

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 575.17:616.12-008.1:615.03(=161.1)(=512.31)

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *CYP2C19* И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ И ПРИНИМАВШИХ КЛОПИДОГРЕЛ

Зеленская Е. М.¹, Донирова О. С.², Воронина Е. Н.¹,
Ковалева А. Я.¹, Протасов К. В.³, Лифшиц Г. И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

Контактная информация:

Зеленская Елена Михайловна,
ФГБУН «Институт химической биологии
и фундаментальной медицины»
Сибирского отделения РАН,
пр. Академика Лаврентьева, д. 8,
Новосибирск, Россия, 630090.
E-mail: helenzlnsk@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.05.2022
и принята к печати 25.05.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Клопидогрел часто используется на амбулаторном этапе в составе двойной антитромботической терапии. Однако наличие аллелей гена *CYP2C19* rs4244285(*2) и rs4986893(*3) ассоциировано со снижением эффективности клопидогрела. Эти аллели встречаются с различной частотой у пациентов разной национальности, поэтому может различаться эффективность клопидогрела у этнических групп, проживающих в России. **Цель.** Оценить частоту встречаемости аллелей гена *CYP2C19*, их ассоциацию с клиническими исходами у русских и бурят, принимавших клопидогрел по поводу острого коронарного синдрома. **Материалы и методы.** В исследование включены 142 пациента бурятской национальности и 150 пациентов русской национальности, прошедших стент-

тирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома. Все пациенты получали клопидогрел. Определены аллели *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, оценены конечные точки эффективности, проведена оценка сопутствующей терапии омепразолом. **Результаты.** У бурят достоверно чаще встречаются аллель *CYP2C19*3* (11,6 % против 1,3 %, $p < 0,001$), чем у русских. У бурят выявлена ассоциация возобновления ангинозной боли при физических нагрузках с носительством хотя бы одного аллеля *CYP2C19*3* и/или *CYP2C19*2* ($p = 0,015$) а также с приемом омепразола ($p = 0,015$). У русских пациентов была выявлена ассоциация конечных точек эффективности при лечении клопидогрелом с носительством хотя бы одного аллеля *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3* ($p = 0,036$). **Заключение.** Наличие минорных аллелей *CYP2C19*3* и *CYP2C19*2* и прием омепразола ассоциированы с жалобами на возобновление ангинозной боли при умеренных и незначительных физических нагрузках без изменений по ЭКГ и без повышения биохимических показателей повреждения миокарда у бурят. Возобновление ангинозной боли после стентирования коронарных сосудов может являться прогностическим признаком тромботических осложнений у бурят.

Ключевые слова: буряты, клопидогрел, омепразол, острый коронарный синдром, стентирование коронарных сосудов, этнические особенности, *CYP2C19*.

Для цитирования: Зеленская Е.М., Донирова О.С., Воронина Е.Н., Ковалева А.Я., Протасов К.В., Лифшиц Г.И. Ассоциация полиморфных аллелей гена *CYP2C19* и клинических показателей у пациентов русской и бурятской национальностей, перенесших стентирование коронарных сосудов и принимавших клопидогрел. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(3):61-70. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-61-70

ASSOCIATION OF SNP *CYP2C19* AND CLINICAL PARAMETERS IN RUSSIAN AND BURYAT PATIENTS AFTER TAKING CLOPIDOGREL AFTER CORONARY STENTING

Zelenskaya E. M.¹, Donirova O. S.², Voronina E. N.¹, Kovaleva A. Ya.¹, Protasov K. V.³, Lifshits G. I.¹

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Republican Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Ministry of Healthcare of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Russia

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Zelenskaya Elena M.,
Institute of Chemical Biology and
Fundamental Medicine,
Akademika Lavrentieva Ave., 8, Novosibirsk,
Russia, 630090.
E-mail: helenzlnsk@gmail.com

Received 12 May 2022; accepted 25 May
2022.

ABSTRACT

Background. Clopidogrel is often used in patients undergoing coronary stenting for acute coronary syndrome. However, the CYP2C19 variants rs4244285(*2), rs4986893 (*3) affect the metabolism of clopidogrel. These alleles occur with different frequencies in patients of different nationalities, so the clopidogrel efficacy may differ in ethnic groups living in Russia. **Objective.** to assess the associations between genetic determinants of the risk of thrombotic complications during clopidogrel treatment and the clinical characteristics of Buryat and Russian patients, in order to search for personalized informative prognosis markers. **Design and methods.** The study included 142 Buryat and 150 Russian patients undergoing coronary stent placement for acute coronary syndrome. All patients received clopidogrel. Patients were stratified by the presence of CYP2C19*2, CYP2C19*3 alleles. In all patients efficacy endpoints were assessed, as well as corresponding therapy. **Results.** In Buryat patients CYP2C19*3 allele was significantly more common (11,6 % versus 1,3 %, $p < 0,001$) than in Russian. In Buryat patients, recurrence of anginal pain during exercise was associated with the CYP2C19*3 and/or CYP2C19*2 genotypes ($p = 0,015$), as well as with the taking omeprazole ($p = 0.015$). In Russian patients, efficacy endpoints in clopidogrel treatment were associated with the presence of CYP2C19*2 and/or CYP2C19*3 alleles ($p = 0.036$). **Conclusion.** The presence of minor CYP2C19*3 and CYP2C19*2 alleles, along with the reports of recurrence of anginal pain during moderate and light exercise in Buryat patients may be considered as a prognostic sign of thrombotic complications.

Key words: acute coronary syndrome, clopidogrel, coronary stenting, CYP2C19, ethnic characteristics, omeprazole, the Buryats.

For citation: Zelenskaya EM, Donirova OS, Voronina EN, Kovaleva AY, Protasov KV, Lifshits GI. Association of SNP CYP2C19 and clinical parameters in russian and buryat patients after taking clopidogrel after coronary stenting. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(3):61-70. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-61-70

Список сокращений: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ARC — Academic Research Consortium-2.

ВВЕДЕНИЕ

Двойная антитромботическая терапия является важным компонентом для профилактики осложнений острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. В состав двойной антитромботической терапии входит один из ингибиторов рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ — клопидогрел или тикагрелор, использование которых позволяет снизить частоту тромботических осложнений. Однако, по данным Европейского общества кардиологов (2020), у части пациентов наблюдается резистентность к клопидогрелу вследствие наличия «loss-of-function» аллелей в гене *CYP2C19* (*CYP2C19**2 rs4244285 и *CYP2C19**3 rs4986893), влияющих на метаболизм этого препарата [2]. Тем не менее, клопидогрел используется в России наиболее широко в силу его доступности, что повышает комплаентность к лечению на амбулаторном этапе. Пациенты после ОКС часто также получают препараты группы ингибиторов протонной помпы для предотвращения геморрагических осложнений. Метаболизм омепразола также проходит с участием фермента *CYP2C19*, и те аллели (*CYP2C19**2 rs4244285 и *CYP2C19**3 rs4986893) влияют на его метаболизм. Конкурентное взаимодействие снижает эффект обоих препаратов и повышает риск повторной госпитализации пациентов с ОКС [3]. Буряты — одна из самых многочисленных национальных групп, проживающих в Сибири, согласно данным Всероссийской переписи населения [4]. Исследований, посвященных генетическим и клиническим особенностям течения сердечно-сосудистых заболеваний в этой этнической группе, практически не встречается, однако есть исследование о частоте встречаемости аллелей гена *CYP2C19* среди здоровых добровольцев [5]. Ранее было показано, что у бурят выше частота встречаемости аллелей, связанных со снижением метаболизма клопидогрела [5, 6]. Целью исследования явилась оценка ассоциаций генетических маркеров, связанных с риском развития тромботических и геморрагических осложнений при лечении клопидогрелом, и клиническими исходами пациентов бурятской и русской национальностей с острым коронарным синдромом для поиска персонализированных информативных маркеров прогноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование последовательно включены жители Республики Бурятия: 142 пациента бурятской

национальности и 150 пациентов русской национальности с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных сосудов (СКС). Этническая принадлежность определялась методом анализа родословной до второго поколения (самоидентификация пациентов и идентификация пациентами их родителей). Этот метод показал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением генетических маркеров этнической принадлежности на 99,86 % [7].

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании (Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук).

Все пациенты получали двойную антитромботическую терапию в составе комплексного лечения, соответствующего стандартам медицинской помощи. Пациенты получали клопидогрел в дозе 300 мг — нагрузочная, 75 мг — поддерживающая. Всем пациентам были определены аллельные варианты гена *CYP2C19**2 (rs4244285), *CYP2C19**3 (rs4986893) на базе лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Определение аллелей *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 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 проводился анализ жалоб, анамнестических данных, оценивались клинические исходы через 30 дней после включения в исследование. Всем пациентам проведена коронароангиография и СКС. Проводилась оценка лабораторных показателей (Тропонин I, КФК -МВ, липидограмма, креатинин, глюкоза) сопутствующей терапии: прием ингибиторов протонной помпы (омепразол). Показанием к назначению омепразола являлось значение более 30 баллов по шкале CRUSADE [8].

В качестве конечной точки эффективности оценивался определенный или вероятный ранний тромбоз коронарного стента в течение 30 дней с момента стентирования коронарных артерий, согласно классификации Academic Research Consortium-2 (ARC) [9]. Кроме того, в отдельную группу были выделены пациенты, которые не соответствовали критериям ARC — не имели признаков тромбоза установлен-

ного стента, ухудшения изменений по ЭКГ и изменения биохимических маркеров, характерных для ОКС, однако жаловались на возобновление ангинозной боли при легкой и умеренной физической нагрузке после стентирования коронарных сосудов. Боль у таких пациентов купировалась самостоятельно либо при приеме нитроглицерина, в остальном пациенты придерживались назначенной ранее схемы лечения. Статистическая обработка: характер распределения

количественных признаков определяли методом Колмогорова–Смирнова, в случае нормального распределения вычисляли среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Межгрупповое сравнение по распределению качественных признаков проводилось с помощью критериев χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (р) принимался равным 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика группы пациентов бурятской и русской национальностей

Параметры	Национальность		Р
	Буряты (n = 142)	Русские (n = 150)	
Возраст, годы (М ± m)	64,9 ± 12,1	64,9 ± 11,2	0,990
Число мужчин, n (%)	90 (63,8)	91 (60,7)	0,496
Анамнез жизни и сопутствующие заболевания			
Артериальная гипертензия, n (%)	104 (73,8)	115 (76,7)	0,566
Сахарный диабет, n (%)	25 (17,7)	26 (17,3)	0,806
Почечная недостаточность, n (%)	2 (1,4)	1 (0,7)	0,526
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	10 (7,1)	18 (12)	0,156
Курение, n (%)	41 (29,1)	55 (36,7)	0,169
Прием омепразола 2 визит, n (%)	82 (58,9)	114 (76)	0,002
Прием омепразола 3 визит, n (%)	80 (56,7)	115 (76,6)	<0,001
Прием омепразола 4 визит, n (%)	42 (29,7)	100 (66,6)	<0,001
Лабораторные показатели			
Уровень глюкозы, ммоль/л (М ± m)	8,03 ± 3,62	7,97 ± 3,43	0,893
Уровень ОХС, ммоль/л (М ± m)	4,45 ± 1,04	4,61 ± 1,21	0,240
Уровень ЛПНП, ммоль/л (М ± m)	2,89 ± 0,87	3,38 ± 1,07	<0,001
Уровень ТГ, ммоль/л (М ± m)	1,29 ± 0,75	1,35 ± 0,94	0,587
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (М ± m)	83,55 ± 21,6	79,09 ± 20,7	0,142
Уровень креатинина, мкмоль/л (М ± m)	79,09 ± 21,3	91,97 ± 79,8	0,059

ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов статистически не отличались между собой по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Лабораторное обследование пациентов при поступлении в стационар показало, что уровень липопротеидов низкой плотности был статистически выше у пациентов русской группы. Также русские пациенты достоверно чаще получали в качестве сопутствующей терапии ингибитор протонной помпы (омепразол). Результаты сопоставления групп пациентов представлены в таблице 1.

Частота аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* представлена в таблице 2.

Было показано, что у пациентов с ОКС бурятской национальности достоверно чаще встречается аллель *CYP2C19*3* ($p < 0,001$). Число пациентов бурятской национальности, имеющих хотя бы один аллель *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3*, составило 66 из 142 человек (46,4 %), среди русских пациентов — 43 из 150 человек (28,6 %).

В таблице 3 представлены данные о частоте клинических исходов у пациентов русской и бурятской национальности. У пациентов бурятской национальности достоверно реже, чем у русских пациентов, возникали боли за грудиной при легкой и умеренной физической нагрузке, не сопровождающиеся ухудшением по ЭКГ и повышением биохимических маркеров, характерных для ОКС ($p = 0,002$).

У русских пациентов была выявлена ассоциация конечных точек эффективности (тромбоз стента по критериям ARC, ОНМК по типу ишемического инсульта) с наличием хотя бы одного аллеля *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3* ($p = 0,036$). У пациентов бурятской национальности не было показано достоверной ассоциации ($p = 0,098$) (табл. 4).

Однако у бурят была выявлена ассоциация ангинозных болей за грудиной с носительством хотя бы одного аллеля *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3* ($p = 0,006$), чего не было показано для русских пациентов ($p = 0,589$) (табл. 5).

При оценке сопутствующей терапии было выявлено, что пациенты бурятской национальности реже, чем русские пациенты, получали ингибиторы протонной помпы ($p = 0,002$). Прием омепразола у бурят был достоверно ассоциирован как с конечными точками эффективности по критериям ARC ($p = 0,025$) (табл. 7), так и с возобновлением ангинозной боли при физической нагрузке после СКС (табл. 8). У русских пациентов такой ассоциации выявлено не было ($p = 0,688$ и $p = 0,764$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторное обследование показало, что в среднем уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и уровень триглицеридов был выше рекомендуемого Российским кардиологическим об-

Таблица 2. Различия в частоте аллелей гена *CYP2C19* у русских и бурят из Улан-Удэ

Частота аллелей, %	Буряты (n = 142)	Русские (n = 150)	p
<i>CYP2C19*2</i> , G681A, (rs4244285)	13,4	14,7	0,591
<i>CYP2C19*3</i> , G636A, (rs4986893)	11,6	1,3	< 0,001

Таблица 3. Оценка исходов

	Буряты	Русские	p
Всего пациентов	142	150	
Конечные точки эффективности (ARC)	8 (5,6 %)	6 (4,7 %)	0,514
Боли за грудиной при легкой и умеренной физической нагрузке, не сопровождающиеся ухудшением по ЭКГ	13 (9,2 %)	34 (22,7 %)	0,002

ARC — Academic Research Consortium-2

Таблица 4. Ассоциация конечных точек эффективности с носительством хотя бы одного аллеля *CYP2C19*2* или *CYP2C19*3*

Конечные точки эффективности (ARC)	да	нет	χ^2	p
Буряты (n = 142)				
CYP2C19*2+*3 есть	2	62	1,379	0,241
CYP2C19*2+*3 нет	6	72		
Русские (n = 150)				
CYP2C19*2+*3 есть	4	39	4,41	0,036
CYP2C19*2+*3 нет	2	105		

Таблица 5. Ассоциация жалоб на ангинозные боли при физической нагрузке с носительством хотя бы одного аллеля *CYP2C19*2* или *CYP2C19*3*

Жалобы на ангинозные боли при физической нагрузке	да	нет	χ^2	p
Буряты (n = 142)				
CYP2C19*2+*3 есть	11	54	9,697	0,004
CYP2C19*2+*3 нет	2	75		
Русские (n = 150)				
CYP2C19*2+*3 есть	11	32	0,292	0,589
CYP2C19*2+*3 нет	23	84		

ществом как для пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и для пациентов высокого риска [10]. У бурят уровень ЛПНП был достоверно ниже, чем у русских, что может быть связано с особенностью питания: предпочтением молочных и мучных продуктов перед мясными [11]. Возможно также, что другие генетические факторы сосудистого старения [12] играют значимую роль в липидном обмене у пациентов бурятской национальности.

В этом исследовании было показано, что 46,4 % пациентов бурятской национальности являются носителями «loss-of-function» аллелей гена *CYP2C19*, это достоверно больше, чем у пациентов русской национальности в этом же регионе (28,6 %) ($p < 0,05$). По результатам наших предыдущих исследований [13–15], в различных регионах России 16–27,5 % пациентов имеют хотя бы один из «loss-of-function» аллелей гена *CYP2C19*.

Пациенты русской и бурятской национальностей также различались по частоте приема омепразола. Для определения показаний к назначению омепразола использовалась шкала CRUSADE. Шкала CRUSADE рекомендована Европейским обществом кардиологов для определения 30-дневного риска кровотечения, не связанного с проведением оперативного вмешательства, у пациентов, перенесших ОКС. К факторам риска развития кровотечения по этой шкале относятся исходно низкий уровень гематокрита, снижение клиренса эндогенного креатинина, увеличение частоты сердечных сокращений, наличие признаков застойной сердечной недостаточности, указания на предшествующие заболевания сосудов, наличие сахарного диабета, уровень систолического артериального давления ниже 110 и выше 180 мм рт. ст. [8].

Прием омепразола пациентами бурятской национальности был достоверно ассоциирован как с ве-

Таблица 6. Ассоциация конечных точек эффективности с приемом омепразола

Прием омепразола на визите 2	да	нет	χ^2	p
Буряты (n = 138)				
Конечные точки эффективности есть	7	0	5,036	0,025
Конечных точек эффективности нет	75	56		
Русские (n = 149)				
Конечные точки эффективности есть	5	1	0,162	0,688
Конечных точек эффективности нет	109	34		

Таблица 7. Ассоциация жалоб на ангинозные боли при физической нагрузке и приема омепразола

Прием омепразола на визите 4	да	нет	χ^2	p
Буряты (n = 133)				
Жалобы на ангинозные боли при физической нагрузке есть	8	34	5,985	0,015
Жалоб на ангинозные боли при физической нагрузке нет	5	86		
Русские (n = 146)				
Жалобы на ангинозные боли при физической нагрузке есть	24	10	0,090	0,764
Жалоб на ангинозные боли при физической нагрузке нет	76	36		

роятными и подтвержденными тромбозами стента по критериям ARC и ишемическими инсультами, так и с жалобами на возобновление ангинозных болей при физической нагрузке, не повлекших за собой экстренного медицинского вмешательства. Это можно объяснить конкурентным взаимодействием омепразола и клопидогрела за фермент *CYP2C19*, в результате чего эффективность клопидогрела снизилась [3].

Стоит отметить, что у бурятских пациентов не было показано достоверных ассоциаций тромбоза стента и ишемического инсульта с генетическими маркерами *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3*, а только с приемом омепразола. Тогда как возобновление ангинозных болей при физической нагрузке у бурятских пациентов было ассоциировано не только с приемом омепразола, но и с наличием хотя бы одного аллеля loss-of-function аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*). Эти данные

позволяют предположить, что возобновление ангинозной боли при физической нагрузке у бурятских пациентов может являться неблагоприятным прогностическим признаком для развития тромботических осложнений, так как по данным более продолжительных, чем наше, исследований [3, 16], *2 и *3 аллель и прием омепразола являлись независимыми предикторами риска тромботических осложнений.

У русских пациентов была выявлена только ассоциация конечных точек эффективности при лечении клопидогрелом с носительством аллелей «loss-of-function» *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3*, что соответствует данным литературы [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 46,4 % пациентов бурятской национальности имеются генетические маркеры предрасположенности к возникновению тромботических осложне-

ний на фоне приема клопидогрела после стентирования коронарных сосудов. Наличие хотя бы одного аллеля аллелей «loss-of-function» *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3*, а также прием омепразола были ассоциированы с возобновлением жалоб на ангинозные боли после стентирования коронарных сосудов у пациентов бурятской национальности. Приведенные данные позволяют предположить, что этот симптом может являться прогностическим признаком тромботических осложнений у пациентов бурятской национальности, перенесших СКС по поводу ОКС. На наш взгляд, это актуальный клинический маркер, который может помочь врачу в амбулаторных условиях без использования сложных тестов прогнозировать неблагоприятные исходы и персонализировать терапию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование поддержано в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121031300045-2. / This work was supported by the Russian state-funded project for ICBFM SB RAS (grant number 121031300045-2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 42(34). 2021; 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 42(14), 2021; 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
3. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180(7):713–718. DOI:10.1503/cmaj.082001.
4. The volume of the official publication of the 2010 All-Russian Population Census. Volume 4. National composition and language proficiency, citizenship: 742–845. In Russian [Тома официальной публикации итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство: 742–845.] https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/vol4pdf-m.html (18 April 2022).
5. Kitaeva EY, Shprakh VV, Mirzaev KB, et al. The frequency of *CYP2C19* and *ABCB1* polymorphisms associated with a change in the antiplatelet effect of clopidogrel is in Russians and Buryats. *Siberian Medical Review*. 2018; 3: 43–50. In Russian [Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Мирзаев К.Б. и др. Частота полиморфизмов генов *CYP2C19* и *ABCB1*, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 3:43–50.]. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-43-50.
6. Zelenskaya EM, Lifshits GI, Nikolaev KY, et al. The frequency of the minor polymorphisms in the *CYP2C19*, *VEGFR-2* genes and clinical outcomes in Russian and Buryat patients with acute coronary syndrome. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2020; 24(6):338–342.
7. Tang H, Quertermous T, Rodriguez B. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *American Journal of Human Genetics*. 2005;76(2):268–275. DOI: 10.1086/427888.
8. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment — Elevation Myocardial Infarction The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009; 119(14):1873–1882
9. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018; 137(24):2635–2650. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029289>
10. Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnov MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology* 2018; 23 (6):7–122. In Russian [Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (6):7–122.] <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
11. Borinskaya SA, Kozlov AI, Yankovsky NK. Genes and food traditions. *Ethnographicheskoe obozreniye*. 2009; 3: 117–137 In Russian [Боринская С.А., Козлов

А.И., Янковский Н.К. Гены и традиции питания. Этнографическое обозрение. 2009; 3: 117–137.]

11. Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. Russian Journal of Cardiology. 2019; 10:78–85. In Russian [Слепухина А.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети. Российский кардиологический журнал. 2019; 10:78–85.] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-78-85>

12. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. Pharmgenomics. Pers Med. 2017; 10:107–114. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S126305>

13. Zelenskaya EM, Nikolaev KY, Donirova OS, et al. Association between genetic determinants of clopidogrel metabolism and clinical cardiovascular risk indicators in Buryat patients. Patologiya Krovooobrashcheniya i Kardiokhirurgiya, 2019; 23(3): 39–46. In Russian [Зеленская Е.М., Николаев К.Ю., Донирова О.С. Ассоциация генетических детерминант метаболизма клопидогрела и клинических показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов бурятской национальности. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019; 23(3): 39–46.]. DOI: 10.21688/1681-3472-2019-3-39-46

14. Knauer NY, Lifshits GI, Voronina EN, et al. Informativeness of genetic markers for optimizing personalized therapy with clopidogrel. Cardiologiya. 2013; 53(8):72–75 In Russian [Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. и др. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом. Кардиология. 2013; 53(8):72–75.]

15. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010; 304(16): 1821–30.

Информация об авторах:

Зеленская Елена Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН;

Донирова Оюна Сергеевна, к.м.н, заведующий отделением неотложной кардиологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия;

Воронина Елена Николаевна, к.б.н., старший научный сотрудник, заведующий группой молекуляр-

ной генетики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН;

Ковалева Анна Ярославовна, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН;

Протасов Константин Викторович, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке и развитию Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией персонализированной медицины ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН.

Author information:

Zelenskaya Elena M., junior researcher Laboratory of personalized medicine of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine;

Donirova Oyuna S., PhD, Head of the Department of Emergency Cardiology, Republican Clinical Hospital named after N. A. Semashko;

Voronina Elena N., Senior Researcher, PhD, Head of the Molecular Genetics Group of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine;

Kovaleva Anna Ya., junior researcher Laboratories of personalized medicine of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine;

Protasov Konstantin V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science and Development of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education;

Lifshits Galina I., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of personalized medicine of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine.