

Структура распределения генетических детерминант эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в российской популяции: фокус на CYP2C8, PTGS1 и PTGS2

Денисенко Н.П.¹, Абдуллаев Ш.П.¹, Акмалова К.А.¹, Созаева Ж.А.¹, Качанова А.А.¹,
Созаева М.С.-Х.², Болиева Л.З.³, Гришина Е.А.¹, Сычев Д.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик; ³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 360003, Кабардино-Балкарская республика, Нальчик, ул. Ногмова, 91; ³362019, Россия, Республика Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Пушкинская ул., 40

Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может определяться полиморфной природой генов CYP2C8, PTGS1 и PTGS2.

Цель исследования – анализ характера распределения CYP2C8*3 (rs10509681), CYP2C8*3 (rs11572080), PTGS1 (rs10306135), PTGS1 (rs12353214) и PTGS2 (rs20417) среди жителей Северного Кавказа.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 676 добровольцев из русской, балкарской, кабардинской и осетинской этнических групп. Носительство полиморфных маркеров CYP2C8, PTGS1 и PTGS2 определялось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Значимых различий между группами по вариантам rs10509681 и rs11572080 гена CYP2C8 не получено. Во всех группах преобладало носительство комбинации аллелей CYP2C8 и CYP2C9, кодирующих фенотип нормальных метаболизаторов с частотой около 75% и более. Вариант rs10306135 гена PTGS1 выявлен у 5,9% русских, 1,1% балкарцев, 5,3% кабардинцев и 10,6% осетин; вариант rs12353214 – у 19,1; 9,4; 10,8 и 9,2%, полиморфизм rs20417 гена PTGS2 – у 0,4; 5; 2,8 и 3,1% соответственно.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы при разработке более рационального подхода к назначению НПВП, учитывающего генетические особенности местного населения в этнических регионах.

Ключевые слова: фармакогенетика; этнические группы; CYP2C8; PTGS1; PTGS2; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Шерзод Пардабоевич Абдуллаев; sherzodx5@gmail.com

Для ссылки: Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Акмалова К.А. и др. Структура распределения генетических детерминант эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в российской популяции: фокус на CYP2C8, PTGS1 и PTGS2. Современная ревматология. 2022;16(1):60–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-60-67

Structure of the distribution of genetic determinants of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian population: focus on CYP2C8, PTGS1 and PTGS2

Denisenko N.P.¹, Abdullaev Sh.P.¹, Akmalova K.A.¹, Sozaeva Zh.A.¹, Kachanova A.A.¹,
Sozaeva M.S.-Kh.², Bolieva L.Z.³, Grishina E.A.¹, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ²Republican Clinical Hospital, Nalchik;
³North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

¹2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ²91, Nogmova street, Nalchik 360003, Russia;

³40, Pushkinskaya street, Vladikavkaz 362019, Russia

The efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be determined by the polymorphic nature of the CYP2C8, PTGS1 and PTGS2 genes.

Objective: to analyze the nature of the distribution of *CYP2C8*3* (rs10509681), *CYP2C8*3* (rs11572080), *PTGS1* (rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) and *PTGS2* (rs20417) among residents of the North Caucasus.

Patients and methods. The study involved 676 volunteers from Russian, Balkar, Kabardian and Ossetian ethnic groups. Carriage of polymorphic markers *CYP2C8*, *PTGS1* and *PTGS2* was determined using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. There were no significant differences between the groups in the rs10509681 and rs11572080 variants of the *CYP2C8* gene. In all groups, the carriage of a combination of *CYP2C8* and *CYP2C9* alleles, encoding the phenotype of normal metabolizers, prevailed with a frequency of about 75% or more. The rs10306135 variant of the *PTGS1* gene was found in 5.9% of Russians, 1.1% of Balkars, 5.3% of Kabardians, and 10.6% of Ossetians; variant rs12353214 – in 19.1; 9.4; 10.8 and 9.2%, rs20417 polymorphism of the *PTGS2* gene in 0.4; 5; 2.8 and 3.1% respectively.

Conclusion. The data obtained can be used to develop a more rational approach to the prescription of NSAIDs, taking into account the genetic characteristics of the local population in ethnic regions.

Keywords: pharmacogenetics; ethnic groups; *CYP2C8*; *PTGS1*; *PTGS2*; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Sherzod Pardaboevich Abdullaev; sherzodx5@gmail.com

For reference: Denisenko NP, Abdullaev ShP, Akmalova KA, et al. Structure of the distribution of genetic determinants of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian population: focus on *CYP2C8*, *PTGS1* and *PTGS2*. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):60–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-60-67

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – наиболее распространенная группа лекарственных средств, которые используются для обезболивания в различных областях клинической медицины и на долю которых приходится 5–10% всех ежегодно выписываемых препаратов [1]. Однако причины возможной неэффективности НПВП и высокой частоты нежелательных реакций при их применении у определенных групп пациентов пока не изучены.

НПВП метаболизируются под действием ферментов семейства CYP450, в основном CYP2C8 и CYP2C9 [2, 3]. Показано, что некоторые варианты генов *CYP2C8* и *CYP2C9* значительно влияют на профиль активности цитохромов и фармакокинетические параметры НПВП [2]. Гены *CYP2C8* и *CYP2C9* высокополиморфны, к настоящему времени описано 18 полиморфизмов и более 70 аллельных вариантов для каждого гена. Аллельные варианты генов влияют на ферментативную активность CYP450, а их сочетание детерминирует четыре различных метаболических фенотипа: ультрабыстрые, экстенсивные (нормальные), промежуточные и медленные метаболизаторы [2, 3]. Фенотипические проявления сочетания генов *CYP2C8* и *CYP2C9* могут входить в число маркеров вариабельности терапевтического эффекта и безопасности НПВП.

Второй составляющей данной вариабельности могут являться генетические варианты ферментов простагландин-эндопероксид-синтазы 1 и 2 (*PTGS1* и *PTGS2*), определяющие их взаимодействие с НПВП. Полиморфизмы генов *PTGS1* и *PTGS2*, изменяющие их активность, влияют на фармакодинамический эффект НПВП. Рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) включают коррекцию режима и дозы НПВП в зависимости от генетических вариантов *CYP2C9*. В качестве потенциальных маркеров в рекомендациях рассматриваются гены *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2*. Вместе с тем подчеркивается необходимость расширения их доказательной базы [4].

С учетом высокой генетической гетерогенности многонационального населения России [5] выявление характера носительства фармакогенетических маркеров в этнических группах остается важной задачей, особенно в условиях перехода к персонализированной медицине.

Изоферменты CYP2C9 значительно влияют на интенсивность биотрансформации многих НПВП. Показано, что

у носителей вариантов *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910) замедляется метаболизм НПВП, что ведет к увеличению плазменной концентрации препарата и повышению риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [2, 6]. Распространенность *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в некоторых российских этнических группах была изучена нами ранее [7, 8], но распределение вариантов гена *CYP2C8* не охарактеризовано.

Цель исследования – определение частоты аллельных вариантов генов *CYP2C8*3* (c.1196A>G, rs10509681), *CYP2C8*3* (c.416G>A, rs11572080), *PTGS1* (c.-262A>T, rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) и *PTGS2* (c.-765G>C, rs20417) у представителей русской этнической группы как наиболее многочисленной в России и этнических групп, проживающих на территории Северного Кавказа – балкарцев, кабардинцев и осетин.

Пациенты и методы. Изучаемая популяция. В исследовании приняли участие 676 здоровых добровольцев из четырех этнических групп, проживающих на территории России: по 180 балкарцев, кабардинцев и осетин и 136 русских.

Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации участников и их родителей. Ранее Н. Tang и соавт. [9] отметили высокую корреляцию между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности. Поэтому в настоящее исследование не включали потомков смешанных браков.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, получение и хранение биологического материала.

В изучаемых группах оценивали распространенность аллельных вариантов *CYP2C8*3* (c.1196A>G, rs10509681), *CYP2C8*3* (c.416G>A, rs11572080), *PTGS1* (c.-262A>T, rs10306135), *PTGS1* (rs12353214) и *PTGS2* (c.-765G>C, rs20417), проводили попарное сравнение частот изучаемых аллелей. Также выполнен анализ совместного носительства аллельных вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9*.

Генотипирование. ДНК выделяли из венозной крови (4 мл), собранной в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (Vacuette, Greiner Bio-One GmbH, Австрия). Для получения ДНК использовали набор реагентов «ДНК-Экс-

Таблица 1. Частота генотипов по изучаемым полиморфизмам в этнических группах и их соответствие распределению Харди–Вайнберга
Table 1. The frequency of genotypes for the studied polymorphisms in ethnic groups and their correspondence to the Hardy–Weinberg distribution

Полиморфизм	Генотип			Балкарцы			Кабардинцы			Осетины			Русские							
	НЧ	ОЧ	%	НЧ	ОЧ	%	НЧ	ОЧ	%	НЧ	ОЧ	%	НЧ	ОЧ	%	р	χ ²	р		
CYP2C8*3 (rs10509681)	CC	4	2,8	2,2	0	2,0	0,0	2	1,0	1,1	0	0,6	0	0,6	0,0	0,5581	1,166	0,689	0,7087	
	CT	37	39,4	20,6	34,0	21,1	2,498	23	25,0	12,8	18	16,8	13,2	16,8	13,2					
	TT	139	137,8	77,2	144,0	78,9	0,2867	155	154,0	86,1	0	0,0	118	118,6	86,8					
CYP2C8*3 (rs11572080)	CC	139	141,3	77,2	144,0	78,9	0,0	155	155,8	86,1	0	0,0	117	117,67	86,0	0,2181	2,498	0,764	0,6825	
	CT	41	36,3	22,8	34,0	21,1	2,498	25	23,3	13,9	0	0,0	19	17,67	14,0					
	TT	0	2,4	0,0	2,0	0,0	0,2867	0	0,9	0	0	0,0	0	0,66	0,0					
PTGS1 (rs10306135)	AA	177	176,02	98,3	162	161,5	90,0	148	144,0	82,3	0	0,0	126	120,47	92,6	0,0001	48,996	73,442	0,0001	
	AT	2	3,96	1,1	18,0	9,4	0,557	26	34,0	14,4	4	15,06	2,9	4	15,06					2,9
	TT	1	0,02	0,6	0,5	0,6	0,7569	6	2,0	3,3	6	0,47	4,4	6	0,47					4,4
PTGS1 (rs12353214)	CC	148	147,6	82,2	142	143,1	78,9	148	148,5	82,2	0	0,0	90	88,97	66,2	0,9409	0,122	0,326	0,8495	
	CT	30	30,8	16,7	34,8	20,6	0,724	31	30,0	17,2	1	0,9	40	42,06	29,4					
	TT	2	1,6	1,1	2,1	0,6	0,6964	1	1,5	0,6	0	0,0	6	4,97	4,4					
PTGS2 (rs20417)	CC	171	162,4	95,0	175	170,1	97,2	169	169,1	93,9	0	0,0	135	135,0	99,3	0,0001	162,055	0,002	0,9990	
	CG	0	17,1	0,0	9,7	0,0	125,041	11	10,7	6,1	0	0,0	1	1,0	0,7					
	GG	9	0,5	5,0	0,2	2,8	0,0001	0	0,2	0,0	0	0,0	0	0,0	0,0					

Примечание. НЧ – наблюдаемая частота; ОЧ – ожидаемая частота.

тран-1» («Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров определяли с помощью наборов реагентов Taq-Man® (Applied Biosystems, США) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка. Проверяли соответствие распределения аллелей закону Харди–Вайнберга (критерий χ²). Для оценки различий частот аллелей между группами использовали точный тест Фишера. С учетом поправки на множественное сравнение Бонферрони различия считали статически значимыми при p<0,01. Обработку результатов проводили с помощью ПО GraphPad. Для анализа сочетаний аллельных вариантов использовали ресурс SNPStats [10].

Результаты. Характер распределения частот генотипов полиморфных маркеров CYP2C8*3 (rs10509681), CYP2C8*3 (rs11572080), PTGS1 (rs10306135), PTGS1 (rs12353214) и PTGS2 (rs20417), определявшихся в этнических группах, в основном соответствовал закону равновесного распределения Харди–Вайнберга (p>0,05). Исключение составляли генотипы PTGS1 (rs10306135), PTGS2 (rs20417) у балкарцев, PTGS2 (rs20417) у кабардинцев и PTGS1 (rs10306135) у русских (табл. 1). Во всех группах было проведено попарное сравнение частот аллелей по всем изучаемым маркерам (см. табл. 1 и 2).

Вариант rs10509681 гена CYP2C8 встречался с частотой 6,6; 12,5; 10,6 и 7,5% у русских, балкарцев, кабардинцев и осетин соответственно. При анализе второго полиморфного маркера rs11572080 гена CYP2C8 получено следующее распределение по группам: 7,0; 11,4; 10,6 и 6,9% соответственно. Значимых различий в распределении обоих вариантов не выявлено.

Наименьшая частота rs10306135 гена PTGS1 выявлена у балкарцев – 1,1%, у русских она составляла 5,9% (p=0,0009), у кабардинцев – 5,3% (p=0,0022) и у осетин – 10,6% (p=0,001), различия были значимыми по сравнению со всеми группами. Сравнение групп русских, кабардинцев и осетин по этому показателю различий не выявило.

Второй изучаемый вариант rs12353214 гена PTGS1 наиболее часто встречался у русских (19,1% случаев) и значительно реже – у кавказских этносов: у 9,4% балкарцев (p=0,0006), 10,8% кабардинцев (p=0,0041) и 9,2% осетин (p=0,0004). Кавказские группы по данному аллелю значимо не различались.

Распространенность rs20417 гена PTGS2 оказалась наиболее низкой у русских – 0,4%, но значимые различия определялись только по сравнению с балкарцами (5,0%; p=0,0005). У кабардинцев частота rs20417 составила 2,8%, у осетин – 3,1%.

Дополнительно был проанализирован характер совместного носительства вариантов генов CYP2C8 и CYP2C9 для кавказских этнических групп. Данные о носительстве аллельных вариантов CYP2C9*2 (с.430C>T, rs1799853) и CYP2C9*3 (с.1075A>C, rs1057910) в рассматриваемых этносах были взяты из ранее опубликованных нами работ [7, 8]. Результаты приведены в табл. 3.

Как показал анализ, во всех группах преобладало носительство комбинации вариантов генов CYP2C8 и CYP2C9, кодирующих фенотип нормальных (экстенсивных) метаболитов с частотой около 75% и более. Остальные чаще всего встречающиеся комбинации аллелей генов CYP2C8 и CYP2C9 кодировали фенотип промежуточных метаболитов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Парное сравнение носительства аллелей исследуемых полиморфизмов в популяциях балкарцев, кабардинцев, осетин и русских
Table 2. Pairwise comparison of the carriage of alleles of the studied polymorphisms in the populations of Balkars, Kabardians, Ossetians, and Russians

Полиморфизм	Этническая группа	n/N	Частота минорного аллеля, %	Кабардинцы	Осетины р	Русские
CYP2C8*3 (rs10509681)	Балкарцы	45/360	12,5	0,4840	0,0341	0,0156
	Кабардинцы	38/360	10,6	-	0,1931	0,0911
	Осетины	27/360	7,5	-	-	0,7555
	Русские	18/272	6,6	-	-	-
CYP2C8*3 (rs11572080)	Балкарцы	41/360	11,4	0,8117	0,0520	0,0744
	Кабардинцы	38/360	10,6	-	0,1129	0,1257
	Осетины	25/360	6,9	-	-	1,0000
	Русские	19/272	7,0	-	-	-
PTGS1 (rs10306135)	Балкарцы	4/360	1,1	0,0022	0,0001	0,0009
	Кабардинцы	19/360	5,3	-	0,0124	0,8609
	Осетины	38/360	10,6	-	-	0,0439
	Русские	16/272	5,9	-	-	-
PTGS1 (rs12353214)	Балкарцы	34/360	9,4	0,6216	1,0000	0,0006
	Кабардинцы	39/360	10,8	-	0,5348	0,0041
	Осетины	33/360	9,2	-	-	0,0004
	Русские	52/272	19,1	-	-	-
PTGS2 (rs20417)	Балкарцы	18/360	5,0	0,1763	0,2551	0,0005
	Кабардинцы	10/360	2,8	-	1,0000	0,0282
	Осетины	11/360	3,1	-	-	0,0161
	Русские	1/272	0,4	-	-	-

Примечание. Статически значимые различия – $p < 0,01$; n/N – количество минорных аллелей гена / общее количество аллелей.

Обсуждение. Повреждающее действие НПВП является одной из важнейших проблем. Ситуация усугубляется еще и тем, что эти препараты отпускаются без рецепта и большая доля потребителей принимает их без предварительной консультации с врачом. Кроме того, НПВП, аспирин и другие антиагреганты используют пациенты, страдающие хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, иммунной систем и др. Широкий спектр показаний к назначению НПВП, необходимость их длительного приема, отсутствие врачебного контроля, обуславливают высокую частоту возникновения гастродуоденальных язв и эрозий, что без надлежащего лечения может осложниться развитием ЖКК [11]. Результаты крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывают, что частота клинических событий со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при назначении неселективных НПВП варьировалась от 2,7 до 4,5%, а частота осложнений, таких как ЖКК или перфорации, – от 1,0 до 1,5% [12].

Благодаря современным достижениям в области фармакогенетики выявлен ряд генетических маркеров, которые могут быть ответственны за межиндивидуальную вариабельность эффективности и безопасности некоторых кардиологических, антипсихотических, противоопухолевых препаратов. В то же время показано, что различия в ответах на препараты могут зависеть не только от индивидуальных реакций организма, но и от популяционных факторов [13]. Так, характер распределения клинически значимых маркеров ответа на фармакотерапию может определять частоту возникновения нежелательных реакций и неэффективности препарата в различных этнических группах. Для России с ее регионами компактного проживания этнических групп этот вопрос представляет большой интерес.

Северный Кавказ является крайне мультиэтническим регионом в составе России. Особенности местного ландшафта формируют структуру различных этносов на его территории. Горная изолированность, этнорелигиозная разобщенность народов Северного Кавказа обусловили

Таблица 3. Частота наиболее частых комбинаций вариантов полиморфных генов, ассоциированных с изменением функциональной активности CYP2C8 и CYP2C9

Table 3. Frequency of the most frequent combinations of polymorphic gene variants associated with changes in the functional activity of CYP2C8 and CYP2C9

№	Вариант комбинации				Вариант фенотипа	Частота варианта комбинации		
	CYP2C8*3 (rs1050968)	CYP2C8*3 (rs11572080)	CYP2C9*2 (rs1799853)	CYP2C9*3 (rs1057910)		балкарцы	кабардинцы	осетины
1	T	C	C	A	НМ	0,7497	0,7466	0,7902
2	T	C	C	C	ПМ	0,1086	0,1168	0,1206
3	C	T	T	A	ПМ	0,1039	0,0781	0,0457
4	T	C	T	A	ПМ	0,0098	0,0234	0,0142

Примечание. НМ – нормальные метаболитаторы; ПМ – промежуточные метаболитаторы.

высокую степень их генетической гетерогенности. Данный феномен служит отличным объектом для изучения влияния носительства тех или иных клинически значимых маркеров на различия в исходах терапии на популяционном уровне.

В нашем исследовании для демонстрации межэтнических различий был проведен анализ встречаемости потенциальных детерминант эффективности и безопасности НПВП у коренных народов Северного Кавказа — балкарцев, кабардинцев и осетин. Понимание подобных различий закладывает основы для разработки территориальных программ и алгоритмов персонализации терапии, учитывающих генетические особенности местного населения, что важно также с экономической точки зрения.

Для группы НПВП был выявлен ряд клинически значимых биомаркеров. Так, E. Garcia-Martin и соавт. [14] при изучении особенностей фармакокинетики ибупрофена у 130 добровольцев в зависимости от носительства вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9* установили, что комбинация вариантов *CYP2C8*1/*3* и *CYP2C9*1/*2* ассоциируется со статистически значимым снижением клиренса ибупрофена ($p < 0,001$). У гомозиготных или двойных гетерозиготных носителей аллельных вариантов *CYP2C8*3* и *CYP2C9*3* снижение клиренса оказалось еще более выраженным, чем в случаях отсутствия носительства минорных аллелей. Гетерозиготное и гомозиготное носительство аллеля *CYP2C8*3* детерминирует снижение метаболического клиренса ибупрофена приблизительно на 62 и 10% соответственно по сравнению с таковым у носителей гомозиготных генотипов *CYP2C8*1* и *CYP2C9*1* [15]. В работе C.R. Lee и соавт. [16] в группе из 15 добровольцев было показано, что у гетерозигот по *CYP2C9*1/*3* значения $AUC_{0-\infty}$ флурбипрофена были выше, а все показатели клиренса — ниже, чем у гомозигот по *CYP2C9*1/*1*. При этом существенных различий в исследуемых параметрах у добровольцев с *CYP2C9*1/*1* и *CYP2C9*1/*2* не выявлено. Схожим было и влияние носительства полиморфного маркера *CYP2C9*3* на показатели AUC и клиренса при изучении лорноксикама [17]. Установлено также, что у медленных метаболизаторов по *CYP2C9*3* увеличивается экспозиция и снижается клиренс при использовании стандартных доз пироксикама [18, 19]. Для диклофенака значимых изменений параметров фармакокинетики в зависимости от генотипа по *CYP2C9* не обнаружено. Аллельный вариант *CYP2C9*2* не снижал клиренс диклофенака [20–22], а влияние варианта *CYP2C9*3* оказалось очень ограниченным: у его гетерозиготных и гомозиготных носителей средний клиренс составил 95 и 85% соответственно [23]. Данных о влиянии вариантов гена *CYP2C8* нет.

Т.Е. Морозова и соавт. [24] показали, что носительство минорного аллеля полиморфизма *CYP2C9*3* ассоциируется со снижением интенсивности боли при использовании кетопрофена у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Результаты другого российского исследования не подтверждают выводы о влиянии *CYP2C9*3* на эффективность послеоперационного обезболивания трамаолом и кеторолаком у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию [25]. В то же время авторы заключают, что эффективность обезболивания данными препаратами ассоциируется с *CYP2C9*2*: боль была статистически значимо менее выраженной у носите-

лей минорного аллеля *CYP2C9*2*. При этом оба аллельных варианта *CYP2C9* рассматривались в качестве возможных предикторов ЖКК на фоне применения кеторолака [25]. Противоречивые данные о влиянии носительства аллелей *CYP2C8*3* и *CYP2C9*3* на эффективность анальгетической терапии НПВП были получены на примере пироксикама. У 102 добровольцев, гетерозиготных по *CYP2C8*3* и *CYP2C9*3*, пироксикам являлся эффективным средством купирования боли после операции на молярах, независимо от вариантов сочетания полиморфных генов *CYP* [26]. Однако в этой работе не проводилась оценка риска неблагоприятных реакций на пироксикам в группах в зависимости от генотипа. Кроме того, назначалась низкая доза препарата на короткий период — по 20 мг 1 раз в день в течение 4 дней.

Важность изучения фармакогенетики НПВП обусловлена также их нежелательными реакциями. Хотя данный вопрос недостаточно изучен, представляется, что аллели *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, детерминирующие пониженную функциональную активность ферментов, ассоциированы с повышенным риском острых ЖКК у пациентов, получающих НПВП. Варианты гена *CYP2C8*, в частности *CYP2C8*3*, также могут способствовать увеличению подобного риска [2, 18, 27]. По данным С. Martinez и соавт. [28], носительство *CYP2C9*2* и **3* связано с повышением в 2,5 раза риска ЖКК после приема таких НПВП, как целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, индометацин, лорноксикам, пироксикам или напроксен: для носителей *CYP2C9*2* относительный риск (ОР) ЖКК составил 1,91 ($p = 0,009$), для носителей *CYP2C9*2/*3* — 2,67, а для носителей *CYP2C9*2/*2* — 4,16 ($p = 0,078$). В другом исследовании частота аллелей *CYP2C8*3* и *CYP2C9*2* в группе пациентов, у которых на фоне приема НПВП наблюдалось развитие ЖКК, была выше по сравнению с группой пациентов без подобных нарушений: для *CYP2C8*3* отношение шансов (ОШ) составило 2,4 ($p < 0,002$), для *CYP2C9*2* — 2,7 ($p < 0,013$) [29]. А. Pilotto и соавт. [27] обнаружили, что у пациентов с эндоскопически подтвержденными ЖКК, вызванными НПВП, выявлялась более высокая частота генотипов *CYP2C9*1/*3* и **1/*2*, чем в контрольной группе. В этой работе наличие аллеля *CYP2C9*3* соотносилось со значительно более высоким риском кровотечений (скорректированный ОР 7,3). В метаанализе J.A. Agundez и соавт. [2] *CYP2C9*2* являлся фактором риска ЖКК при приеме любых НПВП (ОШ 1,58) и при приеме НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9* (ОШ 1,96). Роль *CYP2C9*3* представляется менее значительной при использовании любых НПВП (ОШ 1,6) и НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9* (ОШ 1,74). Объединенное ОШ для носителей как *CYP2C9*2*, так и *CYP2C9*3* возрастает: 1,78 — при приеме любых НПВП и 2,33 — при приеме НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9*. Для *CYP2C8*3* ОШ развития ЖКК составляло 1,91 у пациентов, получающих любые НПВП, и 3,40 при приеме НПВП субстратов *CYP2C8* или *CYP2C9*. Авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших ассоциативных исследований, особенно *CYP2C8*3*. Таким образом, обобщенные результаты показывают, что все три полиморфизма (*CYP2C8*3*, *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) связаны с замедлением метаболизма НПВП, пролонгированием периода их полураспада и могут рассматриваться в качестве детерминант риска ЖКК [2].

В настоящем исследовании региональных особенностей распределения маркеров *CYP2C8*3* не выявлено. Частота носительства аллельного варианта rs10509681 гена *CYP2C8* составляла от 6,6% у русских до 12,5% у балкарцев, но с учетом поправки на множественное сравнение различия не достигли статистической значимости. Частота второго маркера rs11572080 гена *CYP2C8* варьировалась от 6,9% у осетин до 11,4% у балкарцев и также не имела статически значимых различий. Анализ совместного носительства аллельных вариантов генов *CYP2C8* и *CYP2C9* показывает, что в кавказских этнических группах преобладают фенотипы нормальных метаболизаторов, характеризующихся обычной усредненной скоростью метаболизма препаратов. Стоит отметить, что встречаемость обоих вариантов внутри одной этнической группы была сравнима: соответственно 12,5 и 11,4% у балкарцев, 10,6 и 10,6% у кабардинцев, 7,5 и 6,9% у осетин и 6,6 и 7,0% у русских. Это еще раз наглядно показывает существенное влияние этнической принадлежности, если принимать во внимание общее распределение гена в популяции по стране в целом.

НПВП подавляют активность циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, ингибируя метаболизм арахидоновой кислоты до простагландинов. Активность и аффинность ЦОГ1 и ЦОГ2 определяется экспрессией генов *PTGS1* и *PTGS2*, генетические перестройки в которых могут вызывать изменение анальгезирующего эффекта тех или иных НПВП. Так, в когортном исследовании С.Г. St Germaine и соавт. [30] для двух полиморфизмов гена *PTGS1* – rs10306135 и rs12353214 – была показана ассоциация с риском кардиотоксичности (развития острого коронарного синдрома) преимущественно на фоне приема НПВП: ОШ – 6,94 ($p=0,016$) и 7,11 ($p=0,033$) соответственно. В другой работе оценивалась ассоциация между носительством гаплотипов *A-842G/C50T* (rs10306114/rs3842787) гена *PTGS1* и возникновением язвенных ЖКК, но статистически значимой связи между ними не выявлено [31]. Сочетание гаплотипа *A-842G/C50T* также не было связано с развитием резистентности к аспирину [32]. А.А. Корнилова и соавт. [33] в наблюдательном РКИ оценивали резистентность к аспирину у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в зависимости от носительства вариантов *A-842G* (rs 10306114), *C50T* (rs3842787) и *A1676G* (rs1330344) гена *PTGS1*. Было выявлено, что носительство *A-842G* чаще ассоциировалось с нечувствительностью к аспирину. Как видно, вопрос о связи вариантов гена *PTGS1* с резистентностью к НПВП и гастротоксичностью остается открытым.

Полученные нами данные показывают, что варианты rs10306135 и rs12353214 гена *PTGS1* распределены крайне неравномерно даже в одной этнической группе. Частота носительства rs10306135 колеблется от 1,1% у балкарцев до 10,6% у осетин. Второй маркер (rs12353214) распределен более равномерно среди кавказских народов, у которых он встречается примерно в 10% случаев, тогда как у русских – в 19%.

Класс селективных НПВП отличается избирательным ингибированием преимущественно ЦОГ2. Вариант полиморфизма $-765G>C$ (rs20417) гена *PTGS2* определяет снижение экспрессии ЦОГ2 и уменьшение ее аффинности к

селективным ЦОГ2-ингибиторам. В одном из исследований оценивалась анальгезирующая способность рофекоксиба и ибупрофена после малой операции по удалению зуба в зависимости от носительства полиморфизма $-765G>C$ (rs20417). У гомозигот дикого типа *GG* прием рофекоксиба приводил к более заметному снижению интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале ($7,2\pm 2,5$ мм; $p=0,008$), чем использование ибупрофена ($31,3\pm 6,7$ мм). Противоположная картина наблюдалась у носителей генотипов *GC* и *CC*: анальгезирующее действие было более выраженным в группе ибупрофена ($7\pm 1,9$ мм; $p=0,002$), чем в группе рофекоксиба ($37\pm 6,8$ мм) [34]. Вариабельность экспрессии *PTGS2*, кодируемая данным полиморфизмом, может приводить к меньшей силе эффекта селективных ингибиторов ЦОГ2 и НПВП в целом.

Частота носительства аллельного варианта rs20417, ассоциированного со снижением экспрессии *PTGS2*, по данным проекта «1000 геномов», составляет в среднем 15,11% у представителей европейского континента. Мы видим, что в России этот уровень значительно ниже: от 0,4% у русских до 5,0% у балкарцев. Однако на данном этапе нельзя предполагать возможное отличие одних этнических групп от других на основании клинического эффекта при наличии rs20417 гена *PTGS2*. В то же время не следует пренебрегать этническим фактором.

Заключение. Таким образом, согласно нашим данным, распределение аллельных вариантов *CYP2C8*3* (rs10509681 и rs11572080) среди балкарцев и кабардинцев в целом соответствует их частоте у европейцев (около 11,5%) и в меньшей степени – у осетин и русских (около 7%), что характерно для азиатских и африканских народов [35]. Общий паттерн по обоим однонуклеотидным полиморфизмам сохраняется. Другую картину можно наблюдать в распределении вариантов генов *PTGS1* и *PTGS2*: в европейских популяциях частота носительства вариантов rs10306135, rs12353214 и rs20417 составляет 14,86; 10,54 и 15,75% соответственно [35]. Вместе с тем российские группы отличаются значимым разбросом частот без общего тренда. Настоящее исследование показало, что среди трех проанализированных этнических групп Северного Кавказа в 75% случаев выявлялось носительство комбинации генов *CYP2C9* и *CYP2C8*, указывающее на нормальную активность ферментов. Остальные варианты комбинаций аллелей встречаются в 1–12% случаев и кодируют ферменты с промежуточной метаболизующей активностью.

Полученные данные могут быть использованы при разработке более рационального подхода к назначению НПВП (субстратов *CYP2C8* и мишеней *PGTS1* и *PGTS2*), учитывающего генетические особенности этнических групп, а также служить стимулом для дальнейшего изучения взаимосвязи вариабельности ответа на лекарства с распределением фармакогенетических маркеров. Эти данные будут полезны при разработке и внедрении терапевтических рекомендаций, фармакогенетических формуляров, адаптации и экстраполяции результатов РКИ, проведенных на больших, отличных от местных, популяциях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018 Feb 1;9(1):143-50. doi: 10.14336/AD.2017.0306. eCollection 2018 Feb.
2. Agundez JA, Garcia-Martin E, Martinez 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 Jun;5(6):607-20. doi: 10.1517/17425250902970998.
3. Wang B, Wang J, Huang SQ, et al. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Curr Drug Metab.* 2009 Sep;10(7):781-834. doi: 10.2174/138920009789895480.
4. 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 Aug;108(2):191-200. doi: 10.1002/cpt.1830. Epub 2020 Apr 28.
5. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics.* 2019 Jul;20(11):847-65. doi: 10.2217/pgs-2019-0013. Epub 2019 Aug 1.
6. Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology.* 2010 Dec 5;278(2):165-88. doi: 10.1016/j.tox.2009.08.013. Epub 2009 Aug 26.
7. Abdullaev SP, Mirzaev KB, Burashnikova IS, et al. Clinically relevant pharmacogenetic markers in Tatars and Balkars. *Mol Biol Rep.* 2020 May;47(5):3377-87. doi: 10.1007/s11033-020-05416-4. Epub 2020 Apr 17.
8. Mirzaev K, Abdullaev S, Akmalova K, et al. Interethnic differences in the prevalence of main cardiovascular pharmacogenetic biomarkers. *Pharmacogenomics.* 2020 Jul;21(10):677-94. doi: 10.2217/pgs-2020-0005. Epub 2020 Jun 16.
9. 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 Feb;76(2):268-75. doi: 10.1086/427888. Epub 2004 Dec 29.
10. Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006 Aug 1;22(15):1928-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268. Epub 2006 May 23.
11. Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Маев ИВ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 24(5):89-94.
12. [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Mayev IV, et al. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2014;24(5):89-94. (In Russ.)].
13. Joo MK, Park CH, Kim JS, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver.* 2020 Nov 15;14(6):707-26. doi: 10.5009/gnl20246.
14. Shah RR, Gaedigk A. Precision medicine: does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions? *Ther Adv Drug Saf.* 2018 Jan;9(1):45-62. doi: 10.1177/2042098617743393. Epub 2017 Dec 1.
15. Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares 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 Aug;76(2):119-27. doi: 10.1016/j.clpt.2004.04.006.
16. Arnaldo P, Thompson RE, Lopes MQ, Suffys PN, Santos AR. Frequencies of Cytochrome P450 2B6 and 2C8 Allelic Variants in the Mozambican Population. *Malays J Med Sci.* 2013 Jul;20(4):13-23.
17. Lee CR, Pieper JA, Frye RF, et al. Differences in flurbiprofen pharmacokinetics between CYP2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 genotypes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Apr; 58(12):791-4. doi: 10.1007/s00228-003-0574-6. Epub 2003 Feb 26.
18. Liu YL, Zhang W, Tan ZR, et al. Effect of the CYP2C9*3 allele on lornoxicam metabolism. *Clin Chim Acta.* 2006 Feb;364(1-2):287-91. doi: 10.1016/j.cca.2005.07.013. Epub 2005 Sep 22.
19. Perini JA, Vianna-Jorge R, Brogliato AR, Suarez-Kurtz G. Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;78(4):362-9. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.014.
20. Perini JA, Suarez-Kurtz G. Impact of CYP2C9*3/*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Nov;80(5):549-51. doi: 10.1016/j.clpt.2006.08.003.
21. Brenner SS, Herrlinger C, Dilger K, et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(3):283-92. doi: 10.2165/00003088-200342030-00003.
22. Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, et al. Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):51-61. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01712.x.
23. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Dec;57(10):729-35. doi: 10.1007/s00228-001-0376-7.
24. Kirchheiner J, Brockmuller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan; 77(1):1-16. doi: 10.1016/j.clpt.2004.08.009.
25. Морозова ТЕ, Шацкий ДА, Ших ЕВ, и др. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на эффективность и безопасность кетопрофена у больных в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств. *Фармакогеномика и фармакогеномика.* 2021;(2):22-3.
26. [Morozova TE, Shatsky DA, Shikh EV, et al. Effect of genetic polymorphisms of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 on the efficacy and safety of ketoprofen in patients in the postoperative period after cardiac surgery. *Farmakogenetika i farmakogenomika.* 2021;(2):22-3. (In Russ.)].
27. Muradian AA, Sychev DA, Blagovestnov DA, et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug Metab Pers Ther.* 2021 Jul 12. doi: 10.1515/dmdi-2021-0112. Online ahead of print.
28. Calvo AM, Zupelari-Goncalves P, Dionisio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res.* 2017 Jul 6;10:1581-9. doi: 10.2147/JPR.S138147. eCollection 2017.
29. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 2007 Aug;133(2):465-71. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.025. Epub 2007 May 21.
30. Martinez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol.* 2004 Jan;141(2):205-8. doi: 10.1038/sj.bjp.0705623. Epub 2004 Jan 5.
31. Blanco G, Martinez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics.* 2008 Jan;18(1):37-43. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f305a9.
32. St Germaine CG, Bogaty P, Boyer L, Hanley J, et al. Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol.* 2010 Jun

- 15;105(12):1740-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.352.
31. Van Oijen MG, Laheij RJ, Koetsier M, et al. Effect of a specific cyclooxygenase-gene polymorphism (A-842G/C50T) on the occurrence of peptic ulcer hemorrhage. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec;51(12):2348-52. doi: 10.1007/s10620-006-9475-8. Epub 2006 Nov 1.
32. Pettinella C, Romano M, Stuppia L, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype C50T/A-842G does not affect platelet response to aspirin. *Thromb Haemost*. 2009 Apr;101(4):687-90.
33. Корнилова АА, Танашиян ММ, Раскуражев АА, и др. Генетические аспекты аспиринорезистентности у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(3)23-9. [Kornilova AA, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, et al. Genetic aspects of aspirin resistance in patients with cerebrovascular disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;(3)23-9. (In Russ.)].
34. Lee YS, Kim H, Wu TX, et al. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 May;79(5):407-18. doi: 10.1016/j.clpt.2006.01.013.
35. 1000 Genomes Project Consortium. Published 2021. <https://www.internationalgenome.org/>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.11.2021/12.01.2022/15.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента Российской Федерации для научных школ № НШ-2698.2020.7.

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for scientific schools №НШ-2698.2020.7.

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Денисенко Н.П. <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Абдуллаев Ш.П. <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

Акмалова К.А. <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Созаева Ж.А. <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Качанова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

Созаева М. С.-Х. <https://orcid.org/0000-0002-5616-8836>

Болиева Л.З. <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>

Гришина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>

Сычев Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>