

Геногеография фармакогенетически значимых вариантов гена цитохрома CYP2C19 в народонаселении России и сопредельных стран

Изучена частота встречаемости основных вариантов гена цитохрома *CYP2C19*, участвующего в биотрансформации широкого спектра лекарственных препаратов. Создан картографический атлас: карты геногеографической изменчивости впервые дают прогноз о частоте вариантов *CYP2C19**1, *2, *3, *17 и их фармакогенетически значимых генотипах в населении России и сопредельных стран, в том числе для тех популяций, информация о которых пока отсутствует. Для вариантов *1 и *2 характерен сходный паттерн: совмещение долготного тренда роста частоты с запада на юго-восток и широтного роста частоты с севера на юг в азиатской части региона. Вариант *3 отличается четкостью долготного вектора роста частоты до мирового максимума в Приамурье. Вариант *17 имеет выразительный долготный тренд с противоположным вектором падения частоты с запада на юго-восток.

Эффективность и безопасность лекарственной терапии во многом определяется индивидуальными различиями в реакции пациентов на фармпрепараты. Фармакогенетическое тестирование дает возможность индивидуального выбора лекарства и подбора доз, однако тестирование каждого пациента трудновыполнимо и затратно. Но для этой же цели можно использовать знания о частотах встречаемости фармакогенетически значимых генов в генофондах народов многонациональной России.

Один из наиболее значимых в фармакогенетике — ген цитохрома *CYP2C19*, участвующий в биотрансформации широкого спектра лекарственных препаратов. Коллективом лаборатории популяционной генетики Медико-генетического научного центра (МГНЦ) при участии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Биобанка Северной Евразии исследованы частоты встречаемости вариантов гена *CYP2C19* (*CYP2C19* *1, *2, *3, *17) и частоты их генотипов. На основе полученных данных создан картографический атлас. Результаты этой работы опубликованы в журнале «Вестник РГМУ» <https://vestnik.rsmu.press/archive/2023/5/7/abstract?lang=ru>. Эта работа проведена при поддержке РНФ (грант № 21-14-00363).

Ген *CYP2C19*, относящийся к суперсемейству цитохромов *CYP450*, отличается высоким полиморфизмом. Фермент *CYP2C19* участвует в биотрансформации широкого спектра лекарственных препаратов, включая клопидогрел, омепразол, лансопризол, пропранолол, диазепам, имипрамин. Показано, что *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3 ассоциированы со снижением метаболической активности фермента, а *CYP2C19**17 - с ускоренным метаболизмом субстратов фермента.

Например, лекарственный препарат клопидогрел для носителей «нормального» генотипа *1/*1 применяется в дозах в соответствии с инструкцией. Генотипы *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17 отличаются меньшим снижением агрегации тромбоцитов и увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых событий. При накоплении в генотипе «медленных» аллелей (*2/*2, *2/*3, *3/*3) обнаруживается низкая эффективность клопидогрела и высокая остаточная реактивность тромбоцитов. Для группы «ультрабыстрых» метаболизаторов (*1/*17, *17/*17) характерно усиление антиагрегантной активности и снижение остаточной агрегации тромбоцитов, что может быть связано с риском развития кровотечений. Частота носительства разных SNP-маркеров *CYP2C19* и ассоциированная с ними резистентность к клопидогрелу носит ярко выраженную этнорасовую гетерогенность. Например, *CYP2C19**2 встречается у европеоидов (15%) вдвое реже, чем у монголоидов Восточной Азии (31%). Противоположный тренд известен для *CYP2C19**17: он широко распространен у европеоидов (22%) и редок (1,5%) у монголоидов Восточной Азии

Для анализа частот вариантов гена *CYP2C19* использовалась созданная коллективом база данных «Фармакогенетика популяций России и сопредельных стран» и база данных GG-base (популяции мира). Популяции с выборкой $N < 25$ образцов были включены в крупные метапопуляции вместе с другими популяциями в соответствии с общностью их этногенеза или региона. Суммарные выборки составили: *1 – 53 популяции, $N=2261$ образец; *2 – 79 популяций, $N=6346$; *3 – 92 популяции, $N=7517$; *17 – 35 популяций, $N=3313$.

Для «нормального» варианта *CYP2C19**1 (*1) в населении России прослеживается основной долготный тренд – увеличение частоты *1 с запада на юго-восток, он сочетается с широтной изменчивостью в азиатской части региона (рис. 1). Его средняя частота ($q^- = 0,58$) намного выше, чем у вариантов *2, *3, *17. Из общего долготного тренда есть исключения: низкие частоты сосредоточены не на западе региона, а в полосе, тянущейся от русских Вологодской и Костромской областей к народам Волго-Уральского региона, далее к южным русским популяциям и затем к народам Центрального и Восточного Кавказа. Второй центр низких частот обнаруживается на севере Дальнего Востока. Но при движении от него к югу частота резко возрастает до максимальных значений у эвенков Охотского побережья и народов Амура. Народы Сибири отличаются большим генетическим разнообразием: в Восточной Сибири (якуты) и на юге Западной Сибири (сибирские татары) преобладают высокие частоты, которые снижаются на севере Западной Сибири и в Южной Сибири.

Сочетание долготной и широтной изменчивости *1 еще ярче проявляется на карте «нормального» гомозиготного генотипа

*1/*1 (рис. 1Б) и «медленной» гетерозиготы *1/*2 (рис. 1В). Для «ультрабыстрой» гетерозиготы *1/*17 (рис. 1Д), связанной с риском развития кровоточений, характерен очень четкий, но противоположный вектор: падение частоты с запада на восток.

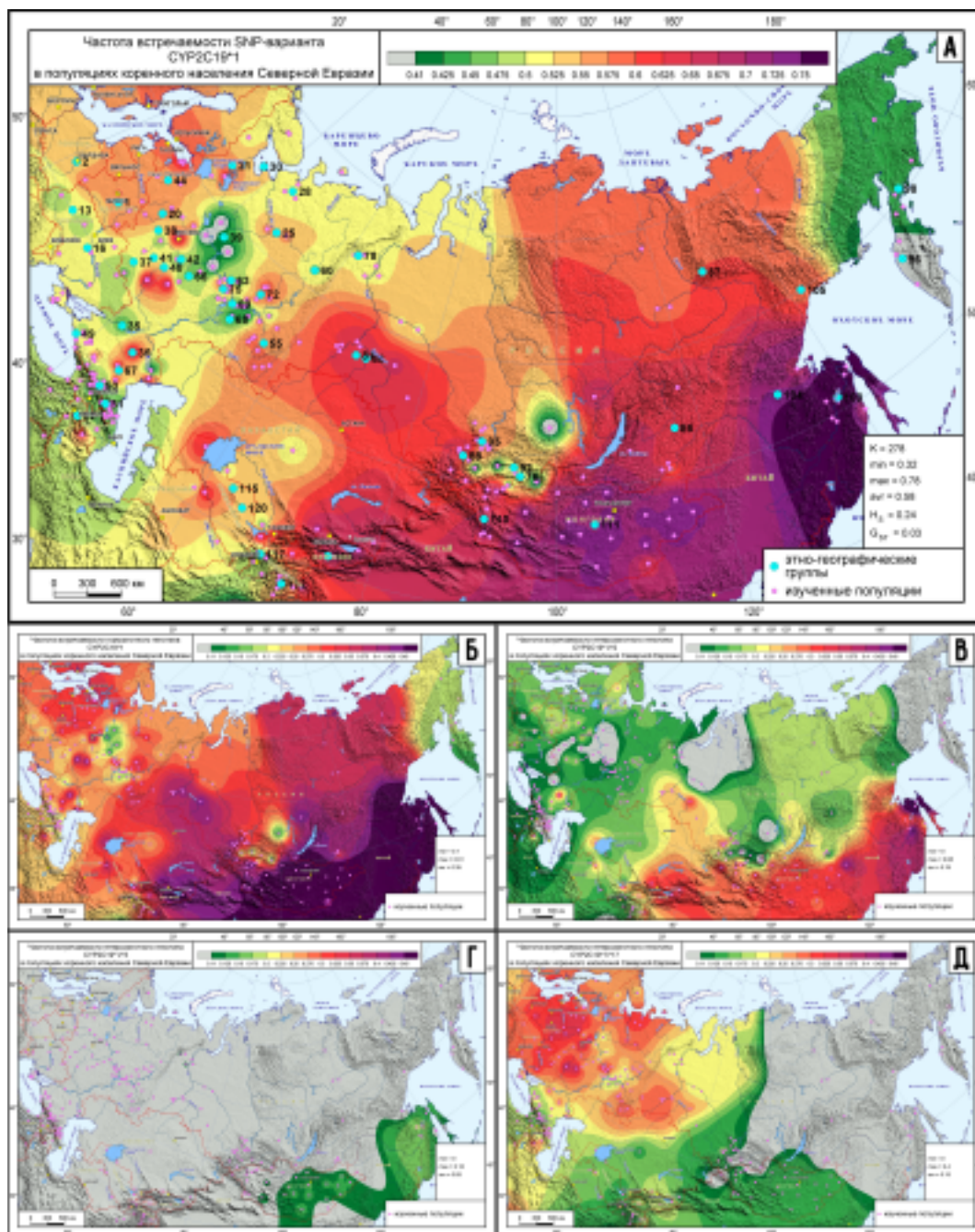


Рисунок 1 – Пространственная изменчивость CYP2C19*1 в коренном народонаселении России и сопредельных стран. 1А. Геногеография частоты SNP-варианта CYP2C19*1. 1Б. Геногеография частоты генотипа *1/*1. 1В. Геногеография частоты генотипа *1/*2. 1Г. Геногеография частоты генотипа *1/*3. 1Д. Геногеография частоты генотипа *1/*17.

Геногеографическая изменчивость варианта *CYP2C19*2* (*2) сходна с *1. При значительно меньших частотах (рис. 2А) также отмечается сочетание долготного и широтного трендов. Частота повышается с запада на восток, основной максимум приходится на Центральную Азию, всплеск частоты отмечается в Приамурье. Широтный тренд проявляется в Сибири: увеличение частоты *2 с севера к Центральной Азии. Оба тренда локально нарушаются. В европейской части на северо-западе обнаруживается дополнительный максимум частоты у вепсов, саамов, северных карел, финнов-ингерманландцев. Частоты выше средней обнаруживаются и у народов, говорящих на индоевропейских языках: на Русском Севере и на западе европейской части региона (Балканы, Белоруссия, запад России, Молдавия, Украина).

В русских популяциях частота *2 меняется в широком диапазоне (от 2% до 18%). В Приуралье она варьирует в более узких пределах, но в Зауралье у обских угров обнаружены неожиданно большие различия между хантами (5%) и манси (18%). На Северном Кавказе частоты *2 варьируют в очень широком диапазоне. Повышение частоты у калмыков обусловлено сохранением у них генетической памяти о центральноазиатской прародине.

В азиатской части региона тренд становится широтным: частота возрастает при движении с севера на юг. Ареал популяций с низкими значениями частоты простирается от хантов Зауралья на западе до Камчатки и Чукотки на востоке, а на юг — до Южной Сибири и Прибайкалья. Центральноеазиатский максимум на западе охватывает дунган, киргизов, монголов, северных алтайцев, сибирских татар, узбеков, уйгуров, шорцев. В Приамурье у нанайцев, орочей и эвенков частота *2 ниже, но дает неожиданно резкий всплеск в объединенной популяции негидальцев, нивхов и ульчей (43%).

Геногеография фармакогенетически значимых генотипов *2/*2 (рис. 2Б) и *2/*3 (рис. 2Г) однообразна. Гомозигота распространена по всему региону с низкой частотой ($q^- = 0,03$), незначительно возрастая к Центральной Азии и достигая максимума на Дальнем Востоке. Гетерозигота *2/*3 практически отсутствует в Европе, на Урале и в Западной Сибири, достигая невысоких частот в Монголии и в Приамурье.

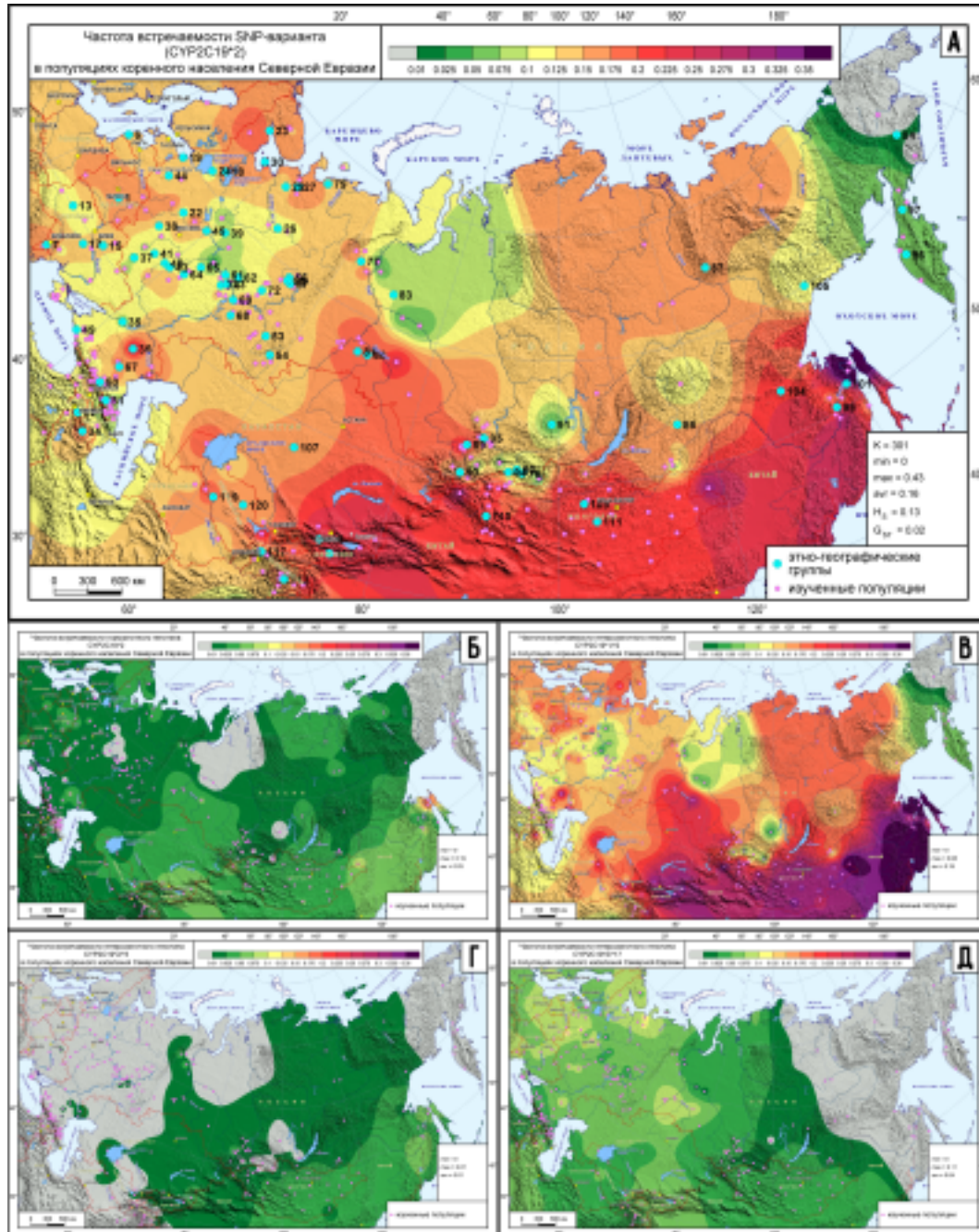


Рисунок 2 – Пространственная изменчивость *CYP2C19*2* в коренном народонаселении России и сопредельных стран. 2А. Геногеография частоты SNP-варианта *CYP2C19*2*. 2Б. Геногеография частоты генотипа *2/*2. 2В. Геногеография частоты генотипа *2/*1. 2Г. Геногеография частоты генотипа *2/*3. 2Д. Геногеография частоты генотипа *2/*17.

Пространственная изменчивость варианта *CYP2C19*3* (*3) отличается от предыдущих намного более ярко выраженным трендом (рис. 3А). максимальные частоты *3 вновь сосредоточены на юго-востоке региона в Забайкалье, у монголов-халха и в Приамурье. Некоторое повышение частоты проявляется у охотских эвенков и чукчей, продолжаясь на запад до ряда народов Южной Сибири и Центральной Азии. Исключением из этой закономерности является резкое повышение частоты у манси. В

европейской части региона вариант *3 или отсутствует, или крайне редок. В славянских популяциях заметная частота обнаружена только у белорусов, русских Архангельской области, русских Ярославской области, а также на Центральном Кавказе.

В целом для варианта *3 характерно постепенное возрастание частоты от нулевых значений на западе Северной Евразии до небольшой частоты (12%) на востоке и юго-востоке региона. Однако эти невысокие частоты оказываются максимальными в мировом масштабе (рис. 5А): высокие мировые частоты сосредоточены в Восточной Азии с максимумом в Приамурье.

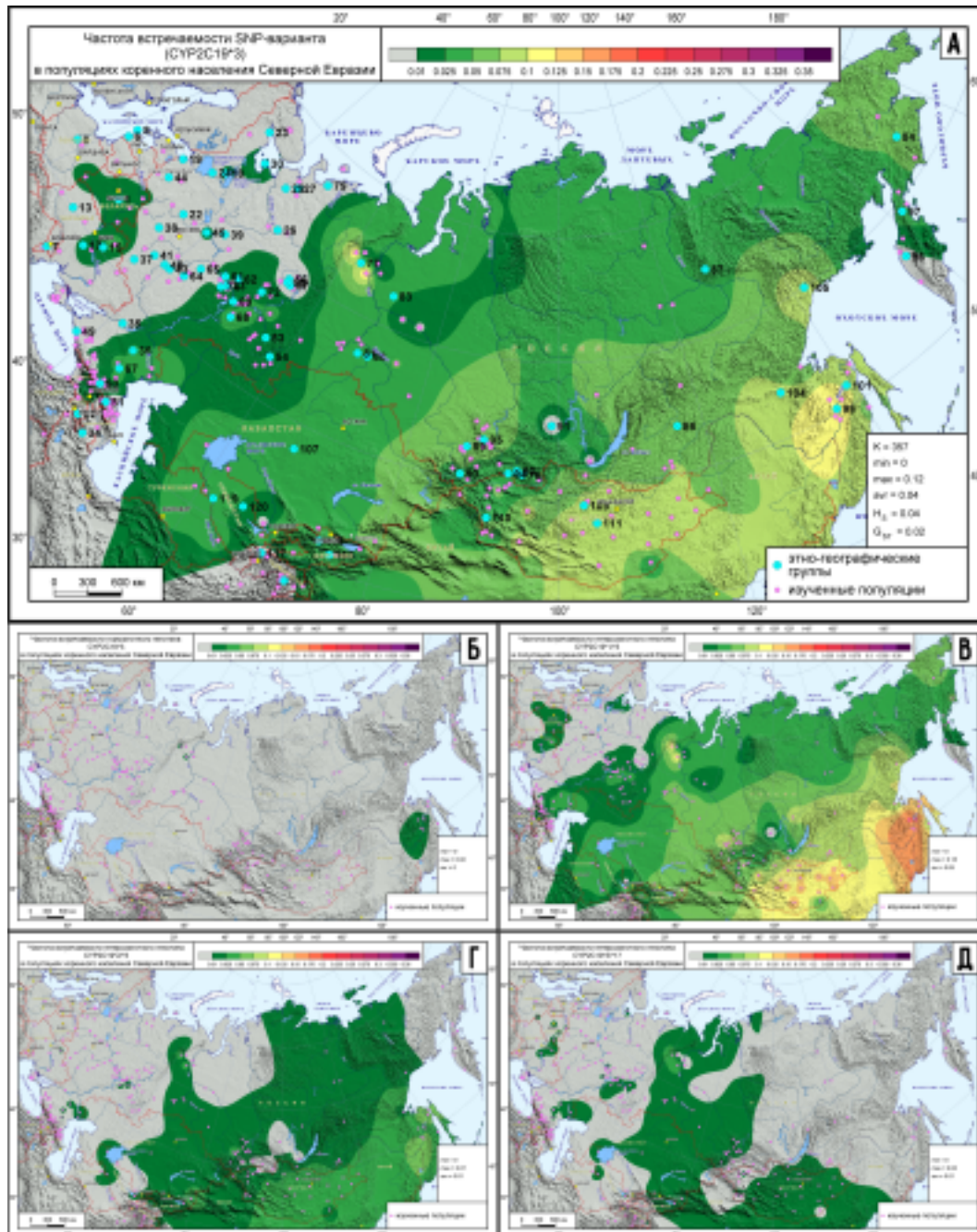


Рисунок 3 – Пространственная изменчивость CYP3C19*3 в коренном народонаселении России и сопредельных стран. 3А. Геногеография частоты SNP-варианта CYP3C19*3. 3Б. Геногеография частоты генотипа *3/*3. 3В. Геногеография частоты генотипа *3/*1. 3Г. Геногеография частоты генотипа *3/*2. 3Д. Геногеография частоты генотипа *3/*17.

Тренд изменчивости варианта CYP2C19*17 (*17) выражен намного ярче и противоположен по направлению вектора: закономерное падение частоты от максимальных значений (32%) на западе Северной Евразии до нулевой частоты на востоке и юго-востоке региона. Столь четкая изменчивость даже при невысокой средней частоте приводит к межпопуляционным различиям в четыре раза выше, чем для других вариантов.

Диапазон наибольших частот (27-32%) включил 12 популяций из 35 изученных по этому SNP-маркеру: все славянские популяции (белорусов, русских, украинцев), марийцев и чувашей Уральского региона, а также народы Закавказья. Следующий интервал (20-25%) объединил финноязычные народы (западные и коми-пермяки), обских угров, тюрков Урала (башкир и поволжских татар), а также народы Дагестана. Среди других популяций с частотами выше средней

(13-18%) обнаружены лишь две европейские популяции (удмурты и народы Южной Европы). Среди популяций с частотами ниже средней (0-12%) уже встречаются только народы Азии: Южной Сибири (алтайцы, тофалары, тувинцы, шорцы), Байкальского региона (эвенки), Дальнего Востока (нанайцы, народы Камчатки, эвенки, эвены, чукчи), Восточной и Центральной Азии.

Оба генотипа «ультрабыстрых» метаболизаторов (*17/*17, рис. 4Б; *1/*17, рис. 4В), характеризуются тем же трендом изменчивости – четкого падения частоты с запада на восток. Но диапазон их изменчивости различен: для варианта *17/*17 он мал (0-10%), а для *1/*17 в четыре раза выше (0-40%). Гетерозигота *3/*17 (рис. 4Д), кодирующая метаболизаторы промежуточной активности, обнаружена с крайне низкими частотами (0-5%) и практически отсутствует как на западе, так и на востоке Северной Евразии. География ее своеобразна: ареал тянется непрерывной полосой от обских угров на севере до народов Средней Азии, уходя затем на восток в Монголию и Восточную Азию.

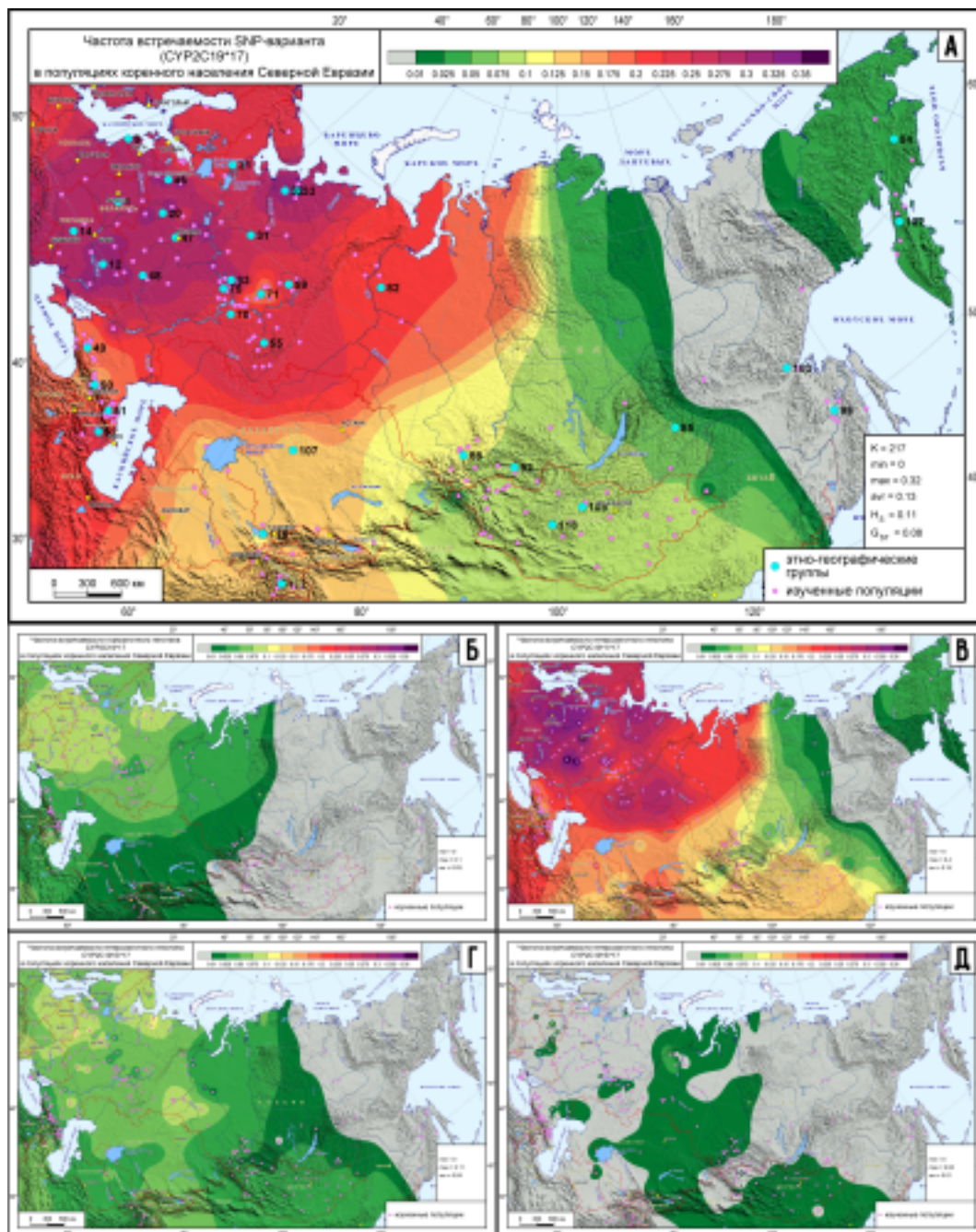


Рисунок 4 – Пространственная изменчивость CYP2C19*17 в коренном народонаселении России и сопредельных стран. 4А. Геногеография частоты SNP-варианта CYP2C19*17. 4Б. Геногеография частоты генотипа *17/*17. 4В. Геногеография частоты генотипа *17/*1. 4Г. Геногеография частоты генотипа *17/*2. 4Д. Геногеография частоты генотипа *17/*3.

Полученные данные показали, что в реальности размах изменчивости вариантов CYP2C19 намного выше, чем ранее показанные различия их частот в зависимости от расы. Информация о том, что CYP2C19*2 встречается у европеоидов (15%) в два раза реже, чем у монголоидов Восточной Азии (31%), явно недостаточна. Реальная изменчивость *2 определяется наложением на общий долготный вектор изменчивости широтного вектора в Сибири и дополнительного максимума в Европе. В русских популяциях частота CYP2C19*2 составляет около 11%, но при этом варьирует в очень широких пределах: от 2% в

Нижегородской области до 18% в Архангельской, Брянской и Смоленской областях.

Для варианта *17 в литературе указаны резкие этнорасовые различия: от 22% у европеоидов до 2% у монголоидов Восточной Азии. В работе получены более точные данные, что у европеоидов она варьирует в пределах от 15% у народов Южной Европы до 32% на севере у русских Архангельской области. У широкого круга популяций, условно относимых к монголоидам, размах изменчивости столь же велик: от 0 на Дальнем Востоке до 31% у марийцев Предуралья.

Поэтому необходим анализ реальной картины геногеографической изменчивости вместо использования прямолинейной схемы «европеоиды-монголоиды». Для практического использования в фармакогенетике важно, что до тех пор, пока современные данные охватывают не все народы России, карты геногеографической изменчивости впервые дают прогноз о частоте вариантов *CYP2C19**1, *2, *3, *17 и их фармакогенетически значимых генотипах для тех популяций, информация о которых отсутствует.

Источник:

Балановская Е.В., Абдуллаев Ш.П., Горин И.О., Белов Р.О., Мукатдарова Е.А., Пылёв В. Ю. Геногеография фармакогенетически значимых ДНК-маркеров *CYP2C19* суперсемейства цитохромов в народонаселении России и сопредельных стран // Вестник РГМУ. 2023. N 5. DOI: [10.24075/vrgmu.2023.039](https://doi.org/10.24075/vrgmu.2023.039)