

Ассоциация генетических детерминант метаболизма клопидогрела и клинических показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов бурятской национальности

Для корреспонденции:

Елена Михайловна Зеленская,
helenzlnsk@gmail.com

Поступила 2 сентября 2019 г.
Исправлена 24 октября 2019 г.
Принята к печати 30 октября 2019 г.

Цитировать:

Зеленская Е.М., Николаев К.Ю., Донирова О.С., Алтаев В.Д., Протасов К.В., Воронина Е.Н., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических детерминант метаболизма клопидогрела и клинических показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов бурятской национальности. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(2):39-46. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-39-46>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ORCID ID

Е.М. Зеленская, <https://orcid.org/0000-0001-9513-0366>
К.В. Протасов, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>
Г.И. Лифшиц, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Вклад авторов

Концепция и дизайн: В.Д. Алтаев, К.В. Протасов, Г.И. Лифшиц
Сбор, анализ и интерпретация данных: Е.М. Зеленская, К.Ю. Николаев, О.С. Донирова, В.Д. Алтаев, К.В. Протасов, Е.Н. Воронина, Г.И. Лифшиц
Написание статьи: Е.М. Зеленская
Исправление статьи: Е.М. Зеленская
Утверждение окончательной версии: все авторы

© Е.М. Зеленская, К.Ю. Николаев, О.С. Донирова, В.Д. Алтаев, К.В. Протасов, Е.Н. Воронина, Г.И. Лифшиц, 2019. Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Е.М. Зеленская¹, К.Ю. Николаев^{1,4}, О.С. Донирова², В.Д. Алтаев², К.В. Протасов³, Е.Н. Воронина¹, Г.И. Лифшиц¹

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

² Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, Российская Федерация

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

Актуальность. У части пациентов наблюдаются изменения активности клопидогрела за счет полиморфных вариантов rs4244285 (*2), rs4986893 (*3), rs12248560 (*17) в гене цитохрома CYP2C19, влияющих на метаболизм. Также есть данные о снижении эффективности клопидогрела у лиц, имеющих генотип T/T в rs2305948 гена VEGFR-2. Тем не менее этот препарат используется в России наиболее широко в силу доступности и наличия дженериков.

Цель. Оценить распространенность полиморфных вариантов гена CYP2C19 rs4244285 (*2), rs4986893 (*3), rs12248560 (*17) и VEGFR-2 rs2305948, а также факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов бурятской национальности, подвергшихся стентированию коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома.

Методы. В исследование включены 113 пациентов бурятской национальности, поступивших по экстренным показаниям для стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома. Пациенты стратифицированы по носительству аллелей CYP2C19 *2, *3, *17 и VEGFR-2 rs2305948. Всем пациентам определены следующие лабораторные показатели: глюкоза крови, липидный спектр, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, оценена выраженность атеросклероза коронарных сосудов.

Результаты. Определены частоты встречаемости генотипов по данным аллелям. Определены частоты встречаемости гаплотипов (CYP2C19 *2, *3, *17). Обнаружена ассоциация между носительством аллеля дикого типа VEGFR-2 rs2305948 и снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² ($\chi^2 = 4,185$, $p = 0,032$), с повышением артериального давления в анамнезе ($\chi^2 = 12,593$, $p = 0,001$). Для мужчин выявлена положительная корреляция аллеля C/C VEGFR-2 rs2305948 с числом значимых стенозов коронарных сосудов ($R = 0,227$, $p < 0,05$).

Заключение. У 46% обследованных пациентов бурятской национальности с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством выявлено носительство полиморфных вариантов гена CYP2C19, ассоциированное со снижением метаболизма клопидогрела и предрасположенностью к тромботическим осложнениям на фоне его приема. Выявлены ассоциации полиморфного варианта rs2305948 гена VEGFR-2 с рядом факторов сердечно-сосудистого риска, что, возможно, предполагает участие этого гена в атерогенезе.

Ключевые слова: бурят; клопидогрел; острый коронарный синдром; стентирование коронарных сосудов; этническая особенность; CYP2C19; VEGFR-2

Введение

В настоящее время важной составляющей профилактики осложнений острого коронарного синдрома является двойная антитромбоцитарная терапия [1]. Основные препараты для двойной антитромбоцитарной терапии — ацетилсалициловая кислота и второй антиагрегант: клопидогрел, тикагрелор или празугрел, использование которых позволяет снизить частоту тромботических осложнений. Однако, по данным Европейского общества кардиологов (2015), у части пациентов наблюдается резистентность к клопидогрелу за счет носительства полиморфных вариантов гена цитохрома *CYP2C19*, снижающих метаболизм [2]. Тем не менее этот препарат используется в России наиболее широко в силу доступности и наличия дженериков, что определяет приемлемую стоимость лечения и повышает приверженность к терапии на амбулаторном этапе.

Одной из многочисленных национальных групп, проживающих на территории Сибири, согласно Всероссийской переписи населения за 2010 г. [3], являются буряты. Буряты — коренное население Восточной Сибири, в то время как русские поселились на этой территории сравнительно недавно. Известно, что у бурят выше частота встречаемости аллелей, связанных со снижением метаболизма клопидогрела [4]. По данным литературы, наличие генотипа ТТ rs2305948 гена *VEGFR-2* достоверно чаще ассоциировано с увеличением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у азиатов [5], получающих клопидогрел после стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). К этой популяционной группе также относятся буряты. У российских пациентов распространенность минорного аллеля rs2305948 гена *VEGFR-2* не исследовалась. Однако персонализированный подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний представляется актуальным и для российских пациентов [6].

В данном исследовании оценена ассоциация генетических вариантов с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями сердечно-сосудистого риска у пациентов бурятской национальности, перенесших стентирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома. В данном исследовании оценена ассоциация генетических вариантов с клиническими,

лабораторными и инструментальными данными у пациентов бурятской национальности, перенесших стентирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома, что и было целью настоящей работы.

Методы

В одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование включены 113 жителей Улан-Удэ бурятской национальности с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных сосудов. Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации пациентов и их родителей, анализа родословной до второго поколения. Данный метод продемонстрировал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности на 99,86% [7].

От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании (Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук).

Критерии включения в исследование:

- 1) диагноз «острый коронарный синдром», требующий неотложной госпитализации и проведения стентирования коронарных сосудов;
- 2) наличие информированного согласия субъекта на участие в наблюдательном исследовании;
- 3) забор образца крови для определения агрегации тромбоцитов турбидиметрическим методом не позже чем через 6 ч после приема субъектом исследования нагрузочной дозы клопидогрела.

Критерии невключения/исключения из исследования:

- 1) предшествующий (последние 14 дней) прием клопидогрела и/или антикоагулянтов;
- 2) тромболитическая терапия на догоспитальном этапе;
- 3) активное (клинически значимое) кровотечение на момент скрининга;

- 4) известная непереносимость клопидогрела в анамнезе;
- 5) ЧКВ без стентирования коронарных сосудов (например, диагностическая процедура или баллонная ангиопластика);
- 6) отказ пациента (или законного представителя при невозможности субъекта выразить волю) от участия на любом из этапов исследования;
- 7) неспособность субъекта, по мнению исследователя, к взаимодействию (опросу) на визите 4, проводимом в форме телефонного контакта.

Всем пациентам в составе комплексной терапии назначена двойная антитромбоцитарная терапия. Пациенты получали клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг: 300 мг на госпитальном этапе и 300 мг на этапе скорой помощи, и поддерживающей — 75 мг. Всем пациентам проведено фармакогенетическое тестирование в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Материалом для исследования послужили 4 мл крови из вен локтевого сгиба, собранные с помощью вакуумной системы для взятия крови VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с этилендиаминтетраацетатом. Забор крови проводился на 3–5-е сут. от начала госпитализации. Выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Хранение выделенной ДНК осуществлялось при температуре -80°C . Определение аллелей CYP2C19 *2, CYP2C19 *3, CYP2C19 *17 и VEGFR-2 rs2305948 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

У всех пациентов при включении в исследование анализировали жалобы, анамнестические данные, проводили опрос по курению и оценивали наследственную отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям. У всех пациентов при поступлении отмечались повышенные маркеры повреждения миокарда (креатинкиназа-МВ, тропонин I), зарегистрированы изменения, характерные для ОКС, отмечены признаки острой сердечной недостаточности не более II ст. по классификации Киллипа. Всем пациентам проведена коронарография. Для коронарографии применялась ангиографическая система Siemens Artis One. Автоматическая подача контрастного вещества в

ангиографический катетер осуществлялась системой ACIST CVi. Во время коронарографии использовались интродьюсеры с гидрофильным покрытием RADIOFOCUS INTRODUCER II Coat, катетеры ангиографические Otorcucue Radiofocus (тип Judkins Left, Judkins Right). Гемостаз в месте пункции артерии осуществляется компрессионным устройством Terumo TR Band. При оценке данных коронарографии учитывались поражение ствола и стеноз ствола левой коронарной артерии не менее 50%, поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%. Также оценено количество гемодинамически значимых стенозов (более 70%) [8]. В течение госпитализации проводились стандартные клинические анализы крови: измерение уровня гемоглобина, лейкоцитов, содержания креатинина, мочевины, общего белка, общего билирубина, мочевой кислоты, глюкозы, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Вычисление скорости клубочковой фильтрации проведено по формуле СКД-EPI. Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова, в случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD).

Всем пациентам проводилась стандартная липидснижающая, антигипертензивная и двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) согласно современным рекомендациям по лечению ОКС. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовали t-тест Стьюдента. Ассоциации между признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Межгрупповое сравнение по распределению качественных признаков проводилось с помощью критериев χ^2 Пирсона и Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. При статистической обработке использовался пакет программ Statistica 10.0.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $63,9 \pm 11,4$ года. Доля мужчин составила 67,3%, женщин — 32,7%, 7,1% перенесли инфаркт в возрасте ранее 44 лет. Клиническая характеристика группы пациентов бурятской национальности с ОКС представлена ниже.

Показатель	Значение	Галлотипы по однонуклеотидным полиморфизмам гена <i>CYP2C19</i> представлены ниже.	
Возраст, годы	63,9 ± 11,4		
Мужчины, n (%)	76 (67,3)		
Анамнез жизни и сопутствующие заболевания		Носительство полиморфных вариантов <i>CYP2C19</i>	Количество пациентов, n (%)
Артериальная гипертензия, n (%)	86 (76,1)	*2 (+)/*3(+)/ *17(+)	0 (0)
Острый коронарный синдром в молодом возрасте (до 44 лет включительно), n (%)	8 (7,1)	*2 (+)/*3(+)/ *17(-)	5 (4,5)
Гиперхолестеринемия в анамнезе, n (%)	10 (8,8)	*2 (+)/*3(-)/ *17(+)	4 (3,5)
Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (36)	*2 (-)/*3(+)/ *17(+)	4 (3,5)
Фракция выброса левого желудочка <45%, n (%)	0 (0)	*2 (+)/*3(-)/ *17(-)	21 (18,6)
Факторы риска		*2 (-)/*3(+)/ *17(-)	9 (8,0)
Сахарный диабет, n (%)	22 (19,5)	*2 (-)/*3(-)/ *17(-)	18 (15,9)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	28 (22,8)	Наличие хотя бы одного аллеля гена <i>CYP2C19</i> , связанного со снижением активности клопидогрела	52 (46,0)
Курение, n (%)	36 (31,9)	Наличие хотя бы одного минорного аллеля гена <i>CYP2C19</i> , влияющего на активность клопидогрела	61 (54,0)
Лабораторные показатели			
Скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕП), n (%)	13 (11,5)		

Лабораторные данные представлены в табл. 1. Распределение аллелей и генотипов по носительству аллелей *CYP2C19* *2, *CYP2C19* *3, *CYP2C19* *17 и *VEGFR-2* rs2305948 представлено в табл. 2.

Таблица 1 Лабораторные показатели группы пациентов бурятской национальности с острым коронарным синдромом

Параметр	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	Количество пациентов, n
Гемоглобин, г/л	141,4	21,7	2,1	111
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9,6	3,5	0,3	111
Общий холестерин, ммоль/л	4,4	1,0	0,1	107
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,8	-0,8	0,1	106
Триглицериды, ммоль/л	1,3	0,7	0,1	105
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	84,1	21,4	2,0	107

Таблица 2 Распределение аллелей и генотипов по носительству аллелей *CYP2C19* *2, *CYP2C19* *3, *CYP2C19* *17 и *VEGFR-2* rs2305948 у пациентов бурятской национальности

Аллель	Частота аллеля, % n = 113	Частота генотипов, %		
		гомозигота	гетерозигота	дикий тип
<i>CYP2C19</i> *2	13,7	0,9	25,7	73,5
<i>CYP2C19</i> *3	12,4	0,9	23,0	76,1
<i>CYP2C19</i> *17	10,2	5,3	9,7	85,0
<i>VEGFR-2</i> rs2305948	12,5	0,9	22,1	72,6

Таблица 3 Ассоциация между носительством генотипа C/C VEGFR-2 rs2305948 и скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²

		Скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ² (СКД-EP)		χ^2	p
		да	нет		
VEGFR-2 rs2305948	C/T + T/T, n	0	24	4,185	0,032
	C/C, n	12	66		

Распределение аллелей соответствовало распределению Харди – Вайнберга (CYP2C19*2:

$$\chi^2 = 0,695, p = 0,40;$$

$$CYP2C19*3: \chi^2 = 0,345, p = 0,55;$$

$$VEGFR-2 \text{ rs2305948: } \chi^2 = 0,308, p = 0,57).$$

Выявлена ассоциация между носительством генотипа C/C VEGFR-2 rs2305948 и скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² ($\chi^2 = 4,185, p = 0,032$) (табл. 3). Выявлена ассоциация между носительством хотя бы одного минорного аллеля VEGFR-2 rs2305948 (C/T + T/T) с повышением артериального давления в анамнезе ($\chi^2 = 12,593, p = 0,001$) (табл. 4).

Оценено количество гемодинамически значимых стенозов (более 70%) в трех коронарных артериях и стволе левой коронарной артерии у пациентов бурятской национальности. Если рассматривать выборку пациентов мужского пола, становится достоверна положительная корреляция аллеля C/C VEGFR-2 rs2305948 с количест-

Таблица 4 Ассоциация между носительством генотипа C/C VEGFR-2 rs2305948 и повышением артериального давления в анамнезе

		Повышение артериального давления в анамнезе		χ^2	p
		да	нет		
VEGFR-2 rs2305948	C/T + T/T, n	13	13	4,185	0,032
	C/C, n	26	82		

вом значимых стенозов коронарных сосудов ($R = 0,227, p = 0,017$).

Обсуждение

Выявлено, что более половины пациентов бурятской национальности (54,9%) имеют хотя бы один из значимых полиморфных аллелей гена CYP2C19, влияющих на метаболизм клопидогрела, а 46% являются носителями «медленных» аллелей. По результатам предыдущих исследований [9], в различных регионах России 16,0–27,5% пациентов имеют хотя бы один из «медленных» аллелей гена CYP2C19. Среди бурят, как показало наше исследование, такие пациенты встречаются достоверно чаще ($p < 0,05$). Данные о более высокой частоте аллелей, связанных со снижением активности клопидогрела у пациентов с ОКС бурятской национальности, уникальны. Это дает основание для рекомендации других современных антиагрегантных препаратов пациентам бурятской национальности.

Частота аллелей сопоставима с данными литературы, полученными на здоровых добровольцах

Таблица 5 Частота встречаемости полиморфных аллелей гена CYP2C19 в различных популяциях у здоровых добровольцев

Генетический вариант	Южная/Центральная Азия [10]	Ближний Восток [10]	Африка [10]	Восточная Азия [10]	Европа [10]	Америка [10]	Русские [4]	Буряты [4]
CYP2C19*2 rs4244285	0,35	0,12	0,15	0,29	0,15	0,12	0,154	0,162
CYP2C19*3 rs4986893	0,024	0,011	0,0052	0,089	0,0042	0,00028	0,000	0,092
CYP2C19*17 rs12248560	–	–	0,16	0,027	0,21	0,18	0,268	0,061

бурятской национальности [4]. Носительство полиморфных вариантов CYP2C19 *2, *3, *17 отличается у людей разной национальности [10]. Сравнительные данные представлены в табл. 5.

Лабораторное обследование показало, что уровень липопротеидов низкой плотности был выше рекомендуемого Российским кардиологическим обществом для пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [11].

VEGFR-2 — ген рецептора 2-го типа к фактору роста эндотелия. Рецепторы 2-го типа к фактору роста эндотелия располагаются на поверхности эндотелиальных клеток, принимают участие в неоангиогенезе и атерогенезе. Носительство генотипа TT (*VEGFR-2* rs2305948) достоверно чаще ассоциировано с увеличением неблагоприятных кардиоваскулярных событий у азиатов [5]. В нашем исследовании выявлена достоверная ассоциация аллеля C/C со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², а также положительная корреляция с увеличением количества гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов у мужчин. Это согласуется с данными исследования [12], где показано, что у пациентов из Сургута с острым коронарным синдромом сочетание гомозиготных аллельных вариантов *VEGFR-2* *C/*C и CYP2C19 *17/*17 ассоциировано с показателями тяжелого коронарного атеросклероза. В доступной нам литературе не описаны такие ассоциации у пациентов с ОКС. По данным литературы, фактор роста эндотелия сосудов индуцирует фосфорилирование рецептора-2 VEGF (*VEGFR-2*) и активирует сигнальный путь, приводящий к миграции, пролиферации и сохранению пула предшественников эндотелиальных клеток. Фактор роста эндотелия сосудов может не только способствовать прогрессу реканализации кровеносных сосудов и установлению коллатерального кровообращения, но также усиливать зависимую вазодилатацию эндотелиальных клеток. Эти факторы тесно связаны с развитием ишемической болезни сердца [13]. В нашем исследовании выявлена ассоциация между носительством хотя бы одного минорного аллеля полиморфного варианта rs2305948 гена *VEGFR-2* (C/T + T/T) с повышением артериального давления в анамнезе. Возможно, такой эффект связан с эндотелиальной дисфункцией, которая развивается

вследствие уменьшения количества и сниженной пролиферации эндотелиальных клеток-предшественников [14, 15]. Таким образом, оценка вклада генетических маркеров в атерогенез для персонализации терапии пациентов коренных народов Сибири с ОКС представляется актуальной и значимой для практического здравоохранения.

Ограничения

Для сравнения оценены литературные данные о распространенности генотипов CYP2C19 (*2, *3 и *17 аллели) у здоровых добровольцев бурятской национальности [8]. В будущем планируется группа сравнительного контроля для оценки частоты носительства полиморфных вариантов у русских пациентов с ОКС, проживающих в Улан-Удэ.

Выводы

У 46% пациентов бурятской национальности с ОКС, подвергнутых ЧКВ, имеются генетические маркеры предрасположенности к тромботическим осложнениям на фоне приема клопидогрела после стентирования коронарных сосудов. Обнаруженные ассоциации rs2305948 гена *VEGFR-2* с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками позволяют предположить влияние данного полиморфизма на течение коронарного атеросклероза. Получен достоверный вклад полиморфизма *VEGFR-2* rs2305948 в тяжесть развития атерогенеза коронарных артерий и артериальную гипертензию у пациентов бурятской национальности. Выявлена достоверная ассоциация аллеля C/C гена *VEGFR-2* со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м².

Список литературы / References

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;10(6):7-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>]
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes

- in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. PMID: 26320110. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Тома официальной публикации итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство: 742-845. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm. Дата обращения: 21.06.2019. [The volume of the official publication of the 2010 All-Russian Population Census. Volume 4. National composition and language proficiency, citizenship: 742-845]
 - Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Мирзаев К.Б., Рыжикова К.А., Шуев Г.Н., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Когай В.В., Сычев Д.А. Частота полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(3):43-50. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-43-50> [Kitaeva E.Y., Shprakh V.V., Mirzaev K.B., Ryzhikova K.A., Shuev G.N., Sozaeva Zh.A., Pimenova Y.A., Kogay V.V., Sychev D.A. The frequency of CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms associated with a change in the antiplatelet effect of clopidogrel in Russians and Buryats. *Siberian Medical Review.* 2018;(3):43-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-43-50>]
 - Zhang L., Zhang Y.Q., Han X., Zhang Z.T., Zhang Z.Q. Association of VEGFR-2 gene polymorphisms with clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1663-e1670. PMID: 25738571. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000231>
 - Belozerceva L.A., Voronina E.N., Kokh N.V., Tsvetovskaya G.A., Momot A.P., Lifshits G.I., Filipenko M.L., Shevela A.I., Vlasov V.V. Personalized approach of medication by indirect anticoagulants tailored to the patient russian context: what are the prospects? *EPMA J.* 2012;3(1):3-10. PMID: 23016735, PMCID: PMC3492156. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-3-10>
 - Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardina S.L.R., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet.* 2005;(76):268-75. PMCID: PMC1196372, PMID: 15625622. <https://doi.org/10.1086/427888>
 - Daoulah A., Elkhatieb O.E., Nasser S.A., Al-Murayeh M., Al-Kaabi S., Lotfi A., Alama M.N., Al-Faifi S.M., Haddara M., Dixon C.M., Alzahrani I.S., Alghamdi A.A., Ahmed W., Fathey A., Haq E., Alsheikh-Ali A.A. Socioeconomic factors and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography: a multicentre study of Arabian Gulf States. *Open Cardiovasc Med J.* 2017;11:47-57. PMID: 28553410, PMCID: PMC5427707. <https://doi.org/10.2174/1874192401711010047>
 - Мирзаев К.Б., Барбараш О.Л., Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Апарцин К.А., Сараева Н.О., Горохова А.В., Николаев К.Ю., Батуева К.Ю., Конова О.Д., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Гиляров М.Ю., Андреев Д.А., Лифшиц Г.И., Сычев Д.А. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. *Креативная кардиология.* 2017;11(1):8-19. <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2017.01.02> [Mirzaev K.B., Barbarash O.L., Ganyukov V.I., Kochergin N.A., Apartsin K.A., Saraeva N.O., Gorohova A.V., Nikolaev K.Yu., Batueva K.Yu., Konova O.D., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Sozaeva Zh.A., Gilyarov M.Yu., Andreev D.A., Lifshits G.I., Sychev D.A. The frequency of CYP2C19 allelic variants in patients with acute coronary syndrome in central, eastern, northern Siberia and Moscow region. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology.* 2017;11(1):8-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2017.01.02>]
 - Fricke-Galindo I., Céspedes-Garro C., Rodrigues-Soares F., Naranjo M.E., Delgado Á., de Andrés F., López-López M., Peñas-Lledó E., Llerena A1. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(2):113-23. PMID: 26503820. <https://doi.org/10.1038/tj.2015.70>
 - Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>]
 - Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю., Апарцин К.А., Горохова А.В., Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Региональные аспекты связей полиморфизма гена VEGFR2 с атеросклерозом коронарных артерий при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):61-65. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-61-65> [Nikolaev K.Y., Urvantseva I.A., Batueva K.Y., Apartsin K.A., Gorokhova A.V., Ganyukov V.I., Kochergin N.A., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. Regional aspects of the links of VEGFR2 gene polymorphism with coronary arteries atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;10(10):61-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-61-65>]
 - Liu D., Song J., Ji X., Liu Z., Cong M., Hu B. Association of genetic polymorphisms on VEGFA and VEGFR2 with risk of coronary heart disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3413. PMID: 27175642, PMCID: PMC4902484. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003413>
 - Berezin A.E. Endothelial progenitor cells dysfunction and impaired tissue reparation: The missed link in diabetes mellitus development. *Diabetes & Metabolic Syndrome.* 2017;11(3):215-220. PMID: 27578620. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.007>
 - Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., Коледа Н.В., Гуськова Е.В. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом. *Кардиология.* 2013;53(8):72-75. [Knauer N.Yu., Lifshits G.I., Voronina E.N., Koleda N.V., Guskova E.V. The information content of genetic markers to optimize personalized therapy with clopidogrel. *Kardiologiya.* 2013;53(8):72-75. (In Russ.)]

Association between genetic determinants of clopidogrel metabolism and clinical cardiovascular risk indicators in Buryat patients

Elena M. Zelenskaya¹, Konstantin Y. Nikolaev^{1,4}, Oyuna S. Donirova², Vadim D. Altayev², Konstantin V. Protasov³, Elena N. Voronina¹, Galina I. Lifshits¹

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russian Federation

³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

⁴Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Elena M. Zelenskaya, helenzlnsk@gmail.com

Background. In some patients, the metabolism of clopidogrel is altered because of the presence of polymorphic variants rs4244285 (* 2), rs4986893 (* 3) and rs12248560 (* 17) in the *CYP2C19* gene. There is also evidence of decreased efficacy of clopidogrel in individuals with the T/T genotype in the variant rs2305948 of the *VEGFR-2* gene. Nevertheless, this medication is used widely in Russia due to the availability of generic anticoagulants.

Aim. To assess the prevalence of the following polymorphic variants of *CYP2C19* rs4244285 (* 2), rs4986893 (* 3) and rs12248560 (* 17); assess the prevalence of the rs2305948 variant of *VEGFR-2*, and determine cardiovascular risk factors in patients of Buryat nationality.

Methods. The study included 113 patients of Buryat nationality who underwent coronary stent placement due to acute coronary syndrome. Patients were stratified by the presence of the following alleles: *CYP2C19* * 2, * 3, * 17 and *VEGFR-2* rs2305948. The following laboratory parameters were measured for all patients: blood glucose, lipid spectrum, creatinine, and glomerular filtration rate. The severity of coronary atherosclerosis was evaluated.

Results. The frequencies of the alleles and haplotypes (*CYP2C19* * 2, * 3 and * 17) were determined. An association between the carriage of the C/C genotype in rs2305948 and a <60 ml/min/1.73 m² decrease in glomerular filtration rate ($\chi^2 = 4.185$, $p = 0.032$) were found. Additionally, the C/C genotype in rs2305948 was associated with higher blood pressure ($\chi^2 = 12.593$, $p = 0.001$). For men, we identified a positive correlation between the rs2305948 C/C allele and the number of significant coronary stenoses ($R = 0.227$, $p < 0.05$).

Conclusion. In 46% of Buryat patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention, the *CYP2C19* * 2, * 3 polymorphic variants were associated with a decrease in the metabolic rate for clopidogrel. Furthermore, we identified several associations between the C/C genotype in the rs2305948 variant of *VEGFR-2* with a number of cardiovascular risk factors.

Keywords: acute coronary syndrome; Buryats; clopidogrel; coronary stenting; *CYP2C19*; ethnic characteristics; *VEGFR-2*

Received 2 September 2019. Revised 24 October 2019. Accepted 30 October 2019.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Conception and study design: V.D. Altayev, K.V. Protasov, G.I. Lifshits

Data collection and analysis: E.M. Zelenskaya, K.Y. Nikolaev, O.S. Donirova, V.D. Altayev, K.V. Protasov, E.N. Voronina, G.I. Lifshits

Drafting the article: E.M. Zelenskaya

Critical revision of the article: E.M. Zelenskaya

Final approval of the version to be published: E.M. Zelenskaya, K.Y. Nikolaev, O.S. Donirova, V.D. Altayev, K.V. Protasov, E.N. Voronina, G.I. Lifshits

ORCID ID

E.M. Zelenskaya, <https://orcid.org/0000-0001-9513-0366>

K.V. Protasov, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

G.I. Lifshits, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Copyright: © 2019 Zelenskaya et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Zelenskaya E.M., Nikolaev K.Y., Donirova O.S., Altayev V.D., Protasov K.V., Voronina E.N., Lifshits G.I. Association between genetic determinants of clopidogrel metabolism and clinical cardiovascular risk indicators in Buryat patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(3):39-46. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-39-46> (In Russ.).