

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* В ПОПУЛЯЦИИ БУРЯТ

© 2020 г. А. Ю. Самбялова^{1, *}, Т. А. Баирова¹, Е. В. Беляева¹, О. А. Ершова¹,
Д. С. Саргаева², С. И. Колесников^{1, 3}

¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, 664003 Россия

²Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, 670031 Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

*e-mail: sambialova95@mail.ru

Поступила в редакцию 13.01.2020 г.

После доработки 18.02.2020 г.

Принята к публикации 05.03.2020 г.

Охарактеризована распространенность генотипов и аллелей по полиморфным локусам rs1799853 (*430C>T*) и rs1057910 (*A1075C*) гена *CYP2C9*, rs2108622 (*1347C>T*) гена *CYP4F2*, rs9923231 (*1639G>A*) гена *VKORC1* в популяции бурят. Выборка включала 197 человек, из них мужчин – 37.1% ($n = 73$), женщин – 62.9% ($n = 124$). Средний возраст обследованных – 57.51 ± 10.88 лет. Для идентификации генотипов по изученным полиморфным локусам использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Частота минорных аллелей *2, *3 гена *CYP2C9* составила 2.03 и 3.05% соответственно. Аллель *T* гена *CYP4F2* наблюдался с частотой 31.22%, частота обнаружения аллеля *A* гена *VKORC1* составила 85.28%. Полученные данные по частоте аллелей изученных генов имеют значение для оптимизации фармакотерапии варфарина в популяции бурят.

Ключевые слова: полиморфизм, популяция, буряты, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1*.

DOI: 10.31857/S0016675820120127

Генетический полиморфизм выполняет важнейшую биологическую роль, определяя разнообразие популяций человека, формируя предрасположенность к различным патологическим состояниям и чувствительность к лекарственным средствам [1, 2]. Нежелательные лекарственные реакции являются одной из основных причин, приводящих к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смертности населения в мире [3]. В настоящее время разработаны фармакогенетические тесты, позволяющие персонализировать выбор и дозирование некоторых ЛС, прогнозировать эффективность и безопасность их применения [4]. Так, в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило включение в аннотацию к более чем 150 лекарственным средствам информации о необходимости проведения генетического исследования перед их применением, в том числе к варфарину [5].

Варфарин является “золотым стандартом” антикоагулянтной терапии, подавляет синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени [6]. Самой главной проблемой в терапии варфарином является узкое “терапевтическое

окно”, превышение которого чревато кровотечениями, а не достижение – повышает риск повторных тромбозов (инфарктов, инсультов). Изменчивость метаболизма варфарина определяется рядом факторов, в том числе питанием, приемом других лекарственных препаратов, а также носительством полиморфных локусов генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *CYP4F2* (rs2108622), *VKORC1* (rs9923231). Распространенность последних широко варьирует в разных расах и этнических группах [7, 8]. На частоту аллелей влияют такие эволюционные процессы как дрейф генов, естественный отбор, миграция, расширение границ обитания популяции.

Российская Федерация является одной из самых многонациональных стран в мире, где проживают 194 этнические группы, что определяет актуальность изучения популяционно-генетической структуры населения страны [Всероссийская перепись населения (2010)]. Однако исследования, направленные на изучение частоты распространенных с метаболизмом варфарина, в популяции бурят – единичны и фрагментарны [9, 10]. Буряты относятся к центрально-азиатскому антропологическому типу североазиатской малой расы внутри

большой монголоидной расы. Бурятский язык относится к северной подгруппе монгольской группы алтайской языковой семьи.

Принимая во внимание все вышесказанное, целью настоящего исследования стало: установить частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *CYP2C9* (rs1799853, 430C>T и rs1057910, A1075C), *CYP4F2* (rs2108622, 1347C>T), *VKORC1* (rs9923231, 1639G>A) в популяции бурят и сравнить полученные результаты с другими популяциями мира, используя данные литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 197 добровольцев бурятской национальности, не являющихся родственниками и проживающих на территории Республики Бурятия. Средний возраст обследованных составил 57.51 ± 10.88 лет, гендерный состав группы: 37.1% – мужчин, 62.9% – женщин. Этническая принадлежность добровольцев определялась путем самоидентификации и включала оценку генеалогии участника исследования по обеим родительским линиям до третьего поколения. В исследование не включали близких родственников и потомков разноэтнических браков. Набор материала проводился в период 2015–2017 гг. на базе Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (г. Улан-Удэ). Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека”. Все добровольцы информированы о научной направленности исследования и дали письменное согласие для участия в нем.

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлась ДНК, экстракцию которой проводили из цельной венозной крови. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6%-ный раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). Для выделения ДНК использовали наборы реагентов “ДНК-сорб-В” (ООО “НекстБио”, Россия). Типирование полиморфных вариантов генов *CYP2C9* rs1799853, *CYP2C9* rs1057910, *CYP4F2* rs2108622, *VKORC1* rs9923231 осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме “реального времени” на амплификаторе “ДТ-Прайм” (ООО “НПО ДНК-Технология”, Россия). В работе использовали коммерческие наборы реагентов “ФармакоГенетика Варфарин” (ООО “НПО ДНК-Технология”).

Статистический анализ проводили с помощью пакета комплексной обработки данных Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для оценки соответствия распределения генотипов ожидаемым значениям

использовали равновесие Харди–Вайнберга (онлайн-калькулятор OEGE Hardy–Weinberg Equilibrium). Для сравнения частот аллелей между анализируемыми группами использовали Z -критерий. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$. Кластеризация популяций проводилась по методу Уорда (Ward) с использованием меры расстояния Эвклида.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам rs1799853 (430C>T) и rs1057910 (A1075C) гена *CYP2C9*, rs2108622 (1347C>T) гена *CYP4F2*, rs9923231 (1639G>A) гена *VKORC1* в популяции бурят представлено в табл. 1.

Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфным вариантам соответствовало закону распределения Харди–Вайнберга.

Частоты гомо- и гетерозиготного генотипа по аллелю *CYP2C9**1 составили 95.94 и 4.06% соответственно, а по аллелю *CYP2C9**3 – 93.90 и 6.10% соответственно. Нами не выявлены носители генотипов *2*2, *3*3 *CYP2C9*. В исследованной выборке частота минорных аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 составила 2.03 и 3.05% соответственно.

По полиморфным локусам генов (1347C>T) *CYP4F2* и (1639G>A) *VKORC1* выявлены носители всех трех возможных генотипов. Частоты носителей гомозиготного по минорному T -аллелю и гетерозиготного генотипов составили соответственно 12.18 и 38.07%. Частота T -аллеля *CYP4F2* составила 31.22%. Частота генотипов GG , GA , AA rs9923231 (1639G>A) гена *VKORC1* составила 3.05, 23.35, 73.60% соответственно. Распространенность аллеля A гена *VKORC1* – 85.28%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *CYP2C9* расположен в кластере генов цитохрома P450 на хромосоме 10q23.33 и кодирует фермент, состоящий из 490 аминокислот, участвующий в метаболизме 15–20% лекарственных препаратов, включая варфарин. К настоящему времени идентифицировано более 60 аллелей *CYP2C9* в различных полиморфных вариантах, которые изменяют функциональную активность фермента, и наиболее изученными из них являются *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3. Нуклеотидная замена цитозина на тимин в 430-м положении приводит к появлению полиморфизма *CYP2C9**2. Другая нуклеотидная замена аденина на цитозин в 1075-м положении приводит к появлению полиморфизма *CYP2C9**3. У пациентов – носителей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 для предотвращения геморрагических осложнений поддерживающие дозы варфарина должны быть ниже, особенно у пациентов с *CYP2C9**3 [11].

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* в популяции бурят

Ген (полиморфизм)	Частота генотипа, <i>n</i> (%)			χ^2	Частота минорного аллеля, %
	*1*1	*1*2	*2*2		
<i>CYP2C9</i> rs1799853 (430C>T)	189 (95.94)	8 (4.06)	—	0.085	*2 2.03
<i>CYP2C9</i> rs1057910 (A1075C)	*1*1	*1*3	*3*3	0.19	*3
	185 (93.90)	12 (6.10)	—		3.05
<i>CYP4F2</i> rs2108622 (1347C>T)	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	2.537	<i>T</i>
	98 (49.75)	75 (38.07)	24 (12.18)		31.22
<i>VKORC1</i> rs9923231 (1639G>A)	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	0.965	<i>A</i>
	6 (3.05)	46 (23.35)	145 (73.60)		85.28

Примечание. *n* – численность носителей генотипа; χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди–Вайнберга.

Наши данные о низкой частоте минорных аллелей *2, *3 гена *CYP2C9* согласуются с результатами других исследований, проведенных в популяции бурят. В ранее проведенном исследовании сотрудниками Томского НИИ медицинской генетики показано, что частота аллелей *2, *3 среди бурят составила 2.3 и 1.7% соответственно, что сопоставимо с собственными данными [9]. Сравнение распределения частот аллелей изученных генов в популяции бурят с другими популяциями показало, прежде всего, значительные межпопуляционные различия (табл. 2). Распространенность аллеля *CYP2C9**2 широко варьирует в популяциях мира – от 1% в Восточной Азии до 12.4% в Европе [12]. Мы установили, что частота *CYP2C9**2 в популяции бурят значительно меньше, чем в европеоидных популяциях: русских (Москва, Воронеж, Ставрополь), иранцев, турок, а также в выборке ненцев. Ненцы – коренной народ севера, относящийся в антропологическом плане к уральской расе, занимающей промежуточное положение между монголоидной и европеоидной расами [13].

Вместе с тем нами не показано статистически значимых различий с популяцией русских, проживающих в Восточной Сибири, среди которых распространенность *CYP2C9**2 составила 6.1%, что ниже, чем в выборке русских, проживающих в Москве. Частота встречаемости аллеля *CYP2C9**2 в изученной популяции значительно выше, чем в популяциях Восточной Азии: китайцев, японцев и корейцев.

Рисковой аллель *CYP2C9**3 встречается с частотой от 3.4% в популяциях Восточной Азии и до 10.9% в популяциях Южной Азии [12]. Установлено, что частота *CYP2C9**3 в популяции бурят

значимо меньше, чем в европеоидных популяциях: русских (Москва и Восточная Сибирь) и турок. Также частота *CYP2C9**3 в популяции бурят значительно меньше, чем в популяции селькупов, которые в антропологическом плане относятся к уральской расе, занимающей, как было отмечено выше, промежуточное положение между монголоидной и европеоидной расами [42].

Ген *CYP4F2* расположен в кластере генов цитохрома P450 на хромосоме 19p13.12, белок состоит из 520 аминокислот. Нуклеотидная замена цитозина на тимин в 1347-м положении изменяет окислительную активность витамина K1, в результате чего носители аллеля *T* имеют более высокие уровни этого витамина и нуждаются в более высоких дозах варфарина [43, 44]. Так, по данным сотрудников клиники Маршфилд (Marshfield Clinic, США) суточная доза варфарина у носителей минорного *T*-диаллеля на 1 мг выше, чем у носителей гомозиготного генотипа по дикому *C*-аллелю [45].

Носители *T*-аллеля полиморфизма 1347C>T гена *CYP4F2* широко варьируют в популяциях мира: от 8.2% в популяциях Африки и до 41.3% в популяциях Южной Азии [12]. По данным представленного исследования в популяции бурят частота *T*-аллеля значительно ниже, чем в популяциях индусов (Индия) и корейцев (Южная Корея), но значительно выше, чем в популяциях малайзийцев, индонезийцев и турок.

“Мишенью” для варфарина является белок субъединица 1 витамин K – эпоксид-редуктазного комплекса (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1) – основной фермент цикла витамина K, который катализирует переход неактивной фор-

Таблица 2. Частоты минорных аллелей генов *CYP2C9*, *CYP4F2* и *VKORC1* в популяциях народов России и Евразии
Ген/полиморфизм

Популяция (страна)	<i>CYP2C9/430C>T</i>				<i>CYP2C9/A1075C</i>				<i>CYP4F2/1347C>T</i>				<i>VKORC1/1639G>A</i>			
	N	*2 %	p	ссылка	N	*3 %	p	ссылка	N	T %	p	ссылка	N	A %	p	ссылка
Буряты (РФ)	197	2.03	–	Свои данные	197	3.05	–	Свои данные	197	31.2	–	Свои данные	197	85.3	–	Свои данные
Якуты (РФ)	89	5.05	0.30	[14]	89	6.74	0.26	[14]					89	83.1	0.76	[14]
Башкиры (РФ)	57	6	0.26	[15]	65	6.2	0.44	[15]								
Татары (РФ)	107	5.1	0.26	[15]	129	5.4	0.44	[15]								
Селькупы (РФ)	330	4.85	0.16	[16]	330	8.18	0.03	[16]					330	71.8	0.00	[16]
Нганасаны (РФ)	186	3.49	0.57	[16]	186	4.3	0.7	[16]								
Ненцы (РФ)	303	6.77	0.03	[16]	303	0.99	0.18	[16]					258	61	0.00	[17]
Нанайцы (РФ)	70	0	0.53	[18]	70	5.7	0.52	[18]								
Русские, Иркутск (РФ)	147	6.1	0.09	[19]	147	9.5	0.02	[19]	147	26.1	0.36	[19]				
Русские, Москва (РФ)	63	13.5	0.00	[20]	63	14.29	0.00	[20]	63	20.6	0.14	[20]	63	38.1	0.00	[20]
Русские, Воронеж (РФ)	290	10.5	0.00	[21]	290	6.7	0.12	[21]								
Русские, Ставрополь (РФ)	25	12	0.04	[22]	25	6	0.86	[22]								
Китайцы (Китай)	4254	0.14	0.00	[23]	220	4.5	0.6	[24]	222	27	0.40	[25]	220	91.8	0.052	[24]
Японцы (Япония)	341	0	0.03	[26]	341	2.1	0.69	[26]	125	27.2	0.52	[27]	341	91.8	0.03	[26]
Корейцы (Южная Корея)	574	0	0.00	[28]	250	4	0.78	[29]	250	41.6	0.03	[29]	250	91.8	0.04	[29]
Тайванцы (Тайвань)	108	0	0.34	[30]	108	2	0.86	[30]	235	23.8	0.11	[31]	108	89	0.46	[30]
Тайцы (Тайланд)	250	0	0.08	[32]	250	2.4	0.9	[32]	250	22.6	0.053	[32]	250	83.2	0.64	[32]
Малайзийцы (Малайзия)	91	0.5	0.64	[33]	91	3.84	0.99	[33]	88	14	0.00	[34]	91	79.1	0.25	[33]
Индонезийцы (Индонезия)	103	0	0.36	[35]	122	3.69	0.99	[36]	122	18.9	0.02	[36]	122	77	0.08	[36]
Индусы (Индия)	257	3.8	0.42	[37]	257	7.3	0.08	[37]	445	41.8	0.01	[38]	257	10.6	0.00	[37]
Иранцы (Иран)	100	27	0.00	[39]	100	9	0.052	[39]	226	32.7	0.82	[40]	81	56	0.00	[39]
Турки (Турция)	127	10.8	0.00	[41]	127	12.75	0.00	[41]	127	2	0.00	[41]	127	44	0.00	[41]

Примечание. N – численность популяции; p – значимость отличий частоты минорного аллеля при сравнении с популяцией бурят.

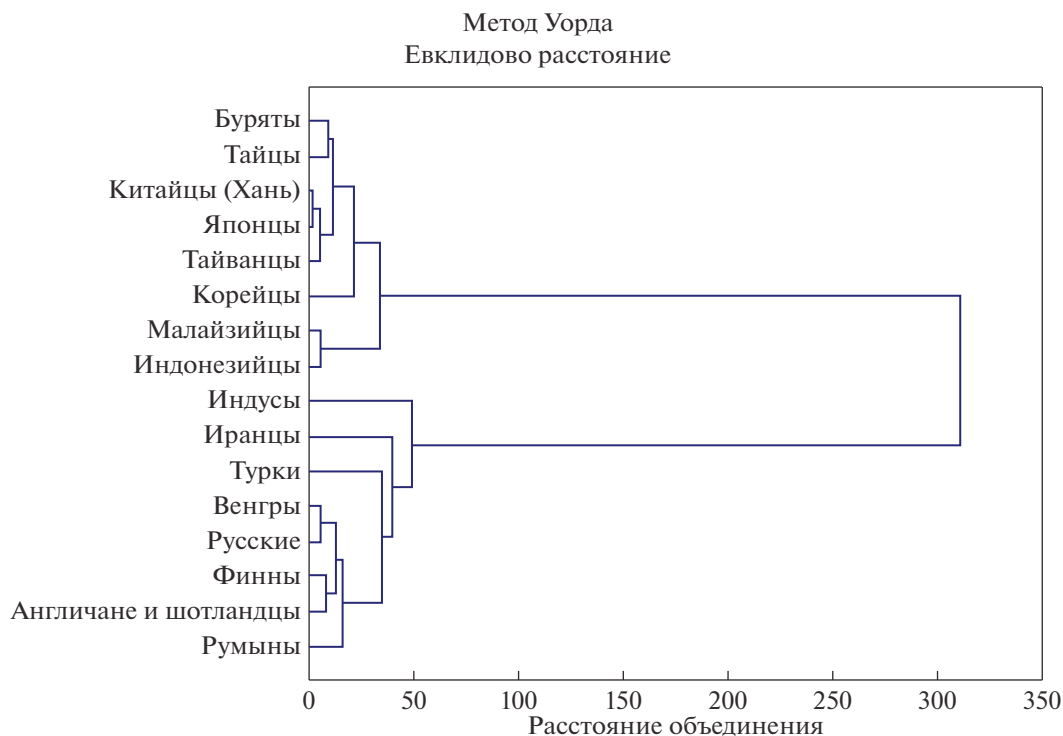


Рис. 1. Результаты кластерного анализа, полученные при расчете генетических расстояний между анализируемой выборкой бурят и другими популяциями мира. Для построения дендрограммы использованы данные по частоте аллелей генов *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* в некоторых мировых популяциях, с использованием данных литературы: для популяции тайцев [32], китайцев [23–25], японцев [26, 27], тайванцев [30, 31], корейцев [28, 29], малайзийцев [33, 34], индонезийцев [35, 36], индусов [37, 38], иранцев [39, 40], турков [41], венгров [50–52], русских (Москва) [20], финнов [12], англичан и шотландцев [12], румын [50–52].

мы (витамин К 2,3-эпоксид) в активную (витамин К гидрохинолон). В свою очередь активная форма фермента участвует в выработке витамин К-зависимых факторов свертывания крови (фактор II, VII, IX и X). Ген *VKORC1* является одним из наиболее важных генетических детерминантов для дозирования варфарина [46–48]. Ген *VKORC1* картирован на хромосоме 16p11.2. Нуклеотидная замена гуанина на аденин в 1639-м положении определяет синтез фермента со сниженной функциональной активностью. Существуют данные, что указанный полиморфизм вносит 20–35% в межиндивидуальную вариабельность чувствительности к варфарину [30, 49].

Изученный полиморфизм гена *VKORC1* в популяциях мира встречается с разной частотой — от 5.4% в популяциях Африки и до 88.5% в популяциях Восточной Азии [12]. В популяции бурят частота рискованного аллеля *A* гена *VKORC1* высокая и составляет 85.3%. При сравнении полученных результатов с данными других азиатских популяций следует отметить статистически значимые различия частоты *A*-аллеля гена *VKORC1* с выборками из Японии, Кореи за счет большей частоты встречаемости *A*-аллеля в данных популяциях. При этом отсутствуют статистически значимые различия с

коренными жителями Тайваня, Тайланда, Индонезии и Малайзии. Распространенность *A*-аллеля ниже среди русских, представителей уральской расы (селькупов и ненцев), а также среди жителей Индии, Ирана и Турции.

Таким образом, анализ частотных характеристик некоторых полиморфных вариантов генов — метаболитов варфарина в популяции бурят и их сравнение с другими популяциями, населяющими Евразийский континент, указывает на вариативность различий частот минорных аллелей генов *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1*. Вместе с тем анализ степени генетического родства изучаемой популяции с другими популяциями, представляющими как монголоидов, так и другие расово-этнические группы, указывает на различия по изученным генам, ассоциированным с метаболизмом варфарина. Тем не менее результаты кластерного анализа демонстрируют наличие единого кластера азиат, объединяющего бурят с популяциями Восточной и Юго-Восточной Азии (тайской, китайской, японской, тайванской, корейской, малайзийской и индонезийской) (рис. 1). Популяции Европы, Южной и Юго-Западной Азии объединяются в другой кластер: индусы, иранцы, турки,

венгры, русские, финны, англичане и шотландцы, румыны.

В результате проведенного исследования получены частоты генотипов и аллелей генов – метаболитов непрямого антикоагулянта варфарина *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* в популяции бурят, проживающих в Восточной Сибири. Наши результаты по частоте минорных аллелей изученных генов согласуются с данными предыдущих исследований, проведенных в бурятской популяции. В целом буряты по изученным полиморфным вариантам наиболее близки к популяциям Восточной и Юго-Восточной Азии и отличаются от популяций Южной и Юго-Западной Азии. Данные по частоте минорных аллелей в популяции бурят, полученные в настоящем исследовании, могут позволить в дальнейшем оптимизировать фармакотерапию варфарина за счет персонализированного подхода при выборе режима и дозы применения лекарственных средств в изученной популяции.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончарова И.А., Бабушкина Н.П., Минайчева Л.И. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов *Leu33Pro* и *Leu66Arg* гена *ITGB3* у жителей Сибирского региона // Генетика. 2013. Т. 49. № 8. С. 1008–1012. <https://doi.org/10.7868/S0016675813070059>
2. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А., Гребенкина Л.А. Связь полиморфизма (*192*)*Q>R* гена параоксоназы с липидным профилем и компонентами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в популяциях русских и бурят Восточной Сибири // Генетика. 2015. Т. 51. № 2. С. 236–241. <https://doi.org/10.7868/S0016675815020095>
3. Alomar M.J. Factors affecting the development of adverse drug reactions // Saudi Pharmaceutical J. 2014. V. 22. № 2. P. 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003>
4. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Каримов Д.Д. и др. Полиморфизм генов *CYP2D6*, *CYP3A5* и *CYP3A4* в популяциях русских, татар и башкир // Генетика. 2015. Т. 51. № 1. С. 109–119. <https://doi.org/10.7868/S0016675815010087>
5. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.
6. Freedman M.D. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects // The J. Clin. Pharmacol. 1992. V. 32. № 3. P. 196–209. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb03827.x>
7. Altshuler D., Donnelly P., International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome // Nature. 2005. V. 437. № 7063. P. 1299–1320. <https://doi.org/10.1038/nature04226>
8. Sawyer S.L., Mukherjee N., Pakstis A.J. et al. Linkage disequilibrium patterns vary substantially among populations // Eur. J. Hum. Genet. 2005. V. 13. № 5. P. 677–686. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201368>
9. Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V. et al. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes // Pharmacogenomics. 2008. V. 9. № 7. P. 847–868. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.7.847>
10. Сангадеева Д.Ц., Дайноров Д.С., Пушкарев Б.С. и др. Частота генетического полиморфизма *VKORC1* среди русских и бурят в Забайкальском крае // Медицина завтрашнего дня. 2017. С. 299–300.
11. Sanderson S., Emery J., Higgins J. *CYP2C9* gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuG Enet™ systematic review and meta-analysis // Genet. in Medicine. 2005. V. 7. № 2. P. 97–104.
12. NIH. Genome Reference Consortium, The International Genome Sample Resource. Available online: <http://www.1000genomes.org/>.
13. Аверин А.Н., Коренные малочисленные народы: динамика развития // Вестник БГУ. 2015. № 14. С. 70–75.
14. Vasilyev F.F., Danilova D.A., Kaimonov V.S. et al. Frequency distribution of polymorphisms of *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* and *SLCO1B1* genes in the Yakut population // Res. in Pharmaceutical Sci. 2016. V. 11. № 3. P. 259–264.
15. Korytina G., Kochetova O., Akhmadishina L. et al. Polymorphisms of cytochrome p450 genes in three ethnic groups from Russia // Balkan Med. J. 2012. V. 2012. № 3. P. 252–260. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0036>
16. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А. и др. Генетический полиморфизм цитохрома P450 2C9, участвующего в метаболизме лекарственных препаратов, в популяциях коренных жителей Северной Сибири // Сиб. науч. мед. журн. 2011. Т. 31. № 6. С. 39–46.
17. Лавринов П.А., Белова Н.И., Воробьева Н.А. Полиморфизмы гена *VKORC1-1639 G/A* и *1173 C/T* в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа // Уч. записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2014. Т. 21. № 2. С. 33–36.
18. Шувев Г.Н., Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш. и др. Сравнение частоты полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLCO1B1* в этнических группах нанайцев и русских // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 2. С. 12–18.
19. Баирова Т.А., Новикова Е.А., Белялов Ф.И. и др. Распространенность полиморфизмов генов цитохро-

- мов P450 – метаболитов варфарина – в Восточной Сибири // *Acta Biomedica Sci.* 2018. Т. 3. № 5. С. 39–48.
<https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.6>
20. Sychev D.A., Rozhkov A.V., Ananichuk A.V., Kazakov R.E. Evaluation of genotype-guided acenocoumarol dosing algorithms in Russian patients // *Drug Metabolism and Personalized Therapy.* 2017. V. 32. № 2. P. 109–114.
<https://doi.org/10.1515/dmpt-2016-0043>
21. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP1A1*, *NAT2* and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003. V. 59. № 4. P. 303–312.
<https://doi.org/10.1007/s00228-003-0606-2>
22. Батулин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена *CYP2C9* в этнических группах населения Ставропольского края // *Мед. вестник Сев. Кавказа.* 2014. Т. 9. № 1. С. 45–48.
23. Dai D.P., Xu R.A., Hu L.M. et al. *CYP2C9* polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database // *The Pharmacogenomics J.* 2014. V. 14. № 1. P. 85–92.
<https://doi.org/10.1038/tpj.2013.2>
24. Li S., Zou Y., Wang X. et al. Warfarin dosage response related pharmacogenetics in Chinese population // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 1. P. e0116463.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116463>
25. Cen H.J., Zeng W.T., Leng X.Y. et al. *CYP4F2* rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2010. V. 70. № 2. P. 234–240.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03698.x>
26. Yoshizawa M., Hayashi H., Tashiro Y. et al. Effect of *VKORC1*-1639 G>A polymorphism, body weight, age, and serum albumin alterations on warfarin response in Japanese patients // *Thrombosis Res.* 2009. V. 124. № 2. P. 161–166.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.11.011>
27. Sasano M., Ohno M., Fukuda Y. et al. Verification of pharmacogenomics-based algorithms to predict warfarin maintenance dose using registered data of Japanese patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2019. V. 75. № 7. P. 901–911.
<https://doi.org/10.1007/s00228-019-02656-7>
28. Yoon Y.R., Shon J.H., Kim M.K. et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2001. V. 51. № 3. P. 277–280.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.00340.x>
29. Kim K.A., Song W.G., Lee H.M. et al. Multiplex pyrosequencing method to determine *CYP2C9** 3, *VKORC1** 2, and *CYP4F2** 3 polymorphisms simultaneously: its application to a Korean population and comparisons with other ethnic groups // *Mol. Biol. Reports.* 2014. V. 41. № 11. P. 7305–7312.
<https://doi.org/10.1007/s11033-014-3617-4>
30. Wen M.S., Lee M., Chen J.J. et al. Prospective study of warfarin dosage requirements based on *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes // *Clin. Pharmacol. & Therapeutics.* 2008. V. 84. № 1. P. 83–89.
<https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100453>
31. Lee M.M., Chen C.H., Chou C.H. et al. Genetic determinants of warfarin dosing in the Han-Chinese population // *Pharmacogenomics.* 2009. V. 10. № 12. P. 1905–1913.
<https://doi.org/10.2217/pgs.09.106>
32. Wattanachai N., Kaewmoongkun S., Pussadhamma B. et al. The impact of non-genetic and genetic factors on a stable warfarin dose in Thai patients // *Eur. J. Clin. Pharmacology.* 2017. V. 73. № 8. P. 973–980.
<https://doi.org/10.1007/s00228-017-2265-8>
33. Gan G.G., Phipps M.E., Lee M.M. et al. Contribution of *VKORC1* and *CYP2C9* polymorphisms in the interethnic variability of warfarin dose in Malaysian populations // *Annals Hematology.* 2011. V. 90. № 6. P. 635–641.
<https://doi.org/10.1007/s00277-010-1119-6>
34. Singh O., Sandanaraj E., Subramanian K. et al. Influence of *CYP4F2* rs2108622 (V433M) on warfarin dose requirement in Asian patients // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2011. V. 26. № 2. P. 130–136.
<https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RG-080>
35. Rusdiana T., Araki T., Nakamura T. et al. Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP4F2* in an Indonesian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013. V. 69. № 3. P. 395–405.
<https://doi.org/10.1007/s00228-012-1356-9>
36. Suriapranata I.M., Tjong W.Y., Wang T. et al. Genetic factors associated with patient-specific warfarin dose in ethnic Indonesians // *BMC Med. Genet.* 2011. V. 12. № 1. P. 80–88.
<https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-80>
37. Kumar D.K., Shewade D.G., Lorient M.A. et al. Effect of *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2* and *GGCX* genetic variants on warfarin maintenance dose and explicating a new pharmacogenetic algorithm in South Indian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014. V. 70. № 1. P. 47–56.
<https://doi.org/10.1007/s00228-013-1581-x>
38. Kumar D.K., Shewade D.G., Manjunath S. et al. Inter and intra ethnic variation of vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 4F2 genetic polymorphisms and their prevalence in South Indian population // *Ind. J. Hum. Genet.* 2013. V. 19. № 3. P. 301–310.
<https://doi.org/10.4103/0971-6866.120817>
39. Namazi S., Azarpira N., Hendijani F. et al. The impact of genetic polymorphisms and patient characteristics on warfarin dose requirements: a cross-sectional study in Iran // *Clin. Therapeutics.* 2010. V. 32. № 6. P. 1050–1060.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.06.010>
40. Khosropanah S., Faraji S.N., Habibi H. et al. Correlation between rs2108622 locus of *CYP4F2* gene single nucleotide polymorphism and warfarin dosage in Iranian cardiovascular patients // *Iran. J. Pharmaceutical Res.: IJPR.* 2017. V. 16. № 3. P. 1238–1246.
41. Kocael A., Eronat A.P., Tüzüner M.B. et al. Interpretation of the effect of *CYP2C9*, *VKORC1* and *CYP4F2* variants on warfarin dosing adjustment in Turkey // *Mol. Biol. Reports.* 2019. V. 46. № 2. P. 1825–1833.
<https://doi.org/10.1007/s11033-019-04634-9>

42. Спицына Н.Х., Бычкова Л.С., Макаров С.В. и др. Генетическая изменчивость селькупов Северо-Западной Сибири // Вестник МГУ. 2013. Т. 23. № 3. С. 120–126.
43. Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update // Clin. Pharmacol. & Therapeutics. 2017. V. 102. № 3. P. 397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
44. Alvarellos M.L., Sangkuhl K., Daneshjou R. et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for *CYP4F2* // Pharmacogenet. and Genomics. 2015. V. 25. № 1. P. 41–47. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000100>
45. Caldwell M.D., Awad T., Johnson J.A. et al. *CYP4F2* genetic variant alters required warfarin dose // Blood. 2008. V. 111. № 8. P. 4106–4112. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122010>
46. D'Andrea G., D'Ambrosio R.L., Perna P. et al. A polymorphism in the *VKORC1* gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin // Blood. 2005. V. 105. № 2. P. 645–649. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2111>
47. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F. et al. Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose // New Engl. J. Med. 2005. V. 352. № 22. P. 2285–2293. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044503>
48. Yuan H.Y., Chen J.J., Lee M.M. et al. A novel functional *VKORC1* promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. № 13. P. 1745–1751. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi180>
49. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A. et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin // Clin. Pharmacol. & Therapeutics. 2008. V. 84. № 3. P. 326–331. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.10>
50. Sipeky C., Csengei V., Jaromi L. et al. Vitamin K epoxide reductase complex 1 (*VKORC1*) haplotypes in healthy Hungarian and Roma population samples // Pharmacogenomics. 2009. V. 10. № 6. P. 1025–1032. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.46>
51. Sipeky C., Lakner L., Szabo M. et al. Interethnic differences of *CYP2C9* alleles in healthy Hungarian and Roma population samples: relationship to worldwide allelic frequencies // Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2009. V. 43. № 3. P. 239–242. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2009.05.005>
52. Sipeky C., Weber A., Melegh B.I. et al. Interethnic variability of *CYP4F2* (*V433M*) in admixed population of Roma and Hungarians // Environmental Toxicol. Pharmacol. 2015. V. 40. № 1. P. 280–283. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.05.008>

***CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* Gene Polymorphism in Buryat Population**

**A. Yu. Sambyalova^{a,*}, T. A. Bairova^a, E. V. Belyaeva^a,
O. A. Ershova^a, D. S. Sargaeva^b, and S. I. Kolesnikov^{a,c}**

^aScientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, 664003 Russia

^bSemashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, 670031 Russia

^cLomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

*e-mail: sambialova95@mail.ru

The allele and genotype frequency distribution at polymorphic loci rs1799853 (*430C>T*) and rs1057910 (*A1075C*) of the *CYP2C9* gene, rs2108622 (*1347C>T*) of the *CYP4F2* gene, rs9923231 (*1639G>A*) of the *VKORC1* gene in Buryat population was examined. The study involved 197 volunteers living in Republic of Buryatia: 124 woman and 73 men, the average age is 57.51 ± 10.88 years. Genetic typing of DNA samples was performed by polymerase chain reaction (RT-PCR). The frequency of the minor allele *2, *3 of the *CYP2C9* gene was detected in 2.03 and 3.05% cases, respectively. The frequency of the allele *T* of the *CYP4F2* gene was revealed in 31.22%, of the allele *A* of the *VKORC1* gene was detected in 85.28%. The obtained results could be used in the prognosis of pharmacotherapy of warfarin in of population Buryat.

Keywords: Buryat population, polymorphism, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1*.