7710	0,2924
	Лакцы	7/200	3,5	–	–	–	0,6214
	Кумыки	10/200	5,0	–	–	–	–
	Европейцы**	2239/15386	14,55	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0002

*Объединенная выборка русских [32], **объединенная выборка европейцев [31]; цветом выделены достоверные различия $p < 0,01$.

(*rs12353214*) [32]. Так, в этой работе исследовались 626 и 628 (по *rs10509681* и *rs12353214* соответственно) представителей нескольких народностей Дагестана. Распространенность минорных аллельных вариантов среди данных смешанных народностей Дагестана составила: для *CYP2C8*3* (*rs10509681*) – 5,3%, *PTGS-1* (*rs12353214*) – 7,3%, что соответствует полученным нами результатам по частотам среди аварцев, лакцев и кумыков. У даргинцев показатели распространенности данных полиморфизмов незначительно отличаются в большую сторону по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и в меньшую сторону – по *PTGS-1* (*rs12353214*). Частота встречаемости аллельных вариантов *CYP2C8*3* среди изученных групп находится в диапазоне от 5 до 10%, что является достаточно высоким значением.

С другой стороны, гены *PTGS-1* и *PTGS-2* рассматриваются как потенциальные маркеры, ассоциированные с изменением эффективности терапии НПВП, но результаты исследований противоречивы. Относительно распределения полиморфизмов данных генов в изученных этнических группах Дагестана частоты варьируют.

Перечисленные аспекты не позволяют на данном этапе однозначно предсказать ответ на терапию НПВП в зависи-

мости от носительства тех или иных аллельных вариантов генов *CYP2C8* и *PTGS-1* и требуют дальнейшего изучения и клинической валидации.

Заключение

Изучение полиморфизмов генов *CYP2C8* и *PTGS-1* и 2 представляется перспективным для прогнозирования эффективности и безопасности терапии НПВП в связи с высокой распространенностью данных полиморфизмов в этнических группах Северного Кавказа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ №НШ-2698.2020.7.

Funding. The research was carried out with the financial support of the Grant of the President of the Russian Federation for Scientific Schools №NSH-2698.2020.7.

Список сокращений

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПР – неблагоприятные побочные реакции

ЦОГ – циклооксигеназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs*. 2004;64(23):2619-27. DOI:10.2165/00003495-200464230-00001
- Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/> Accessed: 04.05.2021.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143-50. DOI:10.14336/AD.2017.0306
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Agúndez JA, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(6):607-20. DOI:10.1517/17425250902970998
- Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010;278(2):165-88. DOI:10.1016/j.tox.2009.08.013
- Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191-200. DOI:10.1002/cpt.1830
- Tracy TS, Marra C, Wrighton SA, et al. Involvement of multiple cytochrome P450 isoforms in naproxen O-demethylation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(4):293-8. DOI:10.1007/s002280050293
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(4):268-93. DOI:10.2165/00003088-199732040-00002
- Zajic SC, Jarvis JP, Zhang P, et al. Individuals with CYP2C8 and CYP2C9 reduced metabolism haplotypes self-adjusted ibuprofen dose in the Coriell Personalized Medicine Collaborative. *Pharmacogenet Genomics*. 2019;29(3):49-57. DOI:10.1097/FPC.0000000000000364
- Karżniewicz-Łada M, Luczak M, Główska F. Pharmacokinetic studies of enantiomers of ibuprofen and its chiral metabolites in humans with different variants of genes coding CYP2C8 and CYP2C9 isoenzymes. *Xenobiotica*. 2009;39(6):476-85. DOI:10.1080/00498250902862705
- López-Rodríguez R, Novalbos J, Gallego-Sandín S, et al. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 2008;58(1):77-84. DOI:10.1016/j.phrs.2008.07.004
- García-Martín E, Martínez C, Tabarés B, et al. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):119-27. DOI:10.1016/j.clpt.2004.04.006
- Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, et al. Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(1):62-75. DOI:10.1067/mcp.2002.125726
- Martínez C, García-Martín E, Blanco G, et al. The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(1):62-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.2004.02183.x
- Dorado P, Cavaco I, Cáceres MC, et al. A. Relationship between CYP2C8 genotypes and diclofenac 5-hydroxylation in healthy Spanish volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(10):967-70. DOI:10.1007/s00228-008-0508-4
- Lazarska KE, Dekker SJ, Vermeulen NPE, Commandeur JNM. Effect of UGT2B7*2 and CYP2C8*4 polymorphisms on diclofenac metabolism. *Toxicol Lett*. 2018;284:70-8. DOI:10.1016/j.toxlet.2017.11.038
- Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC2 genotypes. *Gastroenterology*. 2007;132(1):272-81. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.023
- Cao L, Zhang Z, Sun W, et al. Impacts of COX-1 gene polymorphisms on vascular outcomes in patients with ischemic stroke and treated with aspirin. *Gene*. 2014;546(2):172-6. DOI:10.1016/j.gene.2014.06.023
- Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(1):95-9. DOI:10.1007/s11239-012-0777-8
- Lee YS, Kim H, Wu TX, et al. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):407-18. DOI:10.1016/j.clpt.2006.01.013
- Caciagli L, Bulayeva K, Bulayev O, et al. The key role of patrilineal inheritance in shaping the genetic variation of Dagestan highlanders. *J Hum Genet*. 2009;54(12):689-94. DOI:10.1038/jhg.2009.94
- Yunusbayev B, Metspalu M, Järve M, et al. The Caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations. *Mol Biol Evol*. 2012;29(1):359-65. DOI:10.1093/molbev/msr221
- Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics*. 2019;20(11):847-65. DOI:10.2217/pgs-2019-0013
- Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатъев И.В., и др. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов. *Биомедицина*. 2010;1(2):33-7 [Romodanovskij DP, Hapaev BA, Ignatjev IV, et al. Frequencies of "slow" allelic variants of genes encoding cytochrome P450 isoenzymes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 in Karachais and Circassians. *Biomedicine*. 2010;1(2):33-7 (in Russian)].
- Батурич 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 [Baturin VA, Carukyan AA, Kolodijchuk EV. Study of CYP2C9 gene polymorphism in ethnic groups of Stavropol Krai. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2014;9(1):45-8 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2014.09013
- Sychev DA, Abdullaev SP, Mirzaev KB, et al. Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis. *Mol Biol Rep*. 2019;46(3):2761-69. DOI:10.1007/s11033-019-04722-w
- Mirzaev KB, Sychev DA, Ryzhikova KA, et al. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(12):747-53. DOI:10.1089/gtmb.2017.0036
- Tang H, Quertermous T, Rodriguez B, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet*. 2005;76(2):268-75. DOI:10.1086/427888
- The ALLEle FREquency Database. Available at: <https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>. Accessed: 10.05.2021.
- GnomAD Exome. Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org/> Accessed: 10.05.2021.
- Karafet TM, Bulayeva KB, Bulayev OA, et al. Extensive genome-wide autozygosity in the population isolates of Dagestan. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(10):1405-12. DOI:10.1038/ejhg.2014.299

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2021

