

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-008.1:575

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Улитина А. С.¹, Сироткина О. В.^{1, 2}, Вершинина Е. Г.¹,
Эскерова М. Ф.¹, Бабенко А. Ю.¹, Вавилова Т. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

Контактная информация:

Улитина Анна Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.06.2024
и принята к печати 09.07.2024.

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти как в России, так и во всем мире. Острый коронарный синдром (ОКС) развивается на фоне ишемической болезни сердца и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. На эффективность и безопасность фармакотерапии ОКС могут влиять индивидуальные генетические особенности пациента, в первую очередь однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) первичной структуры ДНК. Обзор литературы содержит информацию об эпидемиологии ОКС, номенклатуре ОНП, молекулярных основах влияния ОНП на физиологические и патологические процессы в организме человека. Перечислены основные группы лекарственных средств (ЛС), применяемые при ОКС, и основные функциональные группы белок-кодирующих генов, ОНП которых способны модулировать ответ индивидуума на фармакотерапию. Охарактеризованы ОНП генов некодирующих РНК как перспективные объекты изучения. Представлена концепция многоуровневой регуляции взаимодействия ЛС с организмом и роль ОНП в этой концепции. Детекция ОНП — важный компонент изучения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, поскольку информация о генетическом статусе пациента является основой персонализированного подхода к фармакотерапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клопидогрел, некодирующая РНК, нестабильная стенокардия, однонуклеотидный полиморфизм, острый коронарный синдром, рецепторы тромбоцитов, статины, фармакогенетика, цитохромы.

Для цитирования: Улитина А.С., Сироткина О.В., Вершинина Е.Г. и др. Фармакогенетика острого коронарного синдрома: роль однонуклеотидных полиморфизмов (обзор литературы). *Российский журнал персонализированной медицины*. 2024;4(4):295-312. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-295-312. EDN: HOTCAH

PHARMACOGENETICS OF ACUTE CORONARY SYNDROME: THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (LITERATURE REVIEW)

Ulitina A. S.¹, Sirotkina O. V.^{1,2}, Vershinina E. G.¹, Eskerova M. F.¹, Babenko A. Yu.¹, Vavilova T. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russia

Corresponding author:

Ulitina Anna S.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Received 13 June 2024; accepted
09 July 2024.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the most common cause of death both in Russia and throughout the world. Acute coronary syndrome (ACS) develops during the coronary heart disease and represents a serious medical and social problem. The effectiveness and safety of pharmacotherapy for ACS can be influenced by the individual genetic characteristics of the patient, primarily single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the primary DNA structure. The literature review contains information about the epidemiology of ACS, the nomenclature of SNPs, and the molecular basis of the influence of SNPs on physiological and pathological processes in the human body. The main groups of drugs used for ACS and the main functional groups of protein-coding genes, SNPs of which can modulate an individual's response to pharmacotherapy, are listed in the review. SNPs of non-coding RNA genes have been characterized as promising objects of study. The review shows concept of multilevel regulation of the interaction between drug and human organism and the role of SNPs in that concept. Detection of SNPs is an important component of studying the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, since information about the patient's genetic status is the basis for a personalized approach to pharmacotherapy.

Key words: acute coronary syndrome, clopidogrel, cytochromes, myocardial infarction, non-coding RNA, pharmacogenetics, platelet receptors, polymorphism, single nucleotide, statins, unstable angina.

For citation: Ulitina AS, Sirotkina OV, Verzhinina EG, et al. Pharmacogenetics of acute coronary syndrome: the role of single nucleotide polymorphisms (literature review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):295-312. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-295-312. EDN: HOTCAH

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ПКС — повторное коронарное событие.

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющая подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Термин ОКС используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде, и представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания [1, 2]. В ходе дальнейшей диагностики у пациента с признаками ОКС диагноз может трансформироваться в «острый ИМ», «нестабильную стенокардию» либо в любой другой диагноз, в том числе не кардиологический. В большинстве случаев приходится проводить дифференциальный диагноз между тремя патологическими состояниями: НС, ИМ без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST. ОКС может быть как проявлением дестабилизации хронического течения ишемической болезни сердца (ИБС), так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб [3]. Важно подчеркнуть, что НС является не менее опасным состоянием, чем ИМ, вследствие риска трансформации НС в ИМ; уровни как госпитальной, так и долгосрочной (пятилетней) выживаемости у лиц с НС и ИМ не различаются [4].

ОКС является основной причиной в структуре смертности от ИБС и представляет собой серьез-

ную медико-социальную проблему, поскольку на протяжении последнего десятилетия сердечно-сосудистые заболевания стабильно признаются наиболее частой причиной смерти как в России, так и во всем мире [5, 6]. В России ежегодно регистрируется в среднем 520 тыс. случаев ОКС, из них 36 % составляет ИМ и 64 % — НС. Ежегодный экономический ущерб от ОКС в России сопоставим с валовым внутренним продуктом, который производят более 130 000 работников [7].

В настоящее время у пациентов с ОКС применяется целый ряд лекарственных средств (ЛС), в том числе антиагреганты, антикоагулянты, антигипертензивные и гиполипидемические препараты. Длительная фармакотерапия у пациентов с ОКС чрезвычайно важна, поскольку необходимым аспектом лечения ОКС является предотвращение повторных коронарных событий (ПКС), таких как ИМ, НС, острое нарушение мозгового кровообращения, смерть от сердечно-сосудистых причин. Большинство (92,3 %) ПКС регистрируются в первые 6 месяцев после выписки из стационара. Прекращение приема всех ЛС, назначенных по поводу перенесенного ОКС, повышает риск развития больших сердечно-сосудистых событий в 8,5 раза, а риск сердечно-сосудистой смерти — в 34,4 раза в течение первого года после выписки [8]. ПКС существенно ухудшают прогноз и качество жизни пациентов с ОКС, а также увеличивают экономическую нагрузку на систему здравоохранения. В российских стационарах к моменту выписки статины получают 95 %, бета-адреноблокаторы — 87 %, ингибиторы АПФ — 80 %, ацетилсалициловую кислоту — 82 %, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов — 98 % пациентов, которые были госпитализированы по поводу ОКС [9].

Патоморфологическая основа ОКС в большинстве случаев представлена атеросклерозом кро-

веносных сосудов, и основными факторами риска ОКС являются артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, стресс. Наряду с экзогенными факторами, имеет значение и генетическая предрасположенность, поскольку индивидуальные генетические особенности человека могут влиять как на вероятность

развития и особенности течения различных заболеваний, так и на эффективность и безопасность фармакотерапии [10–14]. При этом важна роль **однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП)** — точечных различий в первичной структуре ДНК, каждое из которых встречается в популяции с частотой не менее 1 %.

Таблица 1. Способы обозначения ОНП на примере одного из ОНП в гене CYP2C9

Table 1. Ways to designate SNP using one of the SNPs in CYP2C9 gene as an example

Способ обозначения ОНП / Way to designate SNP	Пример обозначения ОНП / Example of the SNP designation
Идентификатор в базе данных (reference SNP ID number)	rs1799853
Порядковый номер замены нуклеотида в хромосоме	g.94942290 C>T
Порядковый номер замены нуклеотида в гене	C430T
Порядковый номер замены аминокислоты в белковом продукте гена	Arg144Cys
Традиционное название минорного аллеля	CYP2C9*2

Примечание: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Note: SNP — single nucleotide polymorphism.

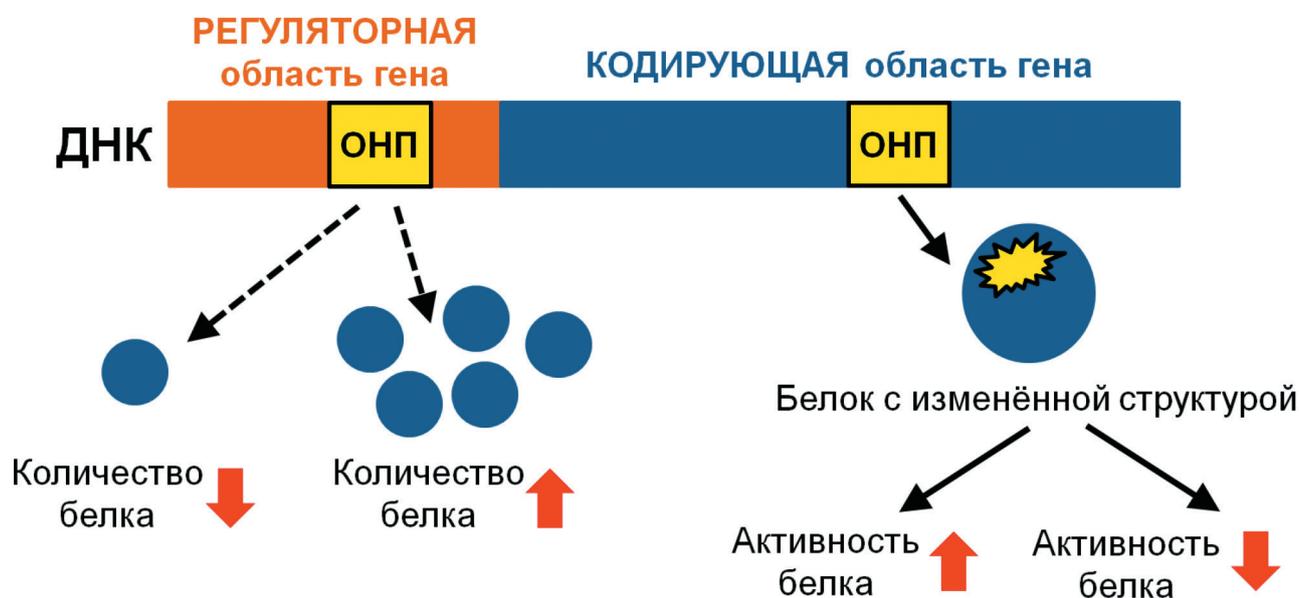


Рис. 1. Принципы влияния ОНП в белок-кодирующем гене на количество и активность белкового продукта гена

Примечание: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Figure 1. Principles of the influence of SNPs in a protein-coding gene on the amount and activity of the protein product of the gene

Note: SNP — single nucleotide polymorphism.

ОНП — ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

Геномы всех людей на планете идентичны на 99,9 %. В геноме человека описано более 600 млн ОНП, и процесс аннотирования новых ОНП продолжается [15]. ОНП выявлены более чем в 93 % человеческих генов [16]. Каждый индивидуум имеет уникальный набор ОНП. Именно ОНП вносят основной вклад в генетическую гетерогенность вида *Homo Sapiens* [17].

Следует отметить, что в разных источниках информации один и тот же ОНП может быть обозначен по-разному, поскольку существует несколько способов обозначения ОНП (табл. 1).

Ген — это участок ДНК, включающий в себя регуляторную и кодирующую области. ОНП, расположенный в кодирующей области гена, может приводить к замене аминокислоты и синтезу белка с измененной структурой; при этом активность белка может быть снижена или, наоборот, аномально повышена. Если же ОНП локализован в регулятор-



Рис. 2. Основные группы ЛС, применяемые при ОКС, и основные функциональные группы белок-кодирующих генов, ОНП которых способны влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии ОКС

Примечание: ЛС — лекарственные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ПКС — повторные коронарные события, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Figure 2. The main groups of drugs for ACS and the main functional groups of protein-coding genes whose SNPs can influence the efficacy and safety of pharmacotherapy for ACS

Note: ACS — acute coronary syndrome, SNP — single nucleotide polymorphism

ной области гена, то он не оказывает непосредственного влияния на структуру белка, однако может влиять на экспрессию гена — в частности, за счет изменения структуры сайта связывания транскрипционных факторов. Таким образом, ОНП в белок-кодирующих генах могут прямо или косвенно влиять на количество или активность белков (рис. 1).

В настоящее время для лечения ОКС и профилактики ПКС рекомендованы несколько групп ЛС [1, 3]; в реализации их фармакокинетики и фармакодинамики прямо или косвенно задействованы множество генов. С практической точки зрения целесообразно выделить в первую очередь три группы белок-кодирующих генов, ОНП которых способны влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии ОКС: гены рецепторов тромбоцитов, гены цитохромов системы P450 и гены белков-переносчиков (рис. 2).

ОНП ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

Большинство тромбоцитарных рецепторов относятся к интегринам — семейству трансмембранных гетеродимерных (состоящих из комплексов α и β субъединиц) рецепторов. Каждая субъединица пронизывает цитоплазматическую мембрану и подразделяется на большой внеклеточный домен и 2 небольших цитоплазматических домена. Основной функцией интегринов является адгезия — связывание клетки с внеклеточным матриксом (молекулами коллагена, фибронектина, ламинина и др.). При связывании лиганда с рецептором интегрин передает сигнал через цитоплазматическую мембрану к цитоскелету (актиновым микрофиламентам) и индуцируют сигнальные пути внутри клетки по схеме outside-in (снаружи внутрь) и inside-out (изнутри наружу) [18].

Ген *ITGA2*

Ген *ITGA2* кодирует белок интегрин альфа-2, также известный как гликопротеин Ia (GPIa, platelet glycoprotein Ia), или very late activation protein (VLA). Этот мембранный гликопротеин экспрессируется на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты. На мембране GPIa образует комплекс с GPIIb и таким образом формирует **тромбоцитарный рецептор коллагена** (рецептор GP Ia-IIa).

Клиническое значение может иметь однонуклеотидная замена С807Т гена *ITGA2* (rs1126643). Установлено, что аллель Т ассоциирован с повышенной экспрессией GP Ia-IIa рецепторов тромбоцитов и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену,

что является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболий [19–21].

Частота аллеля Т варьирует в различных популяциях от 30 % до 54 % и в европейской популяции в среднем составляет 39,4 % [21]. Показано, что носители аллеля 807Т среди пациентов моложе 65 лет, перенесших ОКС, имеют значительно больший риск ПКС в течение последующих 5 лет [22], а также носительство аллеля Т является независимым фактором риска развития ИБС и ИМ [23–25]; вероятнее всего, это обусловлено повышенным уровнем экспрессии гена и, соответственно, повышенным содержанием рецепторов GP Ia-IIa на тромбоцитах у таких индивидуумов.

Среди пациентов Северо-Западного региона России распространенность генотипа СС составляет 31,3 %, СТ — 51,8 % и ТТ — 16,9 %; при этом у носителей аллеля Т регистрировалась более высокая функциональная активность тромбоцитов [26]. Похожие результаты опубликовали исследователи из Германии, выявившие генотип СС у 35,8 %, СТ у 47,6 %, ТТ у 16,6 %; однако в их исследовании не были получены статистически значимые различия в частоте серьезных нежелательных сердечных событий (смерть, ИМ или необходимость повторного хирургического вмешательства) в течение 1 года: их частота составила 21,6 % у пациентов с генотипом СС, 21,7 % — СТ и 21,2 % — ТТ ($p = 0,980$) [27]. Несколько более высокие частоты вариантов гена *ITGA2* были детектированы в белорусской популяции: носители генотипов СС, СТ и ТТ составили 34,2 %, 48,0 % и 17,8 % соответственно; при этом было показано, что у носителей гаплотипов минорных аллелей групп генов (*CYP2C19 + ITGA2 + P2RY12 + eNOS*) и (*CYP2C19 + ITGA2 + eNOS*) риск присутствия высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии на 28–30-е сутки ИМ выше по сравнению с остальными обследованными пациентами [28]. Связь между обусловленной ОНП нечувствительностью тромбоцитов к действию ацетилсалициловой кислоты показана в целом ряде работ [29, 30], однако в других исследованиях такой связи не обнаруживается [31, 32].

Ген *ITGB3*

Ген *ITGB3* кодирует интегрин $\beta 3$ (бета-3), также известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (GPIIIa). Этот мембранный гликопротеин входит в состав комплекса $\alpha IIb\beta 3$ (GP IIb/IIIa) — **тромбоцитарного рецептора фибриногена**, который также может взаимодействовать с фактором Виллебранда, фибронектином, тромбином, тромбоспондином, так как распознает специфическую

последовательность аминокислот Arg-Gly-Asp (RGD-последовательность) в молекулах-лигандах и специфическую последовательность в гамма-цепи молекулы фибриногена [18]. Рецептор GP IIb/IIIa играет ключевую роль в образовании тромбоцитарных агрегатов при повреждении эндотелия сосудов и активации тромбоцитов.

Варианты гена *ITGB3*, приводящие к потере функции рецептора, известны как причина наследственной тромбоцитопатии — тромбастении Гланцмана. В то же время наиболее изученный ОНП T1565C ассоциирован с высокой функциональной активностью тромбоцитов, поскольку приводит к замещению в белковом продукте данного гена аминокислоты лейцина на пролин в 33 положении (Leu33Pro), что способствует открытию «кармана связывания» рецептора GP IIb/IIIa с фибриногеном в отсутствие активации и ведет к спонтанной агрегации тромбоцитов [18, 33].

Носители аллеля С имеют повышенный риск развития ИМ, агрессивного протекания атеротромботической болезни, развития резистентности к антиагрегантной терапии [19, 34–39].

Распространенность минорного аллеля гена *ITGB3* зависит от этнической принадлежности; средняя частота встречаемости в европейской популяции — от 8 до 15 % [26, 34, 40, 41], с частотой примерно 15 на 100 в кавказских популяциях, снижаясь до 1 на 100 в восточных популяциях. Для аллеля С относительно низкая частота (0,3 %) отмечена в Бангладеш [42], а относительно высокая (16,1 %) — в Иране [43].

Ген *P2RY12*

Ген *P2RY12* кодирует пуринергический **тромбоцитарный рецептор (АДФ-рецептор) P2Y₁₂**, который относится к семейству рецепторов, связанных с G-белком, участвует в активации тромбоцитов и является терапевтической **мишенью клопидогрела, прасугрела, тикагрелора** [44].

В гене *P2RY12* описаны как ОНП в виде замен нуклеотидов (С139Т и Т744С — в интроне, С34Т и G52Т — во втором экзоне), так и инсерция (*ins801A* в интроне). Все указанные генетические варианты наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов — Н1 (С139, Т744, Т34, G52 и отсутствие вставки) и Н2 (139Т, 744С, С34, 52Т, *ins801A*). Гаплотип Н2 ассоциирован с гиперактивностью тромбоцитов как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИМ, атеросклерозом периферических артерий, с повышенным риском атеротромбоза [45–48].

Согласно литературным данным, частота встречаемости гаплотипа Н2 в европейской популяции

составляет 8,6–22 % [45, 46, 49–51], в популяции США — до 18,5 % [52], в российской популяции — 12,7–17,5 % [47, 53, 54], в белорусской популяции — 25,2 % [55]. Сообщается, что гаплотип Н2 в гене *P2RY12* встречается чаще у пациентов с ИМ, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии: у носителей гаплотипа Н2 риск развития ИМ повышен в 2 раза [47, 56].

В ряде исследований выявлены ассоциации носительства гаплотипа Н2 гена *P2RY12* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом [55, 57], однако в целом статистически значимых ассоциаций между наличием гаплотипа Н2 в гетерозиготном состоянии и развитием резистентности к клопидогрелу найдено не было, а частота гаплотипа Н2 в гомозиготном состоянии слишком мала, чтобы оказывать значимый клинический эффект при фармакотерапии [58–60].

ОНП ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ СИСТЕМЫ P450

Под термином «система цитохрома P450» понимают группу гемсодержащих ферментов, функционирующих в комплексе с соответствующими редуктазами, локализованными в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума — главным образом, клеток печени и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, эта система достаточно широко представлена в почках, легких, центральной нервной системе. Название «цитохром P450» связано с тем фактом, что максимум поглощения восстановленного комплекса цитохрома P450 с СО наблюдается при длине волны 450 нм. Компоненты системы цитохрома P450 являются основными ферментами, участвующими в метаболизации ЛС. У человека выявлено 57 генов системы цитохрома P450; они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства. Важнейшими подсемействами являются CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5, при этом CYP3A4 и CYP2D6 участвуют в метаболизации примерно половины от всех ЛС [61].

Ген *CYP2C19*

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19) отвечает за метаболизм антиагрегантного препарата клопидогрела, ингибиторов протонной помпы и ряда других лекарств. Ген *CYP2C19* находится в 10 хромосоме, в локусе 10q23.33 [62]. Ген *CYP2C19* очень вариабелен и имеет не менее 27 ОНП, из которых только три ведут к синтезу фермента с нормальной активностью, один — к синтезу фермента с повышенной активностью, а остальные — к синтезу

белкового продукта без ферментативной активности. Наиболее полно описанными ОНП являются CYP2C19*2 (G681A, rs4244285) и CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), которые приводят к образованию нефункционального белка. Замена G681A в экзоне 5 (аллель CYP2C19*2) создает абберрантный сайт сплайсинга и изменяет рамку считывания мРНК, вследствие чего синтезируется укороченный нефункциональный белок. Замена G636A в экзоне 4 (аллель CYP2C19*3) также приводит к формированию преждевременного стоп-кодона. Носительство минорных аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 ассоциировано с развитием клопидогрел-резистентности [63]. ОНП C-806T гена *CYP2C19* (аллель CYP2C19*17, rs12248560), наоборот, приводит к повышению уровня экспрессии гена и, таким образом, к повышению ферментативной активности соответствующего белка [64]. Было обнаружено, что минорный аллель CYP2C19*17 увеличивает клинический ответ на лечение клопидогрелом и, следовательно, связан с более высоким риском кровотечения [65]. Частоты ОНП гена *CYP2C19* сильно варьируются в зависимости от этнической принадлежности и имеют выраженные межпопуляционные различия; тем не менее, именно генетические варианты *CYP2C19* и активность данного фермента в отношении метаболизма клопидогрела необходимо учитывать при выборе режима антиагрегантной терапии [66].

Ген *CYP2D6*

CYP2D6 является изоферментом цитохрома P450. Ген *CYP2D6* находится на 22 хромосоме, в локусе 22q13.1 и отвечает за метаболизм от 20 % до 30 % от всех ЛС, в том числе антиаритмических средств (амиодарон, пропафенон) и неселективных бета-адреноблокаторов (метапролол, пропранолол).

CYP2D6 в основном экспрессируется в печени, но также он присутствует и в тканях головного мозга, легких и сердца. Важной отличительной особенностью изофермента CYP2D6 является его высокая межиндивидуальная вариабельность, главным образом обусловленная генетическим полиморфизмом. На сегодняшний день описано несколько десятков ОНП, которые оказывают различное влияние на активность изофермента CYP2D6. Наиболее часто встречающиеся аллели CYP2D6 представлены следующими функциональными группами: с нормальной функцией (CYP2D6*1, *2, *35), со сниженной функцией (CYP2D6*9, *10, *17, *29, *41) и нефункциональные аллельные варианты (CYP2D6*3, *4, *6, *7, *8, *11, *12, *14, *15, *19, *20) [67, 68].

Носительство аллельных вариантов CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*5

(делеция гена), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*7 (rs5030867), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725) может быть ассоциировано с фенотипом «медленных метаболизаторов», то есть с низкой скоростью биотрансформации неселективных бета-адреноблокаторов в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (в первую очередь брадикардии) [69].

Ген *CYP3A4*

CYP3A4 — фермент, катализирующий реакцию сульфоксидирования, приводящую к образованию сульфогруппы. Ген *CYP3A4* находится на 7 хромосоме, в локусе 7q22.1 [70]. CYP3A4 является одним из самых важных для фармакотерапии цитохромов, так как с его помощью биотрансформируется, по крайней мере частично, примерно 60 % ксенобиотиков. Активность CYP3A4 широко варьирует у разных индивидуумов. Расположение CYP3A4 на апикальных мембранах энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитов обеспечивает первичный метаболизм ЛС, предшествующий попаданию вещества в системный кровоток, известный под названием «эффект первого прохождения» [71]. CYP3A4 является основным ферментом в метаболизации следующих ЛС: гипополипидемические статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем, нифедипин, фелодипин) и селективный блокатор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂ клопидогрел [72, 73].

В гене *CYP3A4* описан ряд ОНП, которые ассоциированы со снижением активности фермента и могут влиять на метаболизм ЛС. Чаще всего с нарушением метаболизма статинов и клопидогрела связан ОНП в промоторной области гена *CYP3A4* — замена A-293G (аллель CYP3A4*1B, rs2740574), однако данные различных исследований противоречивы [74].

Ген *CYP3A5*

CYP3A5 представляет собой белок, состоящий из 502 аминокислотных остатков и по аминокислотной последовательности на 85 % идентичный цитохрому 3A4. Ген *CYP3A5* находится на 7 хромосоме, в локусе 7q22.1 [70]. CYP3A5 экспрессируется во внепеченочных тканях на более высоком уровне, чем CYP3A4, включая легкие, почки, молочные железы, предстательную железу и полиморфноядерные лейкоциты [75]. CYP3A5, аналогично CYP3A4, участвует в метаболизме статинов и превращении клопидогрела в активный метаболит.

Основной причиной вариабельной экспрессии CYP3A5 считают аллель CYP3A5*3. У носителей этого аллеля в 3-м интроне детектируется ОНП A6986G (rs776746); эта замена нуклеотида ведет к формированию преждевременного стоп-кодона, и в результате к почти нулевой экспрессии белка CYP3A5. Аллель CYP3A5*3 был выявлен во всех этнических популяционных исследованиях, что свидетельствует о его древнем происхождении [76].

ОНП ГЕНОВ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ

Ген *SLCO1B1*

Ген *SLCO1B1* (англ. Solute carrier organic anion transporter family member 1B1) кодирует полипептид-переносчик органических анионов 1B1 (OATP1B1). Ген состоит более чем из десяти экзонов [77], кодируемый геном *SLCO1B1* гликопротеин экспрессируется исключительно на базолатеральной (синусоидальной) мембране **гепатоцитов** [78]. OATP1B1 участвует в транспорте ряда эндогенных и экзогенных веществ, в том числе желчных кислот, гормонов щитовидной железы, а из ЛС — **метотрексата и статинов**, включая аторвастатин [79], церивастатин [80], правастатин [81], влияя таким образом на безопасность лечения данными препаратами [82].

ОНП *SLCO1B1*5* (другие обозначения: rs4149056, T521C, T37041C, Val174Ala) гена *SLCO1B1* влияет на экспрессию белка OATP1B1 и, соответственно, на распределение вышеуказанных ЛС в организме. Наличие замены на аланин характеризуется сниженной работой белка-переносчика, фармакокинетическим эквивалентом чего являются замедление переноса статинов в печень и увеличение их концентрации в крови, что сопряжено с негативным воздействием статинов на мышечную ткань и неэффективностью гиполипидемической терапии [83–85].

Частота выявления аллеля С гена *SLCO1B1* (генотипы ТС и СС) в российской популяции по данным разных авторов составляет от 30 % до 45 %, а в других европейских этнических группах — от 8 % до 20 % [86, 87].

Необходимая доза статинов у лиц с генотипом ТС составляет примерно половину от стандартной терапевтической; СС — четверть от стандартной терапевтической [88]. В некоторых исследованиях было показано, что у больных с ИМ в сочетании с острым повреждением почек статистически значимо чаще выявляется генетический вариант Val174Ala гена *SLCO1B1*, на фоне носительства которого отмечается ухудшение течения ИМ в госпитальном периоде и повышение риска летальных исходов [89, 90].

Ген *ABCB1 (MDR1)*

Ген *ABCB1* (англ. ATP binding cassette subfamily B member 1) локализуется на хромосоме в регионе 7q21.12 и содержит 28 экзонов. Поскольку данный ген впервые был идентифицирован и охарактеризован в клетках различных опухолей человека, обладающих множественной лекарственной резистентностью, его долгое время называли *MDR1* (от англ. multidrug resistance). Ген *ABCB1* кодирует клеточный АТФ-связывающий кассетный транспортер (**Р-гликопротеин, белок множественной лекарственной устойчивости**), осуществляющий энергозависимое проведение субстратов через мембрану. Основная задача этого белка состоит в ограничении проникновения различных веществ, в том числе ксенобиотиков, через биологические барьеры с дальнейшей экскрецией в мочу и желчь. Белок *ABCB1* экспрессируется в плазматических мембранах различных клеток и органов, включая эндотелий кишечника, гематоэнцефалического барьера, а также в клетках надпочечников, почечной ткани и ряде других [91]. Этот гликопротеин выводит из клеток широкий спектр ЛС, тем самым определяя внутриклеточную концентрацию ЛС, а также регулирует всасывание в кишечнике различных ЛС, в том числе клопидогрела, оказывая важное влияние на концентрацию последнего *in vivo*.

ОНП в гене *ABCB1* исследуются для выявления эффективности применения препаратов следующих групп: антиагреганты (клопидогрел и его аналоги), психотропные, противоэпилептические (карбамазепин, фенитоин, оланзапин), препараты для лечения ВИЧ-инфекции (ламивудин, лопинавир, ритонавир, зидовудин, винкристин, оксалиплатин), препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (аторвастатин, симвастатин, лозартан), обезболивающие (морфин, нортриптилин, фентанил, трамадол, оксикодон), противоопухолевые (метотрексат, тамоксифен, блеомицин, этопозид), таргетные (иматиниб) и др. Замена нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т) в 26-ом экзоне в позиции 3435 последовательности ДНК гена *ABCB1* обозначается как генетический маркер rs1045642. Основной аллель обозначается как 3435С, минорный аллель как 3435Т. Наличие в генотипе аллеля Т в позиции 3435 приводит к повышенному выведению ЛС из клетки, снижая их терапевтический эффект. Напротив, наличие аллеля С в позиции 3435 обуславливает популяционный «базовый» уровень экспрессии гена и белка *ABCB1* [92].

Различные генетические варианты, обусловленные ОНП С3435Т, по-разному влияют на резистентность к клопидогрелу. Установлено, что генотип ТТ и аллель Т гена *ABCB1* преобладают у пациентов

с клопидогрел-резистентностью, в то время как генотип *CC* и аллель *C* преобладают у индивидуумов без таковой. Показано, что у пациентов с генотипом *CT* или *TT* повышена частота неблагоприятных клинических событий по сравнению с носителями генотипа *CC*, а также замедлен метаболизм клопидогрела, что повышает риск тромботических осложнений, и это является важным обстоятельством при персонализации фармакотерапии. При использовании статинов также следует учитывать генотип *C3435T* гена *ABCB1*. Был показан вклад генотипа *TT* в гиполипидемический эффект аторвастатина у женщин. Соответственно, генетическое исследование *C3435T* гена *ABCB1* в перспективе может быть полезно для персонализации терапии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Частота минорного аллеля гена *ABCB1* (*3435T*) составляет 56 % у европеоидов; у негроидов — 20 %; у монголоидов — 40 % [93]. Частоты генотипов в российской популяции распределяются следующим образом: *CC* — 17 %, *CT* — 53 %, *TT* — 30 % [94]. Среди якутов частота аллеля *T* составила 51 %, при этом в изученной выборке было выявлено преобладание гетерозиготного генотипа *CT* (75,8 %) при относительно низкой частоте генотипов *CC* (10,7 %) и *TT* (13,4 %) [95]. Высокие частоты варианта *3435T* были обнаружены также в шести этнических группах китайцев (от 44,2 % до 58,4 %) [96].

По данным метаанализа, обобщающего опыт 140 многолетних исследований ОНП гена *ABCB1* в Бразилии, Австралии, США, Чили, Египте, Польше и других странах, показана ассоциация ОНП *C3435T* гена *ABCB1* с эффективностью применения статинов, что проявляется в различиях уровней липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, но не триглицеридов в сыворотке крови обследованных лиц. Меньше изучена взаимосвязь ОНП *C3435T* гена *ABCB1* с безопасностью применения статинов, то есть риском развития миопатий, поскольку исследованная выборка оказалась в значительной степени гетерогенной. Тем не менее, путем стратификационного анализа авторам удалось показать наличие зависимости развития миопатии от ОНП *C3435T* гена *ABCB1* [97].

ОНП ГЕНОВ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК

Белок-кодирующие гены составляют лишь около 2 % генома, а остальная часть генома представлена некодирующей ДНК, которая транскрибируется в некодирующие РНК [17]. В последнее время внимание исследователей все более привлекают некодирующие области генома, поскольку имен-

но в них расположены более 90 % всех ОНП [98]. Важным классом некодирующих РНК являются микроРНК, которые выполняют в организме регуляторные функции: подавляют трансляцию с определенных мРНК, то есть снижают экспрессию своих генов-мишеней. ОНП в генах микроРНК могут приводить к изменению количества или активности микроРНК и таким образом опосредованно влиять на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Например, в недавнем исследовании 302 итальянских пациентов, более 12 месяцев получавших статины, была показана связь ОНП *rs3746444* в гене микроРНК *miR-499a* с показателями липидограммы, и минорный аллель *G* проявил себя как благоприятный фактор: у носителей генотипа *GG* отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина липопротеидов высокой плотности оказалось минимальным по сравнению с носителями генотипов *AG* и *AA*. Данный ОНП в гене *MIR499* расположен в участке, кодирующем зрелую последовательность *miR-499a-3p*. Поэтому замена аденина на гуанин вызывает частичную потерю комплементарности в стеблевой части молекулы-предшественника (при-микроРНК) и в итоге приводит как к нарушению созревания *miR-499a-3p* и *miR-499a-5p*, так и к нарушению связывания зрелых молекул *miR-499a-3p* со своей мРНК-мишенью [99, 100].

Также в целом ряде исследований было подтверждено влияние ОНП в генах различных микроРНК на чувствительность к варфарину. В частности, Tian Z. и соавторы показали, что микроРНК *miR-137* связывается с 3'-нетранслируемой областью гена *VKORC1* и подавляет его экспрессию в клетках печени, при этом ОНП *rs2660304* в гене *miR-137* снижает поддерживающую дозу варфарина [101]. Это объясняется тем, что ген *VKORC1* кодирует субъединицу 1 витамин-К эпиксид-редуктазного комплекса — трансмембранного белка, который является фармакологической мишенью варфарина. Регуляторная область гена *VKORC1* содержит также сайт связывания для микроРНК *miR-133*. В гене *MIR133A2* выявлены три ОНП, находящиеся в неравновесном сцеплении и формирующие гаплотипы, ассоциированные с различной чувствительностью к варфарину. При этом репрезентативным ОНП (англ. tag SNP) является *rs45547937* [102].

В отличие от белок-кодирующих генов, некодирующие области генома до сих пор еще мало изучены. Согласно биоинформатическим прогнозам, в ближайшие годы ожидается взрывной рост количества аннотаций генов регуляторных РНК и, соответственно, появление большого объема новых данных об их ОНП [103].

РОЛЬ ОНП В МНОГОУРОВНЕВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛС С ОРГАНИЗМОМ ПАЦИЕНТА

ЛС, попав в тело пациента, инициирует одновременно два комплекса процессов: фармакокинетический (воздействие организма на ЛС) и фармакодинамический (влияние ЛС на организм). При этом совокупность механизмов, которые регулируют взаимодействие ЛС с организмом, можно представить в виде айсберга, на вершине которого — внешние проявления эффекта ЛС (рис. 3). Верхней части айсберга соответствуют «связи первого уровня» — непосредственные физико-химические взаимодействия ЛС и его метаболитов с белками-переносчиками, рецепторами, ферментами. Ниже расположен более обширный пласт «связей второго уровня», поскольку для каждого эндогенного участника процесса количество и активность его молекул регулируются за счет различных эпигенетических механизмов: геномного (метилирование ДНК),

транскриптомного (некодирующие РНК, прежде всего микроРНК) и протеомного (модификации гистонов) [104]. Каждая из регуляторных молекул, в свою очередь, находится под воздействием собственных регуляторов, и т. д.

В итоге взаимодействие ЛС с организмом создает уникальную для каждого пациента многоуровневую систему молекулярных взаимосвязей, которую на каждом уровне модулируют многочисленные ОНП в белок-кодирующих генах и ОНП в генах регуляторных РНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакогенетика является одним из перспективных направлений развития медицины, так как выбор ЛС и их дозировок с учетом индивидуальных генетических особенностей пациента обеспечивает максимальную эффективность лекарственного воздействия и минимизирует побочные эффекты ЛС. ОНП играют важную роль в персонализации фар-

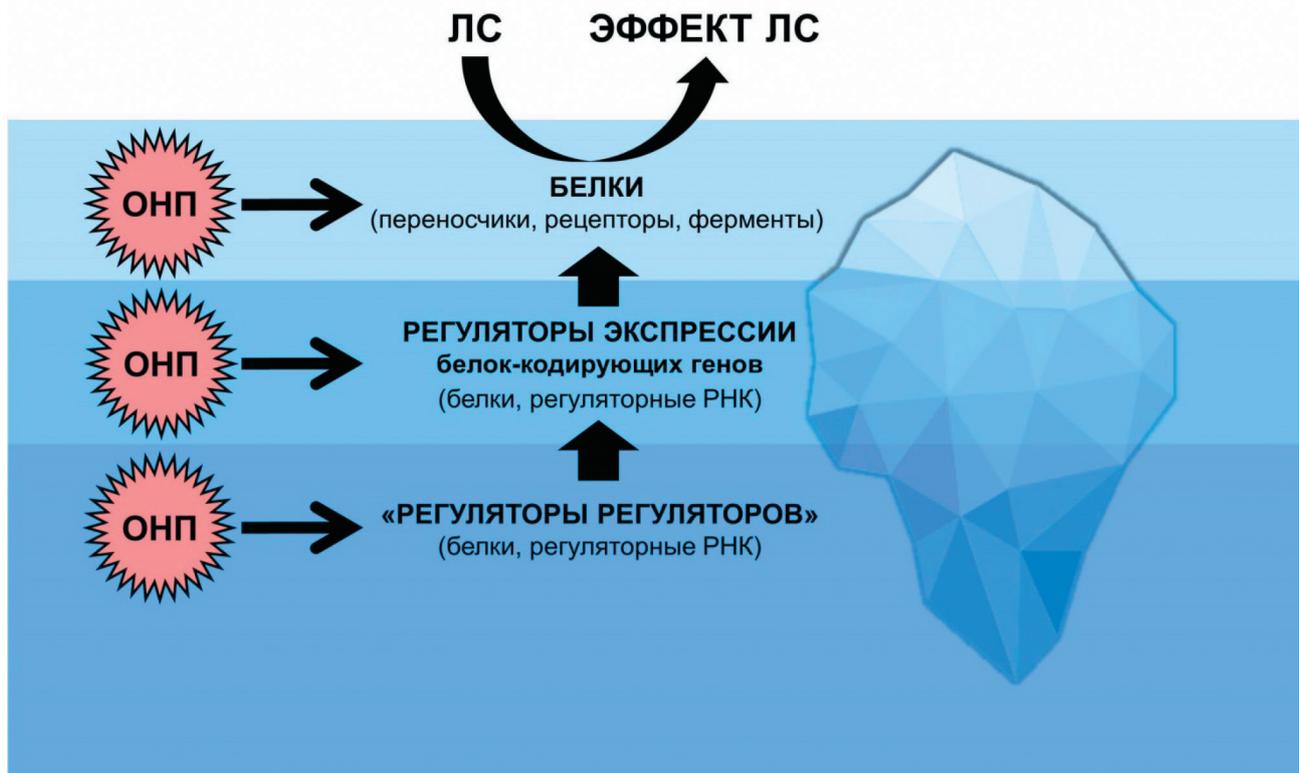


Рис. 3. «Концепция айсберга»: роль ОНП в многоуровневой регуляции взаимодействия ЛС с организмом

Примечание: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ЛС — лекарственное средство.

Figure 3. “The iceberg concept”: the role of SNPs in the multilevel regulation of the interaction between drugs and human organism

Note: SNP — single nucleotide polymorphism.

макотерапии ОКС, поскольку при лечении данной патологии именно лекарственная терапия занимает первое место, и применяется большое количество ЛС из разных групп. Разработка индивидуализированных терапевтических подходов для пациентов с ОКС имеет не только медико-социальное, но и экономическое значение: повышение эффективности и безопасности фармакотерапии позволит уменьшить частоту ПКС и снизить затраты на стационарное и амбулаторное лечение, нагрузку на медицинский персонал, а также обеспечит более быстрое восстановление трудоспособности пациентов трудоспособного возраста.

Говоря о фармакогенетике ОКС, можно выделить два направления исследований ОНП. Во-первых, это оптимизация применения уже зарегистрированных ЛС: разработка персонализированных алгоритмов выбора ЛС и их дозировок на основе результатов генетических тестов, создание наборов реагентов для фармакогенетического тестирования. Второе направление — разработка новых ЛС для таргетной терапии ОКС и его осложнений. Благодаря достижениям в познании молекулярно-генетических основ патогенеза, понятие «таргетная терапия» вышло за пределы онкологии и активно обсуждается в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [105]. При этом перспективным объектом изучения являются ОНП в генах не кодирующих РНК.

В изучении фармакогенетики ОКС все большее значение приобретает междисциплинарный подход — объединение усилий кардиологов, лабораторных генетиков, клинических фармакологов, биоинформатиков. По мере накопления знаний об ОНП возрастает роль **биоинформатических** подходов для оценки регуляторного потенциала ОНП в патогенезе заболеваний и фармакологическом ответе [106, 107]. На фоне развития высокопроизводительных лабораторных технологий наблюдается тенденция к переходу от фармакогенетического тестирования отдельных ОНП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к анализу целых таргетных панелей генов, регулирующих взаимодействие ЛС с организмом, методом массового параллельного секвенирования (англ. next generation sequencing, NGS) [108].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the

management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(1):55–161. DOI:10.1093/ehjacc/zuad107.

2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–2264. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

3. Клинические рекомендации: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Электронный ресурс. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3. Дата обращения: 03 июля 2024 года.

4. Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г. Прогнозирование риска развития повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(5):18–22. DOI:10.15829/1560-4071-2013-5-18-22.

5. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 ;63(25 Pt B):2960–2984. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.003.

6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):5–10.

7. Острый коронарный синдром / под ред. Явелова И.С., Хохлунова С.М., Дуплякова Д.В. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с.

8. Иванцов Е.Н., Ким З.Ф., Магамедкеримова Ф.А. и др. Частота сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома у пациентов с различной приверженностью к терапии (данные проспективного исследования). *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(5):25–29. DOI:10.20969/VSKM.2019.12(5).25-29.

9. Бойцов С.А., Алекаян Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(6):703–709. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-14.

10. Сироткина О.В., Новикова А.М., Улитина А.С. и др. Фармакогенетические критерии селективного применения антитромботических препаратов варфарина и плавикса. *Медицинская генетика*. 2005;4(6):267.

11. Ма И., Ионин В.А., Заславская Е.Л. и др. Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):93–100. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-1-93-100.

12. Ма И., Улитина А.С., Ионин В.А. и др. С(-344) Т-полиморфизм гена альдостеронсинтазы, риск метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2016;23(2):46–49.
13. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н. и др. Полиморфизм гена АРО Е у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными расстройствами. Артериальная гипертензия. 2012;18(5):421–428.
14. Qiao XR, Zheng T, Xie Y, et al. MiR-146a rs2910164 (G/C) polymorphism is associated with the development and prognosis of acute coronary syndromes: an observational study including case control and validation cohort. *J Transl Med.* 2023;21(1):325. DOI:10.1186/s12967-023-04140-4.
15. Summary of human variation data available from dbSNP and dbVar. Электронный ресурс. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/content/org_summary/ Дата обращения: 03 июля 2024 года.
16. Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в человеческой популяции (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019;156(1):5–14. DOI:10.34673/ismu.2019.86.42.001.
17. Hennessy EJ. Cardiovascular disease and long noncoding RNAs: tools for unraveling the mystery lnc-ing RNA and phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(4):e001556. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001556.
18. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. 456 с. ISBN 978-5-4235-0049-8.
19. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе России. Кардиология. 2007;47(7):29–34.
20. Liu H, Wan Y, Zheng J, et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Ib VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2017;12(1):46–70. DOI:10.1177/1747493016672085.
21. Dinauer DM, Friedman KD, Hessner MJ. Allelic distribution of the glycoprotein Ia (alpha2-integrin) C807T/G873A dimorphisms among caucasian venous thrombosis patients and six racial groups. *Br J Haematol* 1999;107(3):563–565. DOI:10.1046/j.1365-2141.1999.01753.x.
22. Leone A, Stefano V, Burzotta F, et al. Glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and increased risk of recurrent acute coronary syndromes: a five year follow up. *Heart.* 2004;90(5):567–569. DOI:10.1136/hrt.2003.017624.
23. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment. *Atherosclerosis* 2008;196(1):341–348. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.009.
24. Antoniadou C, Tousoulis D, Vasiliadou C, et al. Genetic polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and the risk for premature myocardial infarction: effects on the release of sCD40L during the acute phase of premature myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1959–1966. DOI:10.1016/j.jacc.2005.12.057.
25. Андреев Е.Ю., Самоходская Л.М., Балацкий А.В. и др. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):32–39.
26. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010;(4–1):69–76.
27. von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, et al. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis.* 2001;156(2):463–468. DOI:10.1016/s0021-9150(00)00686-9.
28. Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Горчакова О.В. Связь полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов GPIa (C807T), GPIIb/IIIa (T1565C) с активностью тромбоцитов и эффективностью ацетилсалициловой кислоты у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021;19(5):526–531. DOI:10.25298/2221-8785-2021-19-5-526-531.
29. Weng Z, Li X, Li Y, et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a metaanalysis. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e78093. DOI:10.1371/journal.pone.0078093.
30. Wang H, Sun X, Dong W, et al. Association of GPIa and COX-2 gene polymorphism with aspirin resistance. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(4):e22331. DOI:10.1002/jcla.22331.
31. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIIb/IIIa C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin. *Gene.* 2013;526(2):118–121. DOI:10.1016/j.gene.2013.04.083.
32. Mukarram O, Akhtar N, Junaid A, et al. A study into the genetic basis of aspirin resistance in Pakistani

- patients with coronary artery disease. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(4):1177–1182.
33. Сироткина О.В., Заботина А.М., Тараскина А.Е. и др. Гликопротеин IIb-IIIa в спонтанной агрегации тромбоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007;143(4):398–401.
34. Беркович О.А., Сироткина О.В., Баженова Е.А. и др. PIA1/A2 полиморфизм гена рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa и агрегационная активность тромбоцитов у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. *Медицинский академический журнал.* 2002;2(3):42–48.
35. Yee DL, Bray PF. Clinical and functional consequences of platelet membrane glycoprotein polymorphisms. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(5):591–600. DOI:10.1055/s-2004-835679.
36. Sirotkina OV, Khaspekova SG, Zabolina AM, et al. Effect of platelet glycoprotein IIb-IIIa number and glycoprotein IIIa Leu33Pro polymorphism on platelet aggregation and sensitivity to glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Platelets.* 2007;18(7):506–514. DOI:10.1080/09537100701326739.
37. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(1):51–55.
38. Galasso G, Santulli G, Piscione F, et al. The GPIIIA PIA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:41. DOI:10.1186/1471-2261-10-41.
39. Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campbell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):151–156. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038.
40. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PIA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1142–1147. DOI:10.1161/01.atv.19.4.1142.
41. Wang J, Liu J, Zhou Y, et al. Association among PIA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):13177. DOI:10.1038/s41598-019-49123-y.
42. Islam MR, Nova TT, Momenuzzaman N, et al. Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211042209. DOI:10.1177/20503121211042209.
43. Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016;1(1):e9–e15. DOI:10.5114/amsad.2016.59587.
44. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by anti-thrombotic drugs. *Nature.* 2001;409(6817):202–207. DOI:10.1038/35051599.
45. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation.* 2003;108(8):989–995. DOI:10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88.
46. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, et al. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation.* 2003;108(24):2971–2973. DOI:10.1161/01.CIR.0000106904.80795.35.
47. Сироткина О.В., Заботина А.М., Беркович О.А. и др. Генетические варианты АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12, ассоциированные с изменением функциональной активности тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. *Генетика.* 2009;45(2):247–253.
48. Cavallari U, Trabetti E, Malerba G, et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. *BMC Med Genet.* 2007;8:59. DOI:10.1186/1471-2350-8-59.
49. Rudez G, Bouman HJ, van Werkum JW, et al. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):515–521. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.861799.
50. Viviani Anselmi C, Briguori C, Roncarati R, et al. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(11):1166–1175. DOI:10.1016/j.jcin.2013.06.010.
51. Sionova M, Blasko P, Jirous S, et al. Association of polymorphisms of platelet receptors GPIa (807C>T), GPVI (13254T>C), and P2Y12 (34C>T and H1/H2 haplotype) with increased risk of periprocedural bleeding in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2017;13(3):202–209. DOI:10.5114/aic.2017.70187.
52. Oestreich JH, Steinhubl SR, Ferraris SP, et al. Effect of genetic variation in P2Y12 on TRAP-stimulated platelet response in healthy subjects. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(3):372–379. DOI:10.1007/s11239-014-1058-5.
53. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIIA у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина.* 2013;91(8):29–31.

54. Страмбовская Н.Н. Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма GPIA (C807T), GPIIIA (T1565C), GPIIb/IIIa (C434T), P2RY12 (H1/H2), SELP (G1087A) тромбоцитарных рецепторов. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013;94(6):65–70.
55. Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Горчакова О.В. и др. Влияние полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов P2RY12, ITGB3 и фермента-метаболизатора цитохрома CYP2C19 на активность тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, проживающих в Гродненском регионе. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2021;18(2):147–159. DOI:10.29235/1814-6023-2021-18-2-147-159.
56. Su C, Zhang Z, Chen J, et al. Association between P2Y1 and P2Y12 polymorphisms and acute myocardial infarction and ADP-induced platelet aggregation. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):41. DOI:10.1186/s12872-023-03075-4.
57. Сироткина О.В., Боганькова Н.А., Тараскина А.Е. и др. Молекулярно-генетический анализ АДФ-рецепторов тромбоцитов у здоровых лиц и пациентов, принимающих клопидогрел. Технологии живых систем. 2009;6(8):46–52.
58. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. Thromb Res. 2005;116(6):491–497. DOI:10.1016/j.thromres.2005.03.001.
59. Bura A, Bachelot-Loza C, Ali FD, et al. Role of the P2Y12 gene polymorphism in platelet responsiveness to clopidogrel in healthy subjects. J Thromb Haemost. 2006;4(9):2096–2097. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02113.x.
60. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Добровольский А.Б. и др. Резистентность к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический архив. 2010;82(8):14–19.
61. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in Humans. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12808. DOI:10.3390/ijms222312808.
62. Sipeky C, Weber A, Szabo M, et al. High prevalence of CYP2C19*2 allele in Roma samples: study on Roma and Hungarian population samples with review of the literature. Mol Biol Rep. 2013;40(8):4727–4735. DOI:10.1007/s11033-013-2569-4.
63. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel Pharmacogenetics. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(4):e007811. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
64. Hassani Idrissi H, Hmimch W, Khorb NE, et al. A synergic effect between CYP2C19*2, CYP2C19*3 loss-of-function and CYP2C19*17 gain-of-function alleles is associated with clopidogrel resistance among Moroccan acute coronary syndromes patients. BMC Res Notes. 2018;11(1):46. DOI:10.1186/s13104-018-3132-0.
65. Payan M, Tajik N, Rouini MR, Ghahremani MH. Genotype and allele frequency of CYP2C19*17 in a healthy Iranian population. Med J Islam Repub Iran. 2015;29:269.
66. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clin Pharmacol Ther. 2022;112(5):959–967. DOI:10.1002/cpt.2526.
67. Парусов А.И., Лоранская И.Д., Акмалова К.А. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на показатели центральной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией, принимающих пропранолол. Медицинский совет. 2022;16(6):83–91. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-6-83-91.
68. Смирнов В.В., Абдрашитов Р.Х., Егоренков Е.А. и др. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2015;3:32–35.
69. Морозова Т.Е., Цветкова О.А., Гурова А.Ю. Изучение генетического полиморфизма цитохрома P450 CYP2D6 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, принимающих бета-адреноблокаторы. Сеченовский вестник. 2013;4(14):48–53.
70. Garsa AA, McLeod HL, Marsh S. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping by pyrosequencing. BMC Med Genet. 2005;6:19. DOI:10.1186/1471-2350-6-19.
71. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта с позиции выбора ингибитора протонной помпы. Лечебное дело. 2021;1:62–69. DOI:10.24412/2071-5315-2021-12291.
72. Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии. 2013;2(11):4–18.
73. Zhu Y, Zhou J. Identification of the significant involvement and mechanistic role of CYP3A4/5 in clopidogrel bioactivation. ACS Med Chem Lett. 2012;3(10):844–849. DOI:10.1021/ml3002067.
74. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. Pharmacogenomics J. 2011;11(4):274–286. DOI:10.1038/tpj.2010.28.
75. Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Зубайдуллаева М.Т. и др. Эффективность симвастатина у больных с ИБС в зависимости от полиморфизма гена CYP3A5. Журнал теоретической и клинической медицины. 2016;3:47–50.

76. Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Ж. и др. Возможности персонализированной терапии статинами в лечении ишемической болезни сердца и атеросклероза // Евразийский кардиологический журнал. 2015;2:57–61.
77. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011;63(1):157–181. DOI:10.1124/pr.110.002857.
78. Ito K, Suzuki H, Horie T, Sugiyama Y. Apical/basolateral surface expression of drug transporters and its role in vectorial drug transport. *Pharm Res.* 2005;22(10):1559–1577. DOI:10.1007/s11095-005-6810-2.
79. Rajput TA, Naveed AK, Farooqi ZR, Khan S. Effects of two functionally important SLCO1B1 gene polymorphisms on pharmacokinetics of atorvastatin. *Pak J Pharm Sci.* 2017;30(4):1363–1370.
80. Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(1):228–236. DOI:10.1124/jpet.104.068536.
81. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem.* 1999;274(52):37161–37168. DOI:10.1074/jbc.274.52.37161.
82. Hubáček JA, Dlouhá D, Adámková V, et al. SLCO1B1 polymorphism is not associated with risk of statin-induced myalgia/myopathy in a Czech population. *Med Sci Monit.* 2015;21:1454–1459. DOI:10.12659/MSM.893007.
83. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Грачёв А.В. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология* 2015;4:40–45. DOI:10.15275/kreatkard.2015.04.05.
84. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В., Шаталова О.В. Полиморфизм гена SLCO1B1 и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов. *Российский кардиологический журнал* 2014;19(10):69–72. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-69-072.
85. Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2010;10(1):1–11. DOI:10.1038/tpj.2009.54.
86. Сычев Д.А., Корж А.В., Грачев А.В., Князева Г.П. Частота генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5, ассоциированному с высоким риском развития миопатий при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Биомедицина.* 2011;4:135–137.
87. Воскобойников А.М., Грачев А.В., Князева Г.П., Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013;3(6):975–976.
88. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. 26 с.
89. Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом. *Трансляционная медицина.* 2018;4(6):6–12.
90. Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдаленном периоде. *Нефрология* 2018;22(6):56–63. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-56-63.
91. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003;22(47):7468–7485. DOI:10.1038/sj.onc.1206948.
92. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003;13(8):481–494. DOI:10.1097/00008571-200308000-00006.
93. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В. и др. Перспективы использования полиморфизма C3435T гена Р-гликопротеина ABCB1 в персонализированной медицине. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2017;7(4):212–220.
94. Сычев Д.А., Ших Н.В., Гришина Е.А. и др. Антигипертензивная эффективность и безопасность амлодипина у больных с различными генотипами по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(3):49–53.
95. Pavlova NI, Diakonova AT, Alekseev VA, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene in the Yakut population. *International Journal of Biomedicine.* 2021;11(3):367–371. DOI:10.21103/Article11(3)_OA15.

96. Lai Y, Zhang J, Wang YX, et al. CYP3A5*3 and MDR-1 C3435T single nucleotide polymorphisms in six Chinese ethnic groups. *Pharmazie*. 2011;66(2):136–40.

97. Su J, Xu H, Yang J, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015;14:122. DOI:10.1186/s12944-015-0114-2.

98. Tak YG, Farnham PJ. Making sense of GWAS: using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenetics Chromatin*. 2015;8:57. DOI:10.1186/s13072-015-0050-4.

99. Giuliani A, Montesanto A, Maticchione G, et al. The Association between single nucleotide polymorphisms, including miR-499a genetic variants, and dyslipidemia in subjects treated with pharmacological or phytochemical lipid-lowering agents. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5617. DOI:10.3390/ijms23105617.

100. Hu Z, Liang J, Wang Z, et al. Common genetic variants in pre-microRNAs were associated with increased risk of breast cancer in Chinese women. *Hum Mutat*. 2009;30(1):79–84. DOI:10.1002/humu.20837.

101. Tian Z, Yang Y, Feng Z, et al. Genetic variant in the promoter region of microRNA-137 reduces the warfarin maintenance dose in patients with atrial fibrillation. *Mol Med Rep*. 2019;19(6):5361–5367. DOI:10.3892/mmr.2019.10205.

102. Ciccacci C, Rufini S, Politi C, et al. Could microRNA polymorphisms influence warfarin dosing? A pharmacogenetics study on mir133 genes. *Thromb Res*. 2015;136(2):367–70. DOI:10.1016/j.thromres.2015.06.026.

103. Amaral P, Carbonell-Sala S, De La Vega FM, et al. The status of the human gene catalogue. *Nature*. 2023;622(7981):41–47. DOI:10.1038/s41586-023-06490-x.

104. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3–55. DOI:10.1007/978-981-15-3449-2_1.

105. Xu M, Song J. Targeted therapy in cardiovascular disease: a precision therapy era. *Front Pharmacol*. 2021;12:623674. DOI:10.3389/fphar.2021.623674.

106. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р. и др. Прогнозирование эффективности лечения больных туберкулезом легких с помощью нейронных сетей. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023;17(4):14–18. DOI:10.24412/2075-4094-2023-4-1-2.

107. Полоников А.В., Клесова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). *Науч-*

ные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(1):15–31. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.

108. Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю. и др. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;1:7–19. DOI:10.37489/2588-0527-2023-1-7-19.

Информация об авторах:

Улитина Анна Сергеевна, к.м.н., заведующий учебно-научной лабораторией кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биофизики ФГБУ «ПИЯФ им. Б. П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт»;

Вершинина Екатерина Геннадьевна, клинический ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Эскерова Муминат Фирдусиевна, клинический ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., заведующий НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Ulitina Anna S., Cand. Sci. (Med.), Head of the Educational and Scientific laboratory of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., D. Sci. (Biol.), Professor of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher of the Laboratory

of Human Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics of the Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute";

Vershinina Ekaterina G., Clinical Resident of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Eskerova Muminat F., Clinical Resident of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Babenko Alina Yu., D. Sci. (Med.), Head of the Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.