

**А.А. Жилина*, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина,
С.М. Цвингер, Е.И. Морозова**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, кафедра терапии
факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Чита, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОХРОМА P4502C19(681G/A) У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

A.A. Zhilina*, N.V. Lareva, E.V. Luzina, S.M. Tsvinger, E.I. Morozova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Clinical Significance of Cytochrome P4502C19 (681G/A) Gene Polymorphism in Residents of the Trans-Baikal Territory in Treatment of Acid-Dependent Diseases

Резюме

Цель исследования. Изучить полиморфизм CYP2C19(681A/G) среди населения Забайкальского края в сравнении с данными в других регионах мира и России. **Материалы и методы.** Проведено генетическое типирование CYP2C19(G681A) у 132 человек (81 женщина и 53 мужчины) проживающих на территории Забайкальского края, медиана возраста составила 47 (18; 72) лет. Отклонения распределений генотипов изученного полиморфного локуса от распределения Харди-Вайнберга оценено с использованием критерия хи-квадрат. Сравнительный анализ полученных данных проведен с помощью критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Распространенность CYP2C19(681G/G) составила 105 человек (79,6%), CYP2C19(681G/A) — 25 лиц (18,9%) и CYP2C19(681A/A) — 2 участника (1,5%). Аллель А гена CYP2C19 в 681 положении встречался в 14,2%. Аллель А реже встречается в популяции Забайкальского края, по сравнению с азиатами (Китай $p < 0,001$; Япония $p = 0,015$) и не отличался в распространенности от коренных американцев, латиноамериканцев, афроамериканцев, жителей Московской, Воронежской, Иркутской областей и Саха-Якутии. CYP2C19(681A/A) чаще встречался в азиатской популяции, чем среди забайкальцев, $p = 0,003$. Распространенность генотипа CYP2C19(681A/A) не отличалась между популяцией Забайкальского края афроамериканцами, европеоидами, населением Московской и Воронежской области. **Заключение.** Распространенность аллеля А полиморфного локуса 681G/A CYP2C19 в популяции Забайкальского края составила 14,2% и оказалась сопоставимой с европеоидами, но встречалась реже, чем у китайцев и в японской популяции. Распространенность генотипа CYP2C19(681A/A) составила 1,5%, что соответствовало мировым данным среди европеоидных популяций и встречалась реже, чем у азиатов.

Ключевые слова: полиморфизм, цитохром P450, аллель, CYP2C19(681A/G)

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.05.2021 г.

Принята к публикации 25.11.2021 г.

Для цитирования: Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. и др. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОХРОМА P4502C19(681G/A) У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 123-128. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-123-128

Abstract

Aims. To study the CYP2C19(681A/G) polymorphism among the population of the Trans-Baikal Territory in comparison with data in other regions of Russia and the world. **Materials and methods.** The study involved 132 people (81 women and 53 men). The median age was 47 (18; 72) years.

*Контакты: Альбина Александровна Жилина, e-mail: albina1228@yandex.ru

*Contacts: Albina A. Zhilina, e-mail: albina1228@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Genotyping of the 681G/A polymorphic locus of the CYP2C19 gene was performed by polymerase chain reaction. **Results.** The prevalence of CYP2C19(681G/G) was 105 people (79.6%), CYP2C19(681G/A) — 25 people (18.9%) and CYP2C19(681A/A) — 2 participants (1.5%). Allele A of the CYP2C19 gene in position 681 was found in 14.2%. Allele A is less common in the population of the Trans-Baikal Territory, compared with Asians (China, $p < 0.001$; Japan, $p = 0.015$) and did not differ in prevalence from Native Americans, Hispanics, African Americans, residents of Moscow, Voronezh, Irkutsk regions and Sakha-Yakutia. CYP2C19(681A/A) was more common in the Asian population than among the Transbaikilians, $p = 0.003$. The prevalence of the CYP2C19(681A/A) genotype did not differ between the population of the Trans-Baikal Territory, African Americans, Caucasians, and the population of the Moscow and Voronezh regions. **Conclusions.** The prevalence of the allele A in the population of the Trans-Baikal Territory was 14.2% and was comparable to the Caucasians, but less common than in the Asian population. The prevalence of the CYP2C19(681A/A) was 1.5%, which was consistent with world data among Caucasoid populations and was less common than in Asians.

Key words: polymorphism, cytochrome P450, allele, CYP2C19(681A/G)

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.05.2021

Accepted for publication on 25.11.2021

For citation: Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V. et al. Clinical Significance of Cytochrome P450C19 (681G/A) Gene Polymorphism in Residents of the Trans-Baikal Territory in Treatment of Acid-Dependent Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 123-128. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-123-128

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КЗЗ — кислотозависимые заболевания, CYP — цитохром P450

Одной из причин появления нежелательных лекарственных реакций являются различия в механизмах лекарственных взаимодействий, опосредованных различными ферментами семейства цитохрома P450 (CYP) [2]. Цитохром P450 представляет собой суперсемейство ферментов, которые катализируют метаболизм лекарств и других веществ. Генетический полиморфизм CYP является основной причиной индивидуальных различий в ответах на лекарственные препараты, начиная от побочных эффектов и заканчивая отсутствием эффективности. Из 50 идентифицированных изоферментов цитохрома P450, более 20 являются функционально полиморфными (например, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D9, CYP1B1 и CYP1A2). CYP2C19 самый полиморфный член подсемейства CYP2C. Он катализирует метаболизм лекарств, в т.ч. ингибиторов протонной помпы [1]. В настоящее время одним из наиболее распространенных и потенциально опасных заболеваний является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая имеет тенденцию к увеличению распространенности и значительно ухудшает качество жизни пациентов. В основе ГЭРБ лежит заброс содержимого желудка в пищевод — гастроэзофагеальный рефлюкс. Препаратами выбора для купирования рефлюксных симптомов, а также для эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2]. Не смотря на то, что эти препараты далеки от «идеальных» антисекреторных средств, они обладают наиболее выраженной и длительной кислотосупрессивной способностью по сравнению с антацидами и H₂-блокаторами рецепторов гистамина [2]. В метаболизме ИПП ключевую роль играет цитохром P450 2C19 (CYP2C19) [3]. Именно он определяет скорость метаболизма ИПП, которая варьирует в различных этнических группах вследствие

феномена генетического полиморфизма. В настоящее время идентифицировано 27 вариантов аллелей CYP2C19, но наиболее подробно описаны CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, и CYP2C19 * 17 аллели [3]. Распространенность мутантных аллелей в популяции пациентов с кислотозависимыми заболеваниями может влиять на результат терапии [4].

Генетический полиморфизм CYP2C19 приводит к индивидуальным различиям в экспрессии фермента и метаболической активности. Аллельная вариация классифицирует популяцию в соответствии с каталитической активностью CYP2C19 на медленные, экстенсивные и сверхбыстрые фенотипы клиренса лекарств [1]. Среди всех нефункциональных аллелей CYP2C19*2 (681G/A) является наиболее значимым [3]. Генотипирование пациентов по данному гену, вероятно, может позволить оптимизировать терапию кислото-зависимых заболеваний (КЗЗ). Известно, что распространенность полиморфных аллелей варьирует в разных популяциях [1]. До настоящего времени отсутствуют данные о распространенности полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 в популяции Забайкальского края, что не позволяет оценить необходимость проведения генотипирования данного гена с целью улучшения качества лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Цель работы

Изучить распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 среди населения Забайкальского края в сравнении с данными других регионов России и мира, оценить необходимость проведения генотипирования данного полиморфного локуса в клинической практике у пациентов с КЗЗ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 132 человека (81 женщина и 53 мужчины). Исследуемая группа состояла из 79 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (30 мужчин и 49 женщин), медиана возраста 44,5 (33;57) лет. Пациенты находились на обследовании и лечении у гастроэнтеролога диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России в период с 2018 по 2020 гг. Диагноз ГЭРБ устанавливался пациентам на основании данных суточной рН-импедансометрии и эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.) [5].

Нами проведено проспективное одноцентровое исследование. **Если проспективное, то необходимо указать конечные точки, срок наблюдения.** В работе исключались пациенты, имеющие другие хронические неинфекционные заболевания. *Когорту участников было решено расширить за счет контрольной группы (практически здоровые люди), проходившие профилактический медицинский осмотр на базе диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России — 53 человека (24 мужчины и 29 женщин), возраст 45 (28; 62) лет, т.к. в результате статистической обработки данных не было выявлено различий в распространенности полиморфных вариантов гена CYP2C19*2.* Все респонденты, согласившиеся принять участие в исследовании, родились и проживают на территории Края не менее трех поколений и охарактеризовали себя как европеоиды. Таким образом, была сформирована группа из 132 человек (54 мужчины и 78 женщин), медиана возраста составила 47 (18; 62) лет. В работе соблюдались этические принципы Хельсинской декларации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, протокол № 83, от 22.10.2016 г.

Генотипирование полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Материалом для генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови. Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарном геле с добавлением бромистого этидия с ультрафиолетовой детекцией. В работе использовались стандартные наборы для исследуемых SNP научно-производственной фирмы «Литех» (Москва). Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института Молекулярной медицины ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения России.

Данные накоплены с использованием программы MS Excel. Расчеты проведены с использованием онлайн программы «Hardy-Weinberg equilibrium calculator», Statistica 10.0. Статистическая обработка проводилась согласно принципам Международного комитета редакторов

медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL)» [4]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей в группах. Нормальность распределения признака оценивали с использованием критериев Шапиро-Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности отвергалась, в связи с чем, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25%;75%)). Оценка отклонения распределений генотипов изученного полиморфного локуса от распределения Харди-Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнительный анализ полученных данных проведен с помощью критерия Фишера. Статистическая значимость относительного шанса оценивалась исходя из 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали значимыми при p менее 0,05.

Результаты исследования

В результате генотипирования полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 выявлено три генотипа (G/G, G/A, A/A). Наибольшую распространенность в популяции имеет CYP2C19(681G/G) генотип — 105 (79,5%) человек, реже наблюдается гетерозиготный вариант CYP2C19(681G/A) — 25 (18,9%) респондентов и только 2 (1,5%) участника имели генотип A/A (см. табл. 1). Установлено, что распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса 681 G/A гена CYP2C19 соответствовало распределению согласно закону Харди-Вайнберга, $p=0,8843$ и $p=0,1157$ соответственно, что свидетельствует о возможности экстраполяции полученных результатов на популяцию.

Проведен сравнительный анализ распространенности нефункционального аллеля CYP2C19*2 в популяции Забайкальского края с мировыми данными и результатами исследований других авторов России [2, 5, 6, 7, 8]. Получены статистически значимые различия относительно азиатских популяций. В китайской популяции распространенность аллеля А встречалась чаще, чем у населения Забайкальского края (ОШ=6,365, 95% ДИ 3,209; 12,625, $p < 0,001$). Распространенность нефункционального аллеля CYP2C19 в 681 положении в японской популяции также была значимо выше, чем в нашем исследовании (ОШ=2,468; 95% ДИ 1,215; 5,012, $p=0,015$).

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей гена CYP2C19 в положении 681G/A у населения Забайкальского края

Table 1. Frequency of genotypes and alleles of the CYP2C19 gene at the 681G/A position in the population of the Trans-Baikal Territory

Генотипы и аллели/ Genotypes and Alleles	Частота распространения/ Frequency (%)
G/G	79,6
G/A	18,9
A/A	1,5
G	85,8
A	14,2

Таблица 2. Сравнительный анализ распространенность аллеля-А цитохрома P450 полиморфного локуса 681G/A в популяциях мира и различных регионах России

Table 2. Comparative analysis of the prevalence of the cytochrome P450 allele-A of the 681G/A polymorphic locus in populations around the world and in various regions of Russia

Популяция/ Population	Аллель/ Allele A (%)	Р
Коренные американцы/ Native Americans (n=1133) [8]	9,75	0,515
Латиноамериканцы / Hispanics (n=1898) [9]	10,77	0,67
Афролатиноамериканцы/ Afro-Latinos (n=82) [9]	18,29	0,563
Аргентинские евреи-ашкены/ Argentine Ashken Jews (n=163) [9]	13,64	1,000
Китайцы/ Chinese (n=267)[9]	51,3	0,001
Японцы/ Japanese (n=186)[4]	29	0,015
Российская Федерация/ Russian Federation		
Московская область, европеоидной национальности/ Moscow region, Caucasian nationality (n=1912)[10]	14,0	1,000
Воронежская область/ Voronezh region (n=580)[10]	11,4	0,67
Саха-Якутия/ Sakha-Yakutia (n=206)[11]	13,49	1,000
Европеоиды/ Caucasians		
Саха-Якутия/ Sakha-Yakutia (n=409)[11]	14,54	1,000
Якуты/ Yakuts		
Иркутская область/ Irkutsk region (n=89) [4]	11,3	0,67
Забайкальский край, собственные данные/ Trans-Baikal Territory, own data (n=132)	14,2	-

Примечание: n- число обследуемых; p- уровень значимости
Note: n — number of subjects; p — significance level

Таблица 3. Сравнительный анализ распространенности генотипа CYP2C19(681A/A) в популяциях мира и России

Table 3. Comparative analysis of the prevalence of the CYP2C19(681A/A) genotype in populations of the world and Russia

Популяция (n)	Генотип A/A (%)	Р
Афроамериканцы/ African American (n=966) [12]	3,7	0,683
Азиаты/ Asians (n=573) [12]	13,8	0,003
Европеоиды/ Caucasians (n=1356) [12]	2,1	1,00
Российская Федерация/ Russian Federation		
Московская область, европеоидная национальность/ Moscow region, Caucasian nationality (n=971) [10]	1,4	1,00
Воронежская область/ Voronezh region (n=290) [10]	1,7	1,00
Собственные данные/ Own data (n=132)	1,5	-

Примечание: χ^2 — хи квадрат Пирсона; n- число обследуемых; p- уровень значимости
Note: χ^2 — Pearson chi square, n — number of subjects; p — significance level

При сравнении собственных данных с результатами российских авторов статистически значимых различий в распространенности данного аллеля получено не было (см. табл. 2).

При анализе распространенности нефункционально-го гомозиготного генотипа цитохрома P450 установлено, что генотип CYP2C19(681A/A) чаще встречался у азиатов, чем среди населения Забайкальского края (ОШ=10,513, 95% ДИ 1,902; 58.106, p=0,003) и не отличался от других популяций мира и России (p >0,05), см. таблицу 3.

Обсуждение

Основными задачами фармакогенетики являются поиск оптимального препарата для конкретного пациента, определение необходимой и достаточной дозы оптимизация побочных эффектов путем анализа индивидуального набора генов, участвующих как в реализации механизма действия лекарств, так и в их метаболизме.

Метаболизм ИПП происходит с участием изофермента CYP2C19, и его генетический полиморфизм оказывает влияние на антисекреторную активность этих препаратов [13]. Слабые метаболизаторы характеризуются снижением процессов микросомального гидроксирования в печени, что приводит к повышению значения площади под кривой (AUC) в 5-12 раз, в сравнении с экстенсивными метаболизаторами. Люди, гетерозиготные по вариантным аллелям, демонстрируют значения AUC в 2-4 раза выше, чем у экстенсивных метаболизаторов. Усиленная фармакокинетика приводит к улучшению фармакодинамики. При этом средние 24-часовые значения внутрижелудочного pH отражают статус метаболизатора: самый высокий pH (и эффект ИПП) у «слабых» метаболизаторов, промежуточный — у гетерозигот и самый низкий — у «экстенсивных» метаболизаторов [14]. Пациенты с генотипом CYP2C19(681G/G) определяются как быстрые метаболизаторы ингибиторов протонной помпы, а пациенты с генотипом CYP2C19(681G/A) и CYP2C19(681A/A) имеют замедленный метаболизм лекарственных препаратов [15]. В нашем исследовании около 80% респондентов имели генотип CYP2C19(681G/G), что свидетельствует о преобладании в популяции Забайкальского края «экстенсивных» метаболизаторов.

Для решения вопроса о повышении эффективности лечения пациентов с ГЭРБ необходимо понимание, является ли генотип быстрого метаболизатора цитохрома P450 2C19 фактором риска неэффективности терапии ингибиторами протонной помпы [3]. Клиническая эффективность ИПП, в частности, эрадикационной терапии при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, у «медленных» метаболизаторов более, чем в двое превышает таковой у «экстенсивных» метаболизаторов, причем эти различия касаются преимущественно омепразола и лансопризола, метаболизм которых зависит от CUPC19, и не значимы для рабепразола и пантопризола, в меньшей степени метаболизирующихся этим ферментом [13]. В метаанализе, проведенном Hitomi Ichikawa и соавт. (2016) было показано, что

эффективность терапии ИПП при ГЭРБ, включая рефлюкс-эзофагит и неэрозивную рефлюксную болезнь, составила 56,4% (95% ДИ; 53,9-58,9%, 870/1543). Показатели эффективности терапии значительно различались между генотипами: для быстрых — 52,2% (315/604); промежуточных — 56,7% (298/526) и слабых метаболизаторов — 61,3% (138/225), $p=0,047$ [15]. Аналогичные данные получены в работе, посвященной изучению эндоскопического излечения эзофагита через 8 недель после применения ИПП [16]. Эффективность терапии для слабых метаболизаторов, гетерозигот и экстенсивных метаболизаторов составила 85-100%, 68-95% и 46-77% соответственно. У пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, генотип CYP2C19 дикого типа коррелирует с более низким ответом (на 20% ниже показатель излечения) на комбинированную терапию с ИПП и двумя антибактериальными препаратами [1]. Aritizumi, Ken и соавт. в 2006 г. провели исследование, посвященное изучению эффективности 10 мг рабепразола в сутки у пациентов с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от полиморфизма CYP2C19. В исследовании приняли участие 103 пациента, которые ежедневно получали 10 мг рабепразола. Контроль лечения проводился через 4 и 8 недель с использованием эндоскопического исследования пищевода и желудка. Перед терапией проводилось изучение полиморфизма CYP2C19. Через 4 недели после лечения скорость заживления слизистой оболочки пищевода у экстенсивных, промежуточных и слабых метаболизаторов составила 83,3% (15/18), 77,3% (17/22) и 88,9 (8/9) соответственно. Через 8 недель показатели заживления слизистой оболочки составили 86,1% (31/36), 92,0% (46/50) и 82,4 (14/17) соответственно. Не выявлено различий в заживлении слизистой оболочки при рефлюкс-эзофагите среди трех генотипов ни через 4, ни через 8 недель. Авторами сделан вывод, что эффективность рабепразола в меньшей степени зависит от полиморфизма цитохрома P450 [17]. Учитывая преобладание «экстенсивных» метаболизаторов среди жителей Забайкальского края, для повышения эффективности терапии кислотозависимых заболеваний, вероятно, следует отдавать предпочтение рабепразолу.

ГЭРБ является хроническим рецидивирующим заболеванием, поэтому важным является прогнозирование развития обострения патологического процесса после прекращения курса терапии. В японской популяции установлено, что рецидив симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у экстенсивных метаболизаторов CYP2C19 выше (38,5%), чем у гетерозиготных экстенсивных (10,9%) или слабых (5,6%) метаболизаторов [1, 18]. Учитывая низкую распространенность гетерозиготных (18,9%) и слабых гомозиготных генотипов (1,5%) среди лиц, проживающих в Забайкальском крае, возможно предположить частое развитие рецидивов у пациентов с ГЭРБ.

Клиническое применение фармакогенетики необходимо проводить в тех случаях, когда генотип предсказывает побочные эффекты и/или отсутствие ответа у пациентов; генотипирование предполагает явные преимущества перед фенотипированием; у препарата имеется узкое «терапевтическое окно»; доступен

эквивалентный альтернативный препарат; возможно развитие серьезных побочных эффектов или последствия отсутствия ответа; имеется вероятность отрицательного эффекта/отсутствия ответа с «заметной» частотой; накоплены проспективные исследования, демонстрирующие преимущества генотипирования [1]. Практическое значение генотипирования для каждого пятого китайца или пациентов с вариантными аллелями CYP2C19 состоит в том, что стандартные дозы ИПП могут быть чрезмерными. В европейских популяциях имеет место низкая распространенность полиморфизмов CYP2C19, что делает генотипирование клинически мало значимым для лечения рефлюкс-эзофагита и язвенной болезни [12]. В результате проведенного нами сравнительного анализа распространенности генотипов CYP2C19(G681A) получены аналогичные данные. Выявлено, что в европеоидных популяциях, в том числе в России и Забайкальском крае имеется низкая вариабельность изученных полиморфизмов с преобладанием быстрых метаболизаторов. Данный факт делает генетическое типирование данного локуса мало значимым в лечении рефлюкс-эзофагита и диктует необходимость в лечении КЗЗ у жителей Забайкальского края чаще использовать метаболически нейтральных ИПП.

Заключение

Частота аллеля А полиморфного локуса 681G/A CYP2C19 в популяции Забайкальского края составила 14,2% и оказалась сопоставимой с европеоидами, но встречалась, реже чем у китайцев и в японской популяции ($p < 0,001$ и $p = 0,015$ соответственно). Распространенность генотипа CYP2C19(681A/A) составила 1,5%, что соответствовало мировым данным среди европеоидных популяций и встречалось реже, чем у азиатов ($p = 0,003$). Учитывая высокую распространенность «экстенсивных» метаболизаторов на территории Забайкальского края с низкой вариабельностью генетического полиморфизма CYP2C19(G681A) целесообразным является использование препаратов в меньшей степени метаболизирующихся через данный цитохром без предварительного проведения генетического исследования.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Жилина А.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>): разработка концепции и дизайна, набор материала, статистическая обработка данных, написание статьи, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Ларева Н.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>): разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Лузина Е.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>): проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Цвингер С.М. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>): проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Морозова Е.И. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2481-5189>): подборка литературы, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Zhilina A.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>): development of the concept and design, a set of materials, statistical data processing, writing an article, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Lareva N.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>): development of the concept and design, verification of critical intellectual content, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Luzina E.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>): verification of critical intellectual content, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Zwinger S.M. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>): verification of critical intellectual content, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Morozova E.I. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2481-5189>): a selection of literature, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Список литературы / References:

- Camilleri M. The role of pharmacogenetics in nonmalignant gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; (9):173–184. doi: 10.1038 / nrgastro.2012.2
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(4): 70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(4): 70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. [In Russian].
- Petrović J, Pešić V, Lauske VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European journal of human genetics*. 2020 Jan; 28(1): 88–94. doi: 10.1038/s41431-019-0480-8.
- Баирова Т.А., Чурбанова С.А., Колесников С.И., и др. Распространенность полиморфного локуса 681G>A ГЕНА CYP2C19 в русской популяции. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2014; (6): 105–107.
- Bairova T.A., Churbanova S.A., Kovesnikov S.I., et al. Prevalence of polymorphous locus 681G>A OF CYP2C19 gene in Russian population. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2014;(6):105–107. [In Russian].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(4): 75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95. [In Russian].
- Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в Крымской популяции. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017; 1(9): 96–101.
- Rabotyagova Yu.S., Klyaritskaya I.L. Investigation of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and its effect on the therapy outcome in patients with GERD in the Crimean population. *Herald of the Northwestern State Medical University* named after I.I. Mechnikov. 2017; 1(9): 96–101. [In Russian].
- Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25(3): 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
- Naranjo M.G., Rodrigues-Soares F., Peñas-Lledó E.M., et al. Interethnic Variability in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 Genes and Predicted Drug Metabolism Phenotypes Among 6060 Ibero- and Native Americans: RIBEF-CEIBA Consortium Report on Population Pharmacogenomics. *OMICS*. 2018; 22(9): 575–588/ doi: org/10.1089/omi.2018.0114
- Tang X.F., He C., Yuan J.Q., et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on outcome of cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients after percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011; 39(7): 617–20.
- Denisenko N., Sychev D., Sizova Z., et al. The Frequency of Cyp2c19 Genetic Polymorphisms In Russian Patients With Peptic Ulcer Treated With Proton Pump Inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med*. 2015; 8(8): 111–114. DOI: 10.2147/PGPM.S78986
- Fedorinov D.S., Mirzaev K.B., Ivashchenko D.V., et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Drug Metab Pers Ther*. 2018; 33(2): 91–98. doi: 10.1515/dmpt-2018-0004. PMID: 29738309.
- Xie H.G., Kim R.B., Wood A.JJ., et al. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2001; (41): 815–50
- Леонова М.В. Общие вопросы фармакогенетики и их значение в клинической практике. *Терапия*. 2017; 7(17): 94–101.
- Leonova M.V. General aspects of pharmacogenetics and their importance in clinical practice. *Therapy*. 2017; 7(17): 94–101.
- Очилов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2C19 для индивидуализации фармакотерапии. *Новый день в медицине*. 2020; 1(29): 65–68
- Ochilov A.K., Musaeva D.M. Features of CYP2C19 gene for individualized pharmacotherapy. *Novyj den v medicine*. 2020; 1(29): 65–68
- Saitoh T., Otsuka H., Kawasaki T., et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56(91-92): 703–6. PMID: 19621685.
- Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(4): 716–26. doi: 10.1111/jgh.13233. PMID: 26580676.
- Ken A., Shuichi O., Tomoyuki K., Yoshifumi I., et al. Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006; 9(21): 1428–34.
- Klotz U., Schwab M., Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004; 95(1): 2–8. doi: 10.1111/j.1600-0773.2004.pto950102.x. PMID: 15245569.