

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-371>

УДК 577.2



АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ЦИТОХРОМОВ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 У ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И РЕГИОНАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

В.С. Юдин¹, Е.Д. Спектор^{1✉}, А.А. Мамчур¹, М.В. Иванов¹, С.И. Митрофанов¹, Л.П. Кузьмина², И.В. Бухтияров², А.А. Кескинов¹, С.М. Юдин¹, Д.А. Каштанова¹¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия² Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

Введение. Определение генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* позволяет персонализировать терапию для широкого круга лекарственных средств. Доступные в настоящий момент диагностические панели и международные рекомендации, регламентирующие объем тестирования, базируются на общемировых данных об аллельном полиморфизме этих генов.

Цель. Определение распределения аллельных вариантов генов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* в популяции жителей РФ с учетом региональных особенностей.

Материалы и методы. Исследование выполнено на выборке из базы данных популяционных частот (GBD) ЦСП ФМБА России ($n = 121\,442$, охват 85 субъектов РФ). Всем участникам выполнено полногеномное секвенирование ДНК, установление генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* при помощи программного обеспечения PAnno. В регионах с достаточным количеством наблюдений сопоставляли частоты вариантов и доли различных фенотипов метаболизма с выделением регионов риска и регионов с аллельной структурой, отличающейся от популяционной.

Результаты. Распространенность замедленного метаболизма субстратов *CYP2C9* в популяции оценивается в 33,66%, *CYP2C19* — в 25,37%, *CYP2D6* — в 8,29%, ускоренного метаболизма субстратов *CYP2C19* — в 37,37%. К регионам риска наличия замедленного метаболизма субстратов хотя бы одного из исследуемых изоферментов относятся Чеченская Республика, Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Северная Осетия, Ростовская область, Чувашия, Марий Эл, Удмуртская Республика, Татарстан, Тыва, Якутия, Калмыкия, Бурятия, Карелия, Сахалинская, Иркутская и Новосибирская области. Данный риск реализуется как за счет количественных различий во встречаемости частых аллельных вариантов, так и за счет представленности в отдельных регионах редких аллелей, таких как *CYP2C9*29*, *CYP2C9*12*, *CYP2C19*8*, *CYP2D6*32*, *CYP2D6*7*.

Выводы. Полученные результаты создают предпосылки для разработки отечественных диагностических панелей, а также для дифференцированного подхода к фармакогенетическому тестированию в разных биогеографических группах внутри страны, внедрение которых должно сопровождаться клинико-экономическим обоснованием для каждого препарата, чья эффективность или безопасность существенно зависят от генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*.

Ключевые слова: фармакогенетика; персонализированная медицина; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP2D6*

Для цитирования: Юдин В.С., Спектор Е.Д., Мамчур А.А., Иванов М.В., Митрофанов С.И., Кузьмина Л.П., Бухтияров И.В., Кескинов А.А., Юдин С.М., Каштанова Д.А. Аллельные варианты цитохромов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* у жителей России: распространенность и региональное распределение. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(1):37–50. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-371>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование не требовало заключения биоэтического комитета, поскольку не предполагало непосредственного взаимодействия с участниками и проводилось на основе вторичного анализа деперсонифицированных данных. Для создания базы данных популяционных частот (GBD) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Потенциальный конфликт интересов: С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций», А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Спектор Екатерина Дмитриевна espektor@cspfmba.ru

Статья поступила: 05.08.2025 **После доработки:** 06.10.2025 **Принята к публикации:** 27.10.2025 **Online first:** 17.12.2025

ALLELIC VARIANTS OF CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYTOCHROMES IN THE RUSSIAN POPULATION: PREVALENCE AND REGIONAL DISTRIBUTION

Vladimir S. Yudin¹, Ekaterina D. Spektor^{1✉}, Aleksandra A. Mamchur¹, Mikhail V. Ivanov¹, Sergey I. Mitrofanov¹, Ludmila P. Kuzmina², Igor V. Bukhtiyarov², Anton A. Keskinov¹, Sergey M. Yudin¹, Daria A. Kashtanova¹¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

Introduction. Determination of the *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genotypes enables therapy personalization for a wide range of medications. The currently available diagnostic panels and international guidelines governing the scope of testing are based on global data concerning the allelic polymorphism of these genes.

© В.С. Юдин, Е.Д. Спектор, А.А. Мамчур, М.В. Иванов, С.И. Митрофанов, Л.П. Кузьмина, И.В. Бухтияров, А.А. Кескинов, С.М. Юдин, Д.А. Каштанова, 2025

Objective. To determine the distribution of allelic variants of the *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genes in the population of the Russian Federation, taking regional characteristics into account.

Materials and methods. The study was conducted on a sample from the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks ($n = 121,442$, covering 85 Russian federal subjects). Whole-genome DNA sequencing was performed for all participants, with *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genotyping determined using the PAnno software. In regions with a sufficient number of observations, variant frequencies and the proportions of different metabolic phenotypes were compared, identifying high-risk regions and those with an allelic structure differing from the overall population.

Results. The prevalence of impaired metabolism for *CYP2C9* substrates in the population is estimated at 33.66%, for *CYP2C19* at 25.37%, and for *CYP2D6* at 8.29%. The prevalence of accelerated metabolism for *CYP2C19* substrates is 37.37%. The following regions are identified as high-risk for the presence of impaired metabolism of substrates for at least one of the studied isoenzymes: the Republics of Chechnya, Dagestan, Ingushetia, Kabardino-Balkaria, North Ossetia, Chuvashia, Mari El, Udmurtia, Tatarstan, Tyva, Sakha (Yakutia), Kalmykia, Buryatia, Karelia, as well as Rostov Oblast, Sakhalin Oblast, Irkutsk Oblast, and Novosibirsk Oblast. This risk manifests due to both quantitative differences in the frequency of common allelic variants and the presence of rare alleles in specific regions, such as *CYP2C9*29*, *CYP2C9*12*, *CYP2C19*8*, *CYP2D6*32*, and *CYP2D6*7*.

Conclusions. The obtained results provide the basis for the development of domestic diagnostic panels and for implementing a differentiated approach to pharmacogenetic testing across various biogeographic groups within the country. The introduction of such panels must be accompanied by health economic evaluation for each drug whose effectiveness and safety depends substantially on the *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genotype.

Keywords: pharmacogenetics; precision medicine; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP2D6*

For citation: Yudin V.S., Spektor E.D., Mamchur A.A., Ivanov M.V., Mitrofanov S.I., Kuzmina L.P., Bukhtiyarov I.V., Keskinov A.A., Yudin S.M., Kashtanova D.A. Allelic variants of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* cytochromes in the Russian population: Prevalence and regional distribution. *Extreme Medicine*. 2026;28(1):37–50. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-371>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study did not require approval from a bioethics committee, since no direct interaction with the participants was required. The study involved only secondary analysis of anonymized data. For the creation of the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, voluntary informed consent was obtained from all participants, and the primary study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Potential conflict of interest: Sergey M. Yudin is a member of the editorial board of *Extreme Medicine*. Anton A. Keskinov is the scientific editor of *Extreme Medicine*. The remaining co-authors declare no conflict of interest.

✉ Ekaterina D. Spektor espektor@cspfmba.ru

Received: 5 Aug. 2025 **Revised:** 6 Oct. 2025 **Accepted:** 27 Oct. 2025 **Online first:** 17 Dec. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Определение генотипа ферментов биотрансформации лекарственных препаратов (ЛП), среди которых значительную часть составляют изоферменты цитохрома P450, играет важную роль в персонализации лекарственной терапии. Показано, что среди популяции европейского происхождения 96,8% лиц являются носителями как минимум одного генетического варианта изоферментов цитохрома P450, способного влиять на метаболизм лекарственных препаратов [1]. Изоферменты *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* ответственны за метаболизм до 45% ЛП, подвергаемых биотрансформации [2], и входят в число так называемых наиболее важных фармакогенов (very important pharmacogenes, VIP) [3].

Изофермент цитохрома *CYP2C9*, составляющий около 20% всех изоферментов P450 [4], осуществляет метаболизм лекарственных препаратов, таких как варфарин и другие антикоагулянты кумариновой группы, фенитоин, флувастатин, торасемид, некоторые сартаны, пероральные сахароснижающие средства (в первую очередь производные сульфанилмочевины) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также значительного числа веществ эндогенного происхождения и нефармакологических ксенобиотиков [5]. Аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* являются наиболее изученными и распространенными в популяции европейского происхождения [6]; данные

об аллельном распределении в других популяциях активно накапливаются, демонстрируя специфику отдельных биogeографических групп.

Другой важный в фармакогенетическом аспекте изофермент, *CYP2C19*, является ключевым ферментом биотрансформации клопидогрела, ингибиторов протонной помпы, вориконазола, некоторых бензодиазепинов, антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов [7]. Варианты *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* соответствуют отсутствующей ферментной активности, что влечет за собой снижение скорости биотрансформации субстратов. Носительство аллели *CYP2C19*17*, напротив, сопряжено с увеличением ферментной активности и скорости метаболизма ЛП [7]. В европейской популяции, помимо дикого варианта *CYP2C19*1*, с достаточно высокой частотой (>1%) встречаются только варианты *2 и *17, аллель *CYP2C19*3* встречается в основном в восточноазиатской популяции, а для лиц африканского происхождения характерно значительное аллельное разнообразие этого фермента с представленностью вариантов *9, *13, *15, *27 [6].

Другой изофермент, *CYP2D6*, имеет наибольший охват ЛП и является наиболее полиморфным. В PharmGKB приводится свыше 180 аллельных вариантов, значительная часть из которых не аннотирована либо имеет аннотацию с неизвестной/неопределенной функцией¹. Список препаратов,

¹ PharmGKB. URL: <https://www.pharmgkb.org>

метаболизмуемых с его участием, включает в себя антидепрессанты разных фармакологических групп, антипсихотики, опиоидные анальгетики, тамоксифен, некоторые бета-блокаторы и противоаритмические средства [8]. Распространенными аллелями, соответствующими нормальной ферментной активности, кроме дикого варианта *1, являются *2 и *35, сниженной ферментной активности — *9, *17, *29, *41, отсутствующей — *3, *4, *5, *6, *40; гаплотип CYP2D6*10 занимает промежуточное положение между вариантами сниженной и отсутствующей активности [8]. Также активность фермента может быть повышена вследствие увеличения числа копий аллелей с нормальной ферментной активностью (*1xN, *2xN), что влечет за собой увеличение темпов метаболизма субстратов [8, 9].

Объем тестирования генетических вариантов регламентируется международными рекомендациями, разработанными Рабочей группой по фармакогеномике Ассоциации молекулярной патологии (PGxWG AMP) [10–13]. Эти рекомендации предусматривают разделение рекомендованных к тестированию аллелей на минимальный (Tier 1) и расширенный (Tier 2) наборы, где Tier 1 включает варианты с доказанным клиническим воздействием и высокой частотой встречаемости в популяциях, а Tier 2 — менее распространенные аллели.

Другие международные инициативы в области фармакогеноетики (Консорциум по внедрению клинической фармакогеноетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC), Нидерландская рабочая группа по фармакогеноетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG), Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) не предлагают наборов аллелей, учет которых рекомендован при генотипировании нужных изоферментов цитохрома P450, а вместо этого фокусируются на связи генотип-дозирование и алгоритмах принятия решений в зависимости от генотипа (CPIC, DPWG) либо на аспектах регулирования терминологических стандартов и систематизации биомаркеров в фармакогенетических исследованиях (EMA).

Существующие рекомендации основаны преимущественно на данных западных популяций и не учитывают специфику России, где распределение аллелей может существенно отличаться из-за уникального популяционного состава. В настоящее время отечественные аналоги таких рекомендаций отсутствуют, что создает риск недооценки клинически значимых вариантов у пациентов в РФ.

Цель исследования — определение аллельного полиморфизма цитохромов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 в популяции жителей РФ с учетом региональных особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот (GBD) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России². Объем выборки составил 121 442 человека (57 752 (48,4%) мужчины), средний возраст $50,3 \pm 13,9$ года; данные представлены в виде $M \pm SD$ из 85 субъектов Российской Федерации. В анализе регионального распределения частот аллельных вариантов объединены участники из г. Москвы и Московской области, г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, г. Севастополя и Республики Крым. Условия набора участников БДПЧ описаны в одной из ранее опубликованных работ [14]. Для сравнительного анализа и формирования регион-специфичных диагностических панелей были отобраны регионы, объем наблюдений в которых составляет 250 человек и более (72 региона РФ).

Выделение, секвенирование ДНК и биоинформатический анализ

Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови проводили с помощью набора для выделения высокомолекулярной ДНК с магнитными частицами MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированных станций. Протокол подготовки полногеномных библиотек проводили с применением набора реагентов Illumina DNA Prep согласно рекомендациям производителя (Document # 1000000025416 v10, Illumina, США) и набора индексов IDT-ILMN Nextera DNA UD Indexes Set A и Set B, с дальнейшим контролем качества. Полногеномное секвенирование проводили на приборе Illumina NovaSeq 6000, используя набор реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о.

На этапе демультимпликации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq2 v2.20.0.422³. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7⁴, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформатический инструмент FastQC v0.11.9⁵. Прочтения выравнивались на референсный геном GRCh38.d1.vd1⁶ с помощью программно-аппаратной платформы Illumina DRAGEN Bio-IT Platform v07.021.510.3.5.7⁷. Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9⁸, samtools v1.13 [15] и mosdepth v0.3.1 [16]. Все образцы успешно прошли контроль качества по ключевым метрикам. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30x. Поиск

² База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 03.10.2024.

³ bcl2fastq and bcl2fastq2 Conversion Software Downloads. URL: https://emea.support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/bcl2fastq-conversion-software/downloads.html

⁴ Sequencing Analysis Viewer Support. URL: https://support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/sequencing_analysis_viewer_sav.html

⁵ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

⁶ GDC Reference Files | NCI Genomic Data Commons. URL: <https://gdc.cancer.gov/about-data/gdc-data-processing/gdc-reference-files>

⁷ DRAGEN secondary analysis | Software for NGS data analysis. URL: <https://www.illumina.com/products/by-type/informatics-products/dragen-secondary-analysis.html>

⁸ Babraham Bioinformatics — FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. URL: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>

малых генетических вариантов (до 50 п.н.) осуществлялся с помощью программного обеспечения Illumina Strelka2 v2.9.10 [17]. Проверка выборки на наличие в ней дубликатов проводилась с помощью программы Picard CrosscheckFingerprints [18] со встроенным map-файлом. Используемый пайплайн биоинформатической обработки валидирован (F -мера = 99,83%) на эталонном геноме *HG001*, предоставленном консорциумом Genome In A Bottle (GIAB) (v.3.3.2) [19]. Наличие однонуклеотидных замен определялось по данным vcf-файлов, созданных на этапе поиска малых генетических вариантов. Определение генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* осуществляли при помощи программного обеспечения PAnno [20].

Анализ данных

Обработка данных и визуализация производились с использованием языка программирования Python (версия 3.9), с использованием библиотек pandas, numpy, matplotlib, seaborn, scipy, и языка программирования R, версия 4.4.1, библиотек dplyr, ggplot2.

Аллельная частота рассчитывалась как количество исследуемых аллелей, разделенное на удвоенное число наблюдений. Частота гетерозиготного и гомозиготного носительства определялась как отношение количества соответствующих генотипов к общему числу наблюдений. Значимыми для потенциального включения в диагностические панели считали варианты с аллельной частотой 1% и более для минимального набора, 0,5% и более — для расширенного набора.

Для сопоставления частот аллельных вариантов, выявленных в исследуемой популяции, с глобальными данными использована стандартизированная система биогеографических групп, разработанная PharmGKB и лабораторией Bustamante [21], включающая 9 групп, выделенных в глобальной аутосомной генетической структуре: африканская/афрокарибская, американская, центрально-южноазиатская, восточноазиатская, европейская, латиноамериканская, ближневосточная, океанийская, субсахарская африканская. Источником данных в этой системе являются проекты «1000 Genomes» и «Human Genome Diversity Project».

В соответствии с аннотацией аллелей, приведенной в PharmGKB [3], для каждого наблюдения в выборке был рассчитан индекс активности (activity score, AS) каждого из изоферментов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*. Фенотип метаболизма (нормальный, промежуточный, медленный; для *CYP2C19* — также быстрый и сверхбыстрый) определяли на основе AS в соответствии с общепринятыми алгоритмами [22–25]. Для удобства расчетов при оценке долей в группах промежуточный и медленный метаболизаторы объединялись и назывались «замедленными», быстрый и сверхбыстрый — «ускоренными».

Для каждого региона, количество наблюдений в котором было равно или превышало 250 человек, рассчитывали долю замедленных метаболизаторов субстратов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*, а также долю ускоренных метаболизаторов (только для *CYP2C19*). Оценку долей проводили с построением 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанного методом Вильсона.

Методом интервальной оценки выделялись регионы риска, в которых частота носителей генотипов, ассоциированных с изменением метаболизма исследуемых ферментов, превышала популяционный уровень. Затем с помощью z -критерия с поправкой на множественные сравнения (метод Бенджамини – Хохберга, FDR-контроль на уровне 5%) сравнивались частоты функционально значимых аллелей в регионах риска с общепопуляционными данными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика популяции и аллельные частоты

Распределение аллельных частот и частот носительства в исследованной популяционной выборке для вариантов, встречаемость которых превышает 0,5%, приведено в таблице 1.

Для гена *CYP2C9* перспективными для включения в минимальный набор тестирования вариантами представляются *2 и *3, которые встречаются с частотой более 1%. Аллель *CYP2C9*29* может быть потенциально включена в расширенный набор рекомендованной в российской популяции диагностики, так как встречаемость составляет более 0,5%, а носительство — более 1%.

Аллельные варианты *CYP2C19*, которые преодолевают порог распространенности 1%, кроме «дикого» типа *1, представлены аллелями *17, *2 и *38. При этом *CYP2C19*38* соответствует нормальной ферментной активности так же, как и «дикий» тип, поэтому диагностика ее носительства не оправдана. Таким образом, в минимальный набор тестирования вариантов *CYP2C19* в РФ разумно включить *CYP2C19*2* и *CYP2C19*17*, а *CYP2C19*3*, имеющий распространенность менее 1%, внести в расширенный набор диагностики.

Ген *CYP2D6* характеризуется значительным аллельным разнообразием, и среди частых для российской популяции вариантов (*2, *3, *4, *9, *10, *33, *35, *41) установленное влияние на активность фермента имеет носительство аллелей *3 (AS = 0), *4 (AS = 0), *9 (AS = 0,5), *10 (AS = 0,5), *41 (AS = 0,5). Данные аллели являются кандидатами для включения в минимальный диагностический набор. Из менее распространенных, но встречающихся с частотой более 0,5% вариантов влиянием на итоговую ферментную активность обладают *CYP2D6*6* (AS = 0) и *CYP2D6*59* (AS = 0,5).

Исходя из частотного и функционального критериев были сформированы минимальный и расширенный наборы диагностики генотипа изоферментов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*, актуальные для жителей РФ (рис. 1, табл. 2).

Региональные особенности частотного распределения аллелей

Учитывая то, что генетические структуры отдельных регионов России могут сильно различаться, данная общероссийская панель должна быть модифицирована там, где это требуется. Те регионы, в которых аллельное распределение *CYP2C9* подразумевало

Таблица 1. Показатели распространенности аллельных вариантов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* в общей популяции с аллельной частотой > 0,5%

Аллельный вариант	Частота аллели, %	Частота носительства, %	Частота гетерозиготных носителей в выборке, %	Частота гомозиготных носителей в выборке, %	Рекомендации PGxWG AMP по диагностике
<i>CYP2C9</i>					
*1	81,31	96,38	30,13	66,24	Tier 1: *2, *3, *5, *6, *8, *11 Tier 2: *12, *13, *15
*2	9,59	18,2	17,23	0,97	
*3	7,76	14,82	14,11	0,7	
*29	0,98	1,91	1,88	0,04	
<i>CYP2C19</i>					
*1	52,99	77,63	49,11	28,52	Tier 1: *2, *3, *17 Tier 2: *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *35
*17	25,55	44,19	37,2	6,99	
*2	12,81	23,73	21,96	1,77	
*38	7,5	14,36	13,69	0,67	
*3	0,58	1,14	1,11	0,03	
<i>CYP2D6</i>					
*1	37,86	60,06	44,35	15,7	Tier 1: *2, *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *41 Tier 2: *7, *8, *12, *14, *15, *21, *31, *40, *42, *49, *56, *59
*2	18,13	32,06	27,84	4,22	
*4	15,29	27,48	24,42	3,06	
*35	8,98	16,64	15,32	1,32	
*41	7,37	13,87	12,99	0,88	
*10	3,68	6,5	5,64	0,86	
*33	1,91	3,71	3,6	0,11	
*9	1,51	2,94	2,86	0,08	
*3	1,12	2,19	2,14	0,06	
*6	0,9	1,76	1,73	0,04	
*39	0,85	1,58	1,45	0,13	
*59	0,68	1,32	1,28	0,04	

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: строки отсортированы по убыванию частоты аллели, зеленым цветом выделены аллели с встречаемостью менее 1%.

другую оптимальную панель диагностики, выведены на рисунке 1А. Аналогичная информация для *CYP2C19* и *CYP2D6* представлена на рисунке 1Б и в таблице 2 соответственно.

Большинство отличий характеризовалось перемещением аллели *29 в минимальный набор за счет преодоления ею порога распространенности 1%, причем в республиках Чувашия (6,32%) и Марий Эл (5,61%) наблюдали превышение порога 5%. Вместе с тем наблюдали и некоторые качественные различия: присутствие варианта *CYP2C9**11 у жителей Коми, *CYP2C9**12 — у жителей Дагестана и Чеченской Республики.

Для жителей значительного количества регионов России, охватывающих практически весь Центральный

и Северо-Западный федеральные округа, значительное количество регионов Северо-Кавказского округа и, в меньшей степени, другие макрорегионы, не актуально тестирование аллели *CYP2C19**3 даже в рамках расширенной панели, поскольку ее частота не преодолевает порог 0,5%. При этом в республиках Саха, Бурятия, Марий Эл, Башкортостан, Калмыкия, Тыва этот вариант обладает достаточной распространенностью, чтобы рекомендовать тестирование его носительства уже в рамках минимальной диагностической панели. В качественном отношении выделяются Ямало-Ненецкий автономный округ и Забайкальский край, в которых представлена аллель *CYP2C19**8 (AS = 0) с частотой 0,51 и 0,58% соответственно.

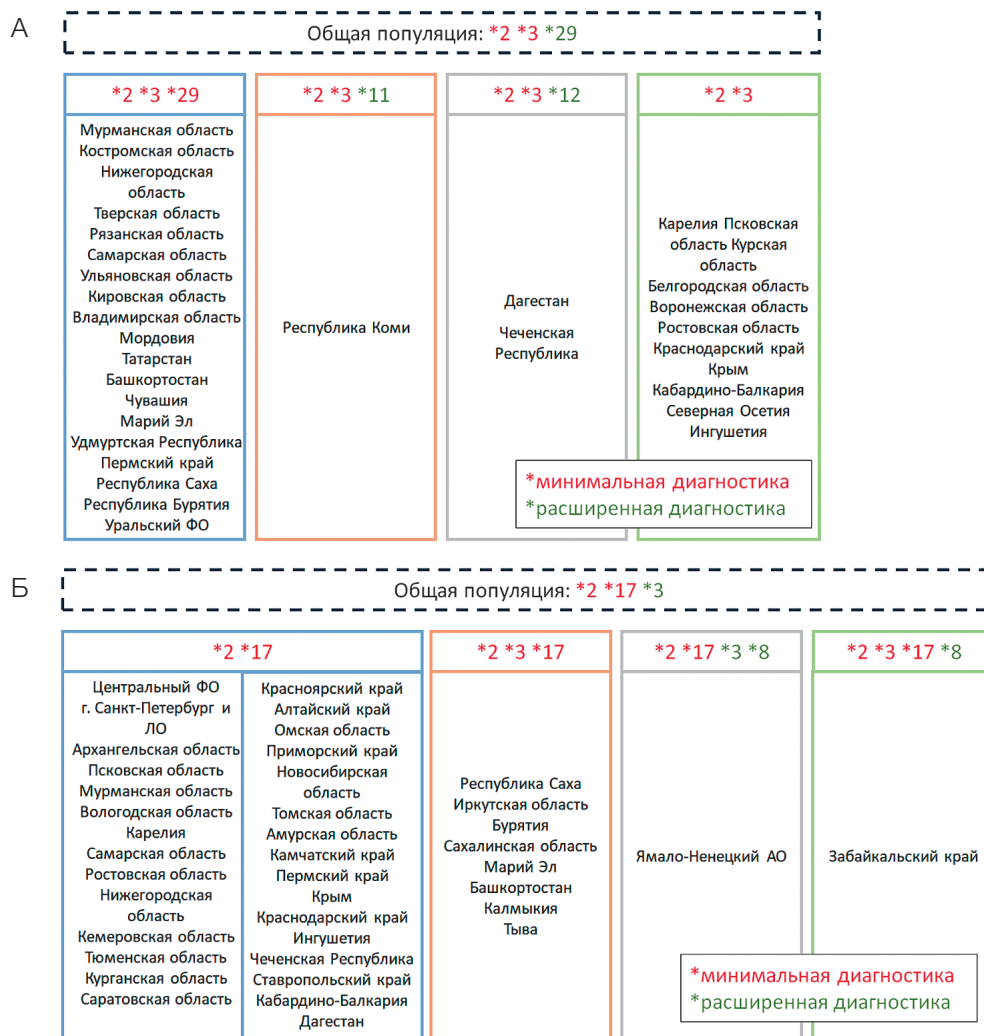


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Диагностические панели для генотипирования *CYP2C9* и *CYP2C19* у жителей РФ в отдельных регионах: А — аллельные варианты *CYP2C9*; в блоках выделены группы регионов и оптимальная диагностическая панель для них; Б — аллельные варианты *CYP2C19*; в блоках выделены группы регионов и оптимальная диагностическая панель для них; Уральский ФО — Уральский федеральный округ включает Курганскую, Свердловскую, Тюменскую, Челябинскую области и Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа; ЛО — Ленинградская область; Центральный ФО — Центральный федеральный округ, за исключением Орловской, Тамбовской, Липецкой, Брянской областей, которые не участвовали в анализе ввиду малого количества наблюдений

Ввиду высокого аллельного разнообразия *CYP2D6*, присутствия в популяционной структуре нескольких аллелей, распространенность которых составляет около 1%, полученное многообразие вариантов диагностических наборов ожидаемо в силу комбинаторных причин. Аллели *4, *10, *41 неизменно присутствовали в минимальном диагностическом наборе во всех исследуемых группах, в силу чего их можно считать наиболее значимыми в отношении генотипирования *CYP2D6* для российской популяции. Аллели *3, *6, *9, *59, как правило, присутствуют в одном из наборов. При этом некоторые регионы (республики Северная Осетия, Адыгея, Саха, Тыва, Калмыкия, в меньшей степени Бурятия) характеризовались меньшим генетическим разнообразием в отношении данного фермента, по этой причине представляется оправданным использование в них менее обширных диагностических панелей.

К отличиям качественного характера следует отнести присутствие аллелей *32 ($AS = 0,25$) и *7 ($AS = 0$) в некоторых субпопуляциях. *CYP2D6**32 встречался в республике Марий Эл в 0,85% случаев, Дагестане (0,75%), Кабардино-Балкарии (0,79%), Чувашии (0,67%), Чечне (1,43%) и Костромской области (0,52%). Значимое присутствие в аллельной структуре для *CYP2D6**7 было выявлено в Ингушетии (1,39%) и Чечне (1,64%).

В ряде исследованных нами выборок также были представлены редкие аллели *74 и *117 с неизвестной функцией, по причине чего они не были внесены в диагностические наборы. *CYP2D6**74 встречался в Хабаровском крае (0,53%), Пензенской (0,6%) и Калужской (0,52%) областях, Забайкальском (0,8%) и Камчатском (0,69%) краях. В свою очередь, носительство *CYP2D6**117 с частотой более 0,5% было зарегистрировано в некоторых северных регионах

Таблица 2. Диагностические панели для генотипирования *CYP2D6* у жителей отдельных регионов РФ

Регион	Минимальный диагностический набор аллельных вариантов	Расширенный диагностический набор
Общая популяция	*3, *4, *9, *10, *41	*6, *59
Курганская область	*3, *4, *10, *41	*6, *9, *59
Тульская область Владимирская область Саратовская область	*3, *4, *6, *9, *10, *41, *59	–
Республика Карелия Республика Башкортостан	*3, *4, *9, *10, *41, *59	*6
Смоленская область	*3, *4, *9, *10, *41	*59
Республика Мордовия	*3, *4, *6, *9, *10, *41	–
Ставропольский край Нижегородская область Белгородская область Калужская область Пензенская область Челябинская область Кемеровская область Архангельская область Ивановская область Тверская область Пермский край Алтайский край Иркутская область Забайкальский край Хабаровский край Ханты-Мансийский АО	*3, *4, *6, *9, *10, *41	*59
Ярославская область Амурская область	*4, *6, *9, *10, *41	*3
Марий Эл	*4, *10, *41	*3, *6, *9, *32
Костромская область	*3, *4, *9, *10, *41, *59	*6, *32
Мурманская область	*3, *4, *10, *41	*6, *9
Дагестан Кабардино-Балкария	*4, *10, *41	*6, *9, *32
Северная Осетия — Алания Адыгея	*4, *10, *41	*6, *9
Республика Ингушетия	*4, *7, *10, *41	–
Чувашская Республика	*4, *10, *41	*6, *9, *32, *59
Чеченская Республика	*4, *7, *10, *32, *41	–
Тыва	*4, *10, *41	–
Якутия Калмыкия	*4, *10, *41	*3, *9
Бурятия	*4, *10, *41	*3, *6, *9
Коми	*3, *4, *6, *9, *10, *41	–
Краснодарский край	*4, *6, *10, *41	*3, *59
Республика Крым Самарская область Оренбургская область Удмуртская Республика Сахалинская область	*4, *9, *10, *41	*3, *6, *59

Регион	Минимальный диагностический набор аллельных вариантов	Расширенный диагностический набор
Республика Татарстан Курская область Камчатский край	*4, *9, *10, *41	*3, *6
Новосибирская область Тюменская область	*4, *6, *9, *10, *41	*3, *59

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: «—» — отсутствие данных.

(Архангельская область — 0,58%, Вологодская область — 0,56%, Республика Карелия — 0,87%, Мурманская область — 0,53%), а также в Тюменской области (0,58%) и Пермском крае (0,68%).

Сопоставление с мировыми данными

Сравнение частот аллельных вариантов цитохромов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, выявленных в исследуемой популяции, с глобальными данными (рис. 2) демонстрировало сходство частотного распределения аллелей данных ферментов в популяционной

выборке РФ с таковым в общеевропейской популяции. Аллель CYP2C19*38 не учитывали в данном анализе, поскольку в более ранних номенклатурах она рассматривалась как субаллель дикого типа CYP2C19*1.001 [26] и по этой причине в используемых нами ресурсах о мировом аллельном распределении приравнивается к CYP2C19*1.

Присутствие в популяционной выборке РФ аллели CYP2C9*29 (около 1%), которая мало представлена в популяции европейцев (0,03%) и отсутствует в остальных биогеографических группах, за исключением восточноазиатской, где ее распространенность

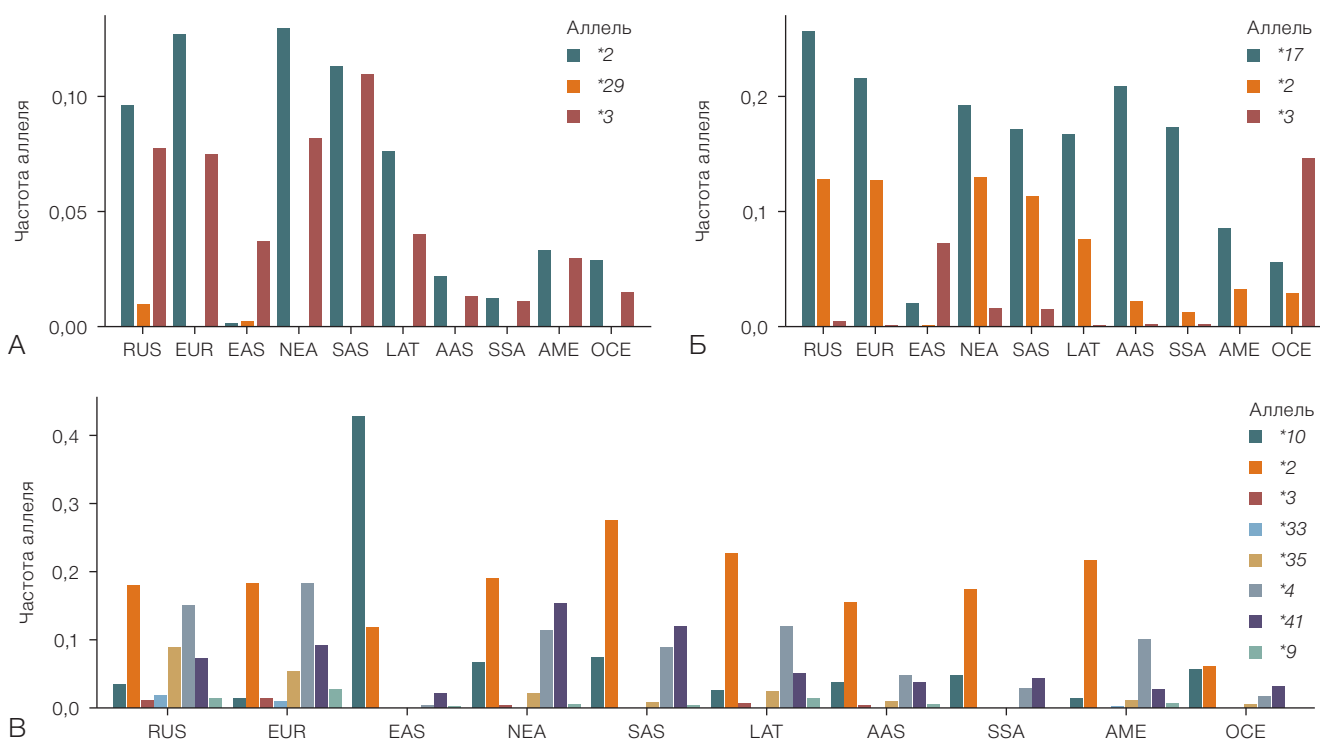


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Распределение аллелей изоферментов CYP2C9 (А), CYP2C19 (Б), CYP2D6 (В), встречающихся в российской популяции с частотой > 1%, в основных биогеографических группах: частоты аллелей (ось Y) представлены в абсолютных величинах; по оси X представлены популяции: RUS — российская (выборка настоящего исследования); EUR — Европы и жителей США европейского происхождения; EAS — восточноазиатская (Китай, Япония, Корея, частично Юго-Восточная Азия); NEA — ближневосточная (Ближний Восток, Кавказ, Северная Африка); SAS — южно- и центральноазиатская (Пакистан, Индия, Бангладеш); LAT — латиноамериканская, группы со смешанным индейским, европейским и африканским происхождением; AAS — афрокарибская; SSA — африканская к югу от Сахары; AME — коренные народы Северной и Южной Америки, OCE — коренное население Австралии, Океании и Новой Гвинеи

также невысока (0,22%), является наиболее заметным отличием российской выборки. Аллель *CYP2D6*10* в популяции РФ встречалась достоверно чаще, чем в европейской (3,7% против 1,57%, $p = 0,000$), что, вероятно, обусловлено ближневосточными (6,77%) и восточноазиатскими (42,84%) влияниями.

Типы метаболизма субстратов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*: общепопуляционная оценка и выделение регионов риска

В общей популяции генотип *CYP2C9*, соответствующий нормальному метаболизму его субстратов ($AS = 2$), встречался с частотой 66,34%, промежуточному метаболизму ($1 \leq AS < 2$) — 31,35%, медленному ($AS < 1$) — 2,31%. Таким образом, суммарно доля лиц, имеющих сниженную ферментную активность *CYP2C9*, составила 33,66%, то есть около $\frac{1}{3}$ населения. Региональное распределение доли лиц, имеющих сниженную ферментную активность *CYP2C9*, приведено на рисунке 4.

Исходя из полученных интервальных оценок могут быть выделены шесть субъектов, в которых частота носительства генотипа, ассоциированного со сниженным метаболизмом субстратов *CYP2C9*, достоверно выше общепопуляционной. Такими

регионами риска являются Чеченская Республика, Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Северная Осетия, Чувашия, Марий Эл, Удмуртская Республика, Татарстан. Напротив, благополучными с этой точки зрения являются республики Бурятия, Калмыкия, Тыва и Якутия. Для уточнения картины аллельного распределения в регионах риска проведено сравнение частот встречаемости вариантов *CYP2C9* с общепопуляционными оценками (рис. 3Б, 3В).

Полученные результаты продемонстрировали неоднородность выделенных нами регионов риска по внесемому вкладу тех или иных аллельных вариантов в повышение вероятности носительства сниженного метаболизма субстратов *CYP2C9*. Так, данный риск реализовался за счет увеличения частоты носительства аллели *CYP2C9*3* в республиках Чечня (18,89%, $p\text{-adj} = 9,4 \times 10^{-27}$), Кабардино-Балкария (12,68%, $p\text{-adj} = 3,8 \times 10^{-13}$), Дагестан (17,69%, $p\text{-adj} = 1,7 \times 10^{-89}$), Ингушетия (18,28%, $p\text{-adj} = 3,1 \times 10^{-40}$), Северная Осетия (11,04%, $p\text{-adj} = 9,3 \times 10^{-5}$), в дополнение к этому в Чечне и Дагестане несколько выше представленность аллели *CYP2C9*12* (0,71%, $p\text{-adj} = 2,1 \times 10^{-19}$ и 0,04%, $p\text{-adj} = 8,3 \times 10^{-22}$ соответственно). Вместе с тем аллель *CYP2C9*29* относительно высоко распространена в республиках

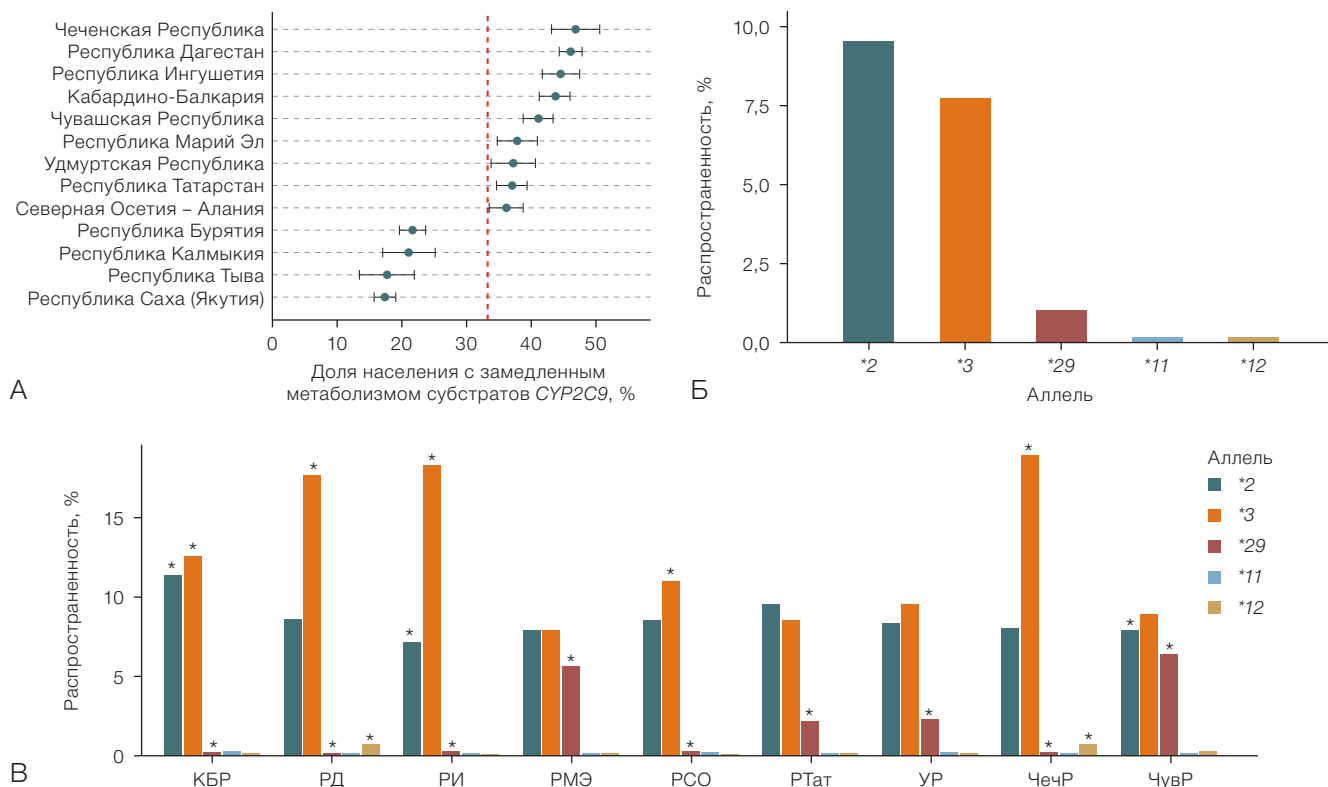


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Популяционные характеристики аллельного полиморфизма *CYP2C9*: А — региональное распределение доли носителей генотипов *CYP2C9*, соответствующих замедленному метаболизму субстратов фермента (представлены регионы с долей, отличающейся от популяционной); Б — популяционное аллельное распределение *CYP2C9*; В — аллельное распределение *CYP2C9* в регионах с увеличенной частотой носительства генотипов медленного/промежуточного метаболизма в сравнении с популяционным

Примечание: красная пунктирная линия отражает популяционную оценку; КБР — Кабардино-Балкарская Республика; РД — Республика Дагестан; РИ — Республика Ингушетия; РМЭ — Республика Марий Эл; РСО — Республика Северная Осетия — Алания; РТат — Республика Татарстан; УР — Удмуртская Республика; ЧечР — Чеченская Республика; ЧувР — Чувашская Республика «*» — частоты, статистически значимо отличающиеся от популяционных ($p\text{-adj} < 0,05$).

Марий Эл (5,61%, $p\text{-adj} = 1,1 \times 10^{-43}$), Чувашия (6,32%, $p\text{-adj} = 3,3 \times 10^{-104}$), Татарстан (2,15%, $p\text{-adj} = 2,5 \times 10^{-5}$), Удмуртия (2,17%, $p\text{-adj} = 0,009$), однако распространенность аллелей *2 и *3 в этих регионах сопоставима с общепопуляционной.

В исследованной нами выборке большинство людей имело нормальный (37,26%) или быстрый (30,38%) тип метаболизма субстратов CYP2C19. Доля носителей генотипов промежуточного метаболизма составляла 23,26%, сверхбыстрого (*17/*17) — 6,99%, медленного — 2,11%. Доли носителей генотипов замедленного и ускоренного метаболизма составляли 25,37 и 37,37% соответственно. Региональные различия долей

ускоренных и замедленных метаболизаторов представлены на рисунке 4А.

Республики Тыва, Якутия, Калмыкия и Бурятия характеризовались существенным снижением доли лиц с фенотипом ускоренного метаболизма и одновременным значительным увеличением процента замедленных метаболизаторов, последнее также справедливо в меньшей степени выраженности для Сахалинской, Иркутской и Новосибирской областей, а также Республики Карелия. Такие регионы, как Ингушетия, Чечня, Кабардино-Балкария, Дагестан, имели более низкие по сравнению с популяционными доли как ускоренных, так и замедленных метаболизаторов

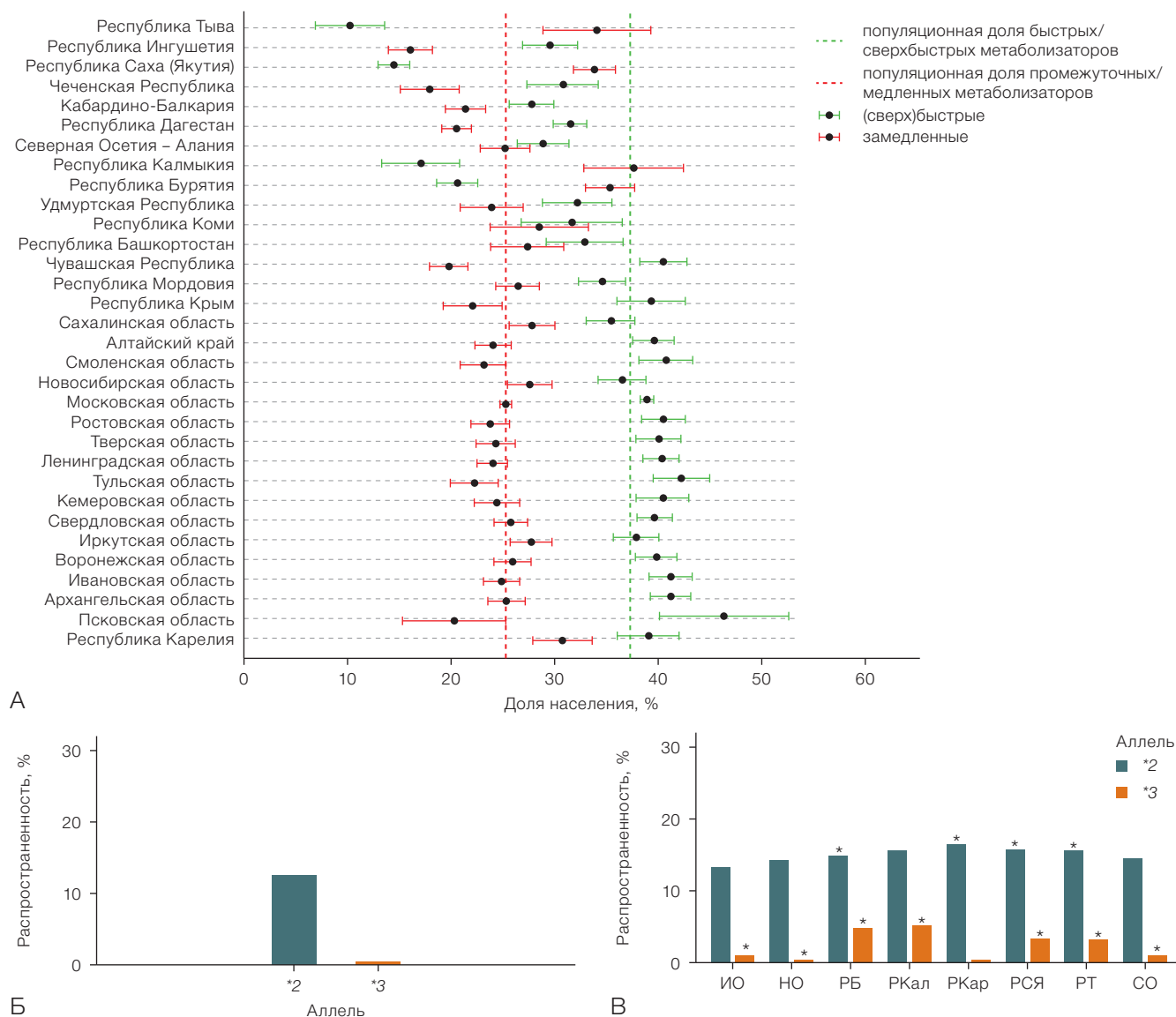


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Популяционные характеристики аллельного полиморфизма CYP2C19: А — региональное распределение метаболических фенотипов CYP2C19 (представлены регионы с долей, отличающейся от популяционной); Б — популяционное аллельное распределение CYP2C19; В — аллельное распределение CYP2C19 в регионах с увеличенной частотой носительства генотипов медленного/промежуточного метаболизма в сравнении с популяционным

Примечание: РТ — Республика Тыва; РСЯ — Республика Саха (Якутия); РКал — Республика Калмыкия; РБ — Республика Бурятия; РКар — Республика Карелия; СО — Сахалинская область; НО — Новосибирская область; ИО — Иркутская область «*» — частоты, статистически значимо отличающиеся от популяционных ($p\text{-adj} < 0,05$).

субстратов фермента CYP2C19. Увеличение представленности быстрого/сверхбыстрого фенотипа метаболизма наблюдали у жителей Чувашии, Алтайского края, Смоленской, Московской, Ростовской, Тверской, Ленинградской, Тульской, Кемеровской, Воронежской, Ивановской, Архангельской, Псковской областей.

Изменение доли носителей быстрого или сверхбыстрого метаболизма может быть реализовано только за счет изменения распространенности аллели *17, так как только она ассоциирована с увеличением ферментной активности CYP2C19. Для регионов с увеличенным носительством фенотипа замедленного метаболизма (Тыва, Якутия, Калмыкия, Бурятия, Карелия, Сахалинская, Новосибирская, Иркутская области) уточнялся характер аллельного распределения по сравнению с популяционным (рис. 4Б, 4В).

Полученные результаты распределения аллельных вариантов в регионах риска замедленного метаболизма субстратов CYP2C19 показывают, что данный риск реализуется не за счет присутствия редких аллелей в этих географических группах, а в силу большей представленности медленных аллелей, которые также распространены в общей популяции CYP2C19*3 и в меньшей степени CYP2C19*2.

Исследованная нами популяционная выборка характеризовалась нормальным метаболизмом

субстратов CYP2D6 в 91,72% случаев. Промежуточный тип метаболизма встречался в 4,32% наблюдений, сниженный — 3,97%. Доля замедленного метаболизма для популяции в целом составляла 8,29%; соответствующие данные представлены на рисунке 5А.

Низкий риск носительства генотипа, соответствующего замедленному метаболизму субстратов фермента, имели жители Тывы, Якутии, Калмыкии, Чувашии, Удмуртской Республики, Бурятии, Марий Эл, Башкортостана, Архангельской области. Несколько большую долю носителей промежуточного/медленного метаболизма регистрировали в Ростовской области (9,84%), Дагестане (10,17%) и Кабардино-Балкарии (10,05%). Аллельное распределение для CYP2D6 в этих регионах представлено на рисунках 5Б, 5В.

При сравнении встречаемости отдельных аллелей в регионах риска с общепопуляционными оценками было выявлено, что в Кабардино-Балкарской Республике выше встречаемость CYP2D6*41 (10,46%, $p\text{-adj} = 1,3 \times 10^{-5}$) и CYP2D6*10 (4,92%, $p\text{-adj} = 0,022$), в Республике Дагестан — аллелей CYP2D6*2 (20,96%, $p\text{-adj} = 1,5 \times 10^{-4}$) и CYP2D6*4 (17,98%, $p\text{-adj} = 1,5 \times 10^{-4}$). В Ростовской области после введения поправки на множественные сравнения различий встречаемости основных аллелей не выявлено.

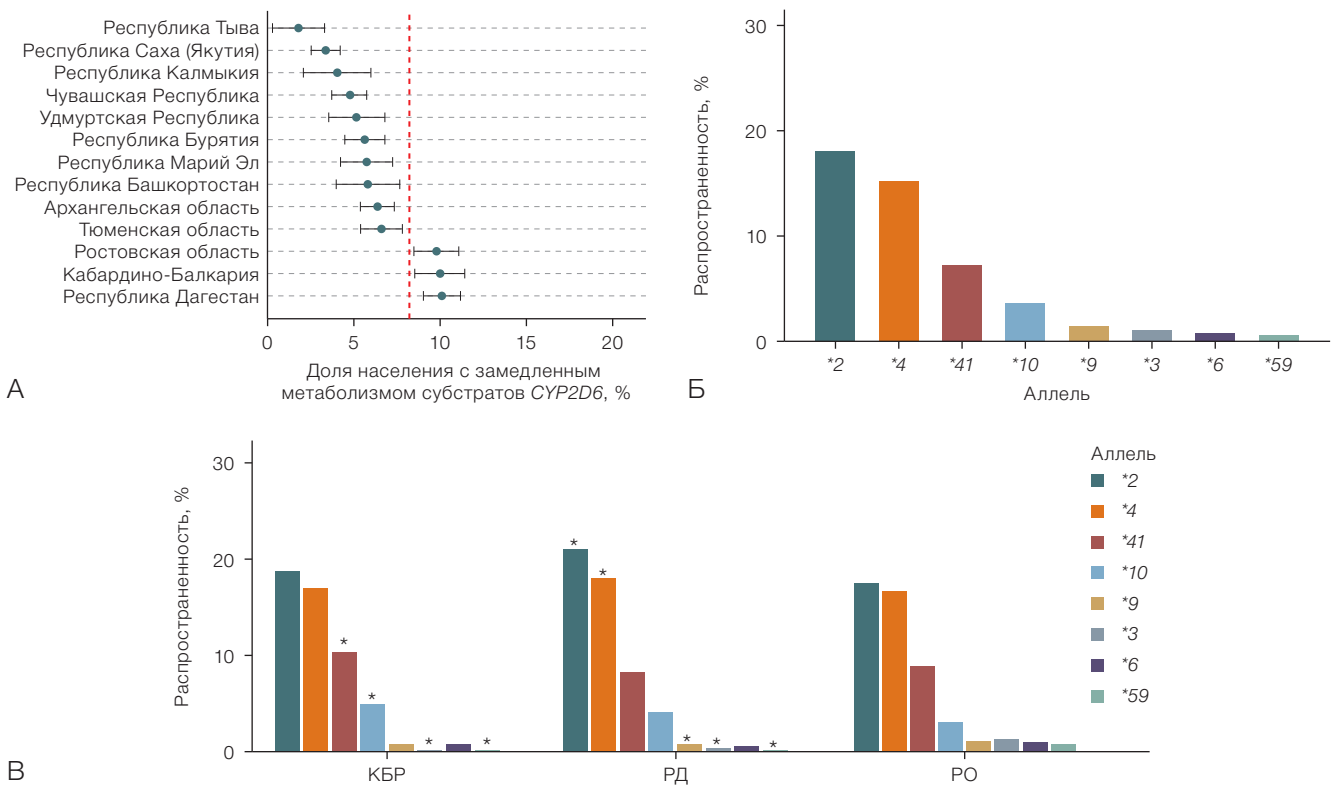


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Аллельное распределение для CYP2D6 в Ростовской области, Дагестане, Кабардино-Балкарии: А — региональное распределение доли носителей генотипов CYP2D6, соответствующих замедленному метаболизму субстратов фермента (представлены регионы с долей, отличающейся от популяционной); Б — популяционное аллельное распределение CYP2D6; В — аллельное распределение CYP2D6 в регионах с увеличенной частотой носительства генотипов медленного/промежуточного метаболизма в сравнении с популяционным; РО — Ростовская область; КБР — Кабардино-Балкарская Республика; РД — Республика Дагестан

Примечание: «*» — частоты, статистически значимо отличающиеся от популяционных ($p\text{-adj} < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования, полученные на крупной и репрезентативной популяционной выборке, вносят вклад в понимание аллельного полиморфизма *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* в российской популяции и создают предпосылки для спецификации объема фармакогенетического тестирования на региональном уровне. Широкое внедрение такого тестирования, являющегося неотъемлемой частью персонализированной медицины, невозможно без создания доступных инструментов диагностики, которые, в свою очередь, ограничиваются некоторым заранее определенным набором тестируемых вариантов. Наши результаты показывают, что наборы, сформулированные в рекомендациях AMP, не оптимальны для использования в российской клинической практике.

Предлагаемый AMP минимальный набор тестируемых аллелей для *CYP2C9* охватывает гаплотипы *2, *3, *5, *6, *8, *11, расширенный — *12, *13, *15 [11], при этом из них в российской популяции все варианты, кроме *2 и *3, имеют частоту встречаемости менее 0,5%, что делает тестирование их носительства нерациональным. Рекомендации AMP ориентированы в первую очередь на жителей Соединенных Штатов Америки и Европы, и включение большей части этих аллелей в данные рекомендации, вероятно, связано с относительно высокой их распространенностью у лиц африканского происхождения [6]. В свою очередь, *CYP2C9*29*, встречающийся приблизительно у 2% населения России и сопровождающийся снижением ферментной активности *CYP2C9* (AS = 0,5), не включен даже в расширенный набор рекомендаций AMP.

В минимальный набор генотипирования *CYP2C19*, предлагаемый AMP, включены гаплотипы *2, *3, *17 [12]; при этом, согласно нашим данным, *CYP2C19*3* скорее требует включения в минимальную диагностическую панель лишь в некоторых регионах, но не в популяции в целом, так как распространенность составляет менее 1%. В силу отсутствия функциональной роли этот вариант не был нами включен в потенциальные диагностические панели для *CYP2C19*. Предлагаемые AMP аллели для расширенной диагностики (*4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *35) не преодолевают порога распространенности 0,5% в российской популяции, поэтому целесообразность их включения в расширенные отечественные диагностические наборы представляется сомнительной.

Для рекомендаций в отношении генотипирования *CYP2D6* областью пересечения является набор аллелей *2, *3, *4, *9, *10, *41. Гаплотипы *5, *6, *17, *29 не актуальны для российской популяции, однако входят в минимальный набор AMP [10], вероятно, также ввиду высокой встречаемости в африканской и латиноамериканской популяциях. Потенциальными кандидатами на включение в расширенный набор диагностической панели для российской популяции являются аллели *6 (AS = 0), *59 (AS = 0,5), так как они имеют не исключительно редкую встречаемость и характеризуются влиянием на ферментную активность. Из них в расширенном списке, предлагаемом AMP, присутствует только аллель *CYP2D6*59* и в то же время фигурирует

свыше десяти других аллелей, неактуальных для жителей России.

Региональные различия аллельной структуры отражают генетическую неоднородность населения РФ. В популяции жителей Республики Коми вариант *CYP2C9*11* (AS = 0,5) соответствовал критерию включения в расширенный диагностический набор (распространенность 0,71%). Указанный вариант, согласно мировым данным, встречается только у выходцев из Африки к югу от Сахары [21] и включен в минимальный набор AMP. Сходная ситуация наблюдается для варианта *CYP2C9*12* (AS = 0,5), встречающегося у жителей Дагестана (0,75%) и Чеченской Республики (0,72%) и не встречающегося в мировых популяциях, за исключением смешанной ближневосточной с крайне низкой (менее 0,1%) распространенностью [21].

Из крайне редко встречающихся в глобальных популяциях гаплотипов *CYP2C19* нами был обнаружен вариант *8 (AS = 0) у жителей Ямало-Ненецкого автономного округа (0,51%) и Забайкальского края (0,58%), при этом аллель совсем не встречается у лиц восточноазиатского происхождения, что можно было бы ожидать, принимая во внимание географию данных регионов, а его учет не рекомендован AMP даже в рамках расширенного набора. Гаплотипы *CYP2D6*32*, *CYP2D6*74*, *CYP2D6*117*, представленные в отдельных регионах РФ, не входят в диагностические наборы AMP. *CYP2D6*32* характеризуется сниженной ферментной активностью (AS = 0,25) и встречается исключительно редко только в общеевропейской (0,3%), центрально-южноазиатской (0,2%) и южноафриканской (0,04%) популяциях⁹, при этом в Чеченской Республике его распространенность превышает 1%, в Марий Эл, Чувашии, Дагестане и Кабардино-Балкарии составляет 0,5–1%.

Для *CYP2D6*74* и *CYP2D6*117* функциональная роль не определена, однако, согласно рекомендациям CPIC, носители этих вариантов считаются промежуточными метаболиторами [22, 27]. Мы не включали их в рекомендуемые для диагностики панели ввиду недостаточно строгих свидетельств в пользу их функционального значения, однако по мере накопления данных позиция в отношении необходимости их учета может быть пересмотрена. *CYP2D6*74*, встречающийся с частотой 0,5–0,6% в Хабаровском, Забайкальском и Камчатском краях, Пензенской, Калужской областях, не встречается ни в одной биогеографической группе, за исключением жителей Африки, а *CYP2D6*117* встречается исключительно у европейцев с частотой менее 1%¹⁰.

Наиболее крупные российские биотехнологические компании, изготавливающие реагентные компоненты для полимеразной цепной реакции, имеют в своей продуктовой линейке праймеры для определения носительства *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. Таким образом, учет актуальных для российской популяции аллелей *CYP2C9*29* и, в меньшей степени, *CYP2C9*12* возможен только в рамках полногеномного секвенирования, но не рутинными средствами диагностики. Для *CYP2C19* доступный набор тестирования (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*) охватывает необходимый для большинства регионов набор вариантов, за исключением Ямало-Ненецкого автономного

⁹ PharmGKB. URL: <https://www.pharmgkb.org>

¹⁰ Там же.

округа и Забайкальского края, где относительную актуальность представляет тестирование носительства *CYP2C19**8 в рамках расширенной диагностики. Учитывая высокую вариабельность гена *CYP2D6*, объем диагностики также достаточно обширен и включает в себя установление носительства аллелей *3, *4, *10, *41, *6, *9, кроме того, частные лаборатории осуществляют определение делеции (*5) и дупликации гена. В оптимальный набор для тестирования населения РФ также следовало бы включить аллель *59, а в отдельных регионах — *32 и *7.

Важным ограничением нашего исследования является анализ только однонуклеотидных полиморфизмов и гаплотипов, предсказываемых на их основе. Структурные варианты, такие как крупные делеции (например, *CYP2D6**5) или вариации числа копий генов (например, *CYP2D6**1xN), не учитывались из-за невозможности точного определения копиности гена либо других крупных структурных вариаций по данным короткого полногеномного секвенирования со средним покрытием 30–40x. Это могло привести к недооценке частот некоторых клинически значимых аллелей, где структурные варианты вносят существенный вклад в фенотип метаболизма. Согласно литературным данным, *CYP2D6**1xN распространен в восточноазиатской популяции [6], по этой причине можно было бы ожидать схожую картину в восточных регионах России.

Помимо этого, необходимо отметить, что предложенные региональные панели служат важной основой для персонализации фармакотерапии, однако их внедрение в клиническую практику требует предварительного клинико-экономического обоснования. Важно оценить баланс между затратами на генетическое тестирование и потенциальным ущербом от неучета функционально

значимых вариантов. Для препаратов с узким терапевтическим индексом предварительное генотипирование может быть экономически оправданным при благоприятном профиле переносимости и отсутствии серьезных угроз, при неэффективности — избыточен. Таким образом, при разработке клинических рекомендаций должны быть учтены не только популяционно-генетические данные, но и тяжесть и риски предотвращаемых неблагоприятных реакций, стоимостные параметры и клинические исходы для конкретных лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Российская популяция в целом характеризуется сходством с общеевропейской в отношении аллельного полиморфизма *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, однако имеет отличительные черты как на общепопуляционном уровне, так и на уровне отдельных регионов, демонстрируя популяционную гетерогенность. Это подчеркивает важность не только разработки отечественных диагностических панелей, но и дифференцированного подхода к фармакогенетическому тестированию в разных биогеографических группах внутри страны. Установлена представленность исключительно редких по общемировым меркам аллелей *CYP2C9**29, *CYP2C9**11, *CYP2C9**12, *CYP2C19**8, *CYP2D6**32, *CYP2D6**7, *CYP2D6**74, *CYP2D6**117 в популяционной структуре либо в отдельных биогеографических группах Российской Федерации. Внедрение предложенных диагностических панелей в клиническую практику должно сопровождаться клинико-экономическим обоснованием для каждого препарата, чья эффективность или безопасность существенно зависят от генотипа *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6*.

Литература / References

- Dawes M, Aloise MN, Ang S, Cullis P, Dawes D, Fraser R, et al. Introducing pharmacogenetic testing with clinical decision support into primary care: a feasibility study. *CMAJ Open*. 2016;4(3):E528–34. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20150070>
- Baltzer Houllind M, Hansen L, Iversen E, Rasmussen HB, Larsen JB, Jorgensen S, et al. Pharmacogenetic testing of *CYP2D6*, *CYP2C19* and *CYP2C9* in Denmark: Agreement between publicly funded genotyping tests and the subsequent phenotype classification. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2024;134(5):756–63. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13990>
- Barbarino JM, Whirl-Carillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. *WIREs*. 2018;10(4):e1417. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1417>
- Zhang H-F, Wang H-H, Gao N, Wei JY, Tian X, Zhao Y, et al. Physiological Content and Intrinsic Activities of 10 Cytochrome P450 Isoforms in Human Normal Liver Microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016;358(1):83–93. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.233635>
- Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of *CYP2C9*: Functional and Clinical Considerations. *Journal of Personalized Medicine*. 2017;8(1):1. <https://doi.org/10.3390/jpm8010001>
- Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Laschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(4):688–700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
- Shubbar Q, Alchakee A, Issa KW, Adi AJ, Shorbagi AI, Saber-Ayad M. From genes to drugs: *CYP2C19* and pharmacogenetics in clinical practice. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1326776. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1326776>
- Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, ed. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);2012.
- Gong L, Klein CJ, Caudle KE, Moyer AM, Scott SA, Whirl-Carillo M, et al. Integrating Pharmacogenomics into the Broader Construct of Genomic Medicine: Efforts by the ClinGen Pharmacogenomics Working Group (PGxWG). *Clinical Chemistry*. 2025;71(1):36–44. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae181>
- Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Moyer AM, et al. Recommendations for Clinical *CYP2C9* Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2019;21(5):746–55. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.04.003>
- Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Scott SA, et al. Recommendations for Clinical *CYP2C19* Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2018;20(3):269–76. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.01.011>
- Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. *CYP3A4* and *CYP3A5* Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association

- for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2023;25(9):619–29.
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.06.008>
13. Gusakova M, Dzhumaniazova I, Zelenova E, Kashtanova D, Ivanov M, Mamchur A, et al. Prevalence of the cancer-associated germline variants in Russian adults and long-living individuals: using the ACMG recommendations and computational interpreters for pathogenicity assessment. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1420176.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420176>
 14. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennel T, Ruan J, Homer N, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009;25(16):2078–9.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>
 15. Pedersen BS, Quinlan AR. Mosdepth: quick coverage calculation for genomes and exomes. *Bioinformatics*. 2018;34(5):867–8.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx699>
 16. Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15(8):591–4.
<https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
 17. Najafov J, Najafov A. CrossCheck: an open-source web tool for high-throughput screen data analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):5855.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05960-3>
 18. Krusche P, Trigg L, Boutros PC, Mason CE, De La Vega FM, Moore BL, et al. Best practices for benchmarking germline small-variant calls in human genomes. *Nature Biotechnology*. 2019;37(5):555–60.
<https://doi.org/10.1038/s41587-019-0054-x>
 19. Liu Y, Lin Z, Chen Q, Chen Q, Sang L, Wang Y, et al. PAnno: A pharmacogenomics annotation tool for clinical genomic testing. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1008330.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1008330>
 20. Huddart R, Fohner AE, Whirl-Carillo M, Wojcik GL, Gignoux CR, Popejoy AB, et al. Standardized Biogeographic Grouping System for Annotating Populations in Pharmacogenetic Research. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;105(5):1256–62.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1322>
 21. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;109(2):302–9.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2008>
 22. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2023;114(1):51–68.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2903>
 23. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(1):37–44.
<https://doi.org/10.1002/cpt.597>
 24. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2022;112(5):959–67.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2526>
 25. Botton MR, Whirl-Carillo M, Del Tredici AL, Sangkuhl K, Cavallari LH, Agundez JAG, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021;109(2):352–66.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1973>
 26. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2023;114(1):51–68.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2903>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.С. Юдин — концептуализация; Е.Д. Спектор — методология, создание рукописи; А.А. Мамчур — визуализация; М.В. Иванов — формальный анализ; С.И. Митрофанов — программное обеспечение; Л.П. Кузьмина — ресурсы; И.В. Бухтияров — проведение исследования; А.А. Кескинов — администрирование проекта; С.М. Юдин — руководство исследованием; Д.А. Каштанова — редактирование рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmba.ru

Спектор Екатерина Дмитриевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>
ESpektor@cspfmba.ru

Мамчур Александра Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>
AMamchur@cspfmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>
MIvanov@cspfmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>
Mitrofanov@cspfmba.ru

Кузьмина Людмила Павловна, д-р мед. наук, профессор
Kuzmina@irioh.ru

Бухтияров Игорь Валентинович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-8317-2718>
Bukhtiyarov@irioh.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmba.ru

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
info@cspfmba.ru

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>
DKashtanova@cspfmba.ru