

УДК 575.24/.25(477)

ПОЛІМОРФІЗМ АЛЕЛЬНОГО ВАРІАНТУ *2 ГЕНА *CYP2C19* У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Левкович Н.М.¹, Горovenко Н.Г.²

¹ - Відділ генетичної діагностики, ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

² - Кафедра медичної та лабораторної генетики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Україна

Резюме. На основі молекулярно-генетичного обстеження 918 осіб визначено розповсюдженість алельного варіанту *2 гена *CYP2C19* у жителів України. Частота досліджуваних генотипів становить: *CYP2C19*1*1* – 76,91%, *CYP2C19*1*2* – 21,13%, *CYP2C19*2*2* – 1,96%. Доведено відсутність відмінностей у розподілі алельного варіанту *2 гена *CYP2C19* серед жителів України у осіб різних вікових груп. Виявлено статистично достовірну різницю в розподіленні частот алелів та генотипів поліморфного локусу G681A гена *CYP2C19* у осіб різної статевої приналежності. Проведено порівняльну оцінку частоти алелю *2 у жителів України та в інших етнічних групах, що була досліджена іншими авторами.

Ключові слова: ген, поліморфізм, *CYP2C19*, генотип, алель, метаболізм

Вступ. Міжіндивідуальні відмінності в швидкості метаболізму лікарських засобів (ЛЗ) обумовлені генетичним поліморфізмом ферментів біотрансформації ксенобіотиків. Ізофермент цитохрому P450 2C19 (*CYP2C19*) є важливим ферментом, який відповідає за метаболізм великої кількості ксенобіотиків, включаючи такі ЛЗ як тамоксифен, діазепам, мефенітоїн, омепразол, деяких барбітуратів. *CYP2C19* також відіграє важливу роль, як в детоксикації або інактивації потенційних канцерогенів, так і в активації деяких екологічних проканцерогенів та формуванні функціонально активних ДНК-зв'язуючих метаболітів, таких як нітрозаміни [1]. Генетично запрограмована система виведення ксенобіотиків робить унікальними адаптаційні можливості кожної людини, його стійкість до пошкоджуючих факторів навколишнього середовища. Гени, що контролюють синтез цих ферментів, характеризуються значним популяційним поліморфізмом.

Швидкість процесів біотрансформації в організмі генетично детермінована, І фаза цих процесів контролюється ізоферментами цитохрому P450. Наявність певних алелів може призводити до синтезу ензимів зі зміненою активністю, що може бути причиною змін в швидкості метаболізму субстрату. Алельний поліморфізм, який виявляється на популяційному рівні, призводить до формування різних фенотипів у окремих індивідів, тому в залежності від швидкості метаболічних процесів виділяють наступні групи осіб: «екстенсивні», «повільні» та «суперактивні» метаболізатори. «Екстенсивні» (*extensive metabolizer* – EM) – особи з нормальною швидкістю метаболізму певних ЛЗ, як правило, го-

мозиготи за алелем «дикого» типу, що кодує відповідний фермент. «Повільні» метаболізатори (*poor metabolizer* – PM) – особи з відсутністю метаболізму, як правило, гомозиготи за «повільним» алелем гена, що кодує фермент. У таких індивідів зовсім відсутній синтез ферменту метаболізму, результатом чого є відсутність ферментативної активності. Також виділяють «проміжних» метаболізаторів (*intermediate metabolizer* – IM) – особи зі зниженою активністю ферментів метаболізму, як правило, гетерозиготи, що містять лише один «нефункціональний» алель, що кодує вироблення меншої кількості ферменту [2, 3]. «Суперактивні» або «швидкі» метаболізатори (*ultraextensive metabolizer* – UM) – особи з підвищеною швидкістю метаболізму певних ЛЗ, як правило, гомозиготи (при аутосомно-рецесивному типі успадкування) або гетерозиготи (при аутосомно-домінантному типі успадкування) за «швидким» алелем, що кодує відповідний фермент або, що спостерігається частіше, наявність копій функціональних алелів. [8, 15]. Швидкість біотрансформації «швидких» метаболізаторів може відрізнятися від швидкості «повільних» в 10-40 разів [4-8].

Кілька досліджень показали зв'язок між поліморфізмом гена *CYP2C19* і активністю ферменту [9-14]. Так, в дослідженні Guillaume Paré та ін., 2010 алельного варіанту *2 гена *CYP2C19* було продемонстровано, що особи що не несуть алелю *2 (генотип *CYP2C19*1*1* – «дикий» тип) були класифіковані, як «екстенсивні» метаболізатори, особи, що були носіями хоча б одного алелю *2 (генотип *CYP2C19*1*2*) були віднесені до «проміжних» метаболізаторів, а осіб, що несли заміну в обох алелях (ге-

нотип *CYP2C19*2*2*) відносили до «повільних» метаболізаторів.

Ген *CYP2C19* (OMIM*124020) локалізований на хромосомі 10q23.33. Алейний варіант *CYP2C19*2* (rs4244285), який ще в літературі позначається як *CYP2C19m1*, утворюється при заміні гуаніну (G) на аденін (A) в позиції 681 екзону 5 (*CYP2C19*1* – G681) і створює аберантний сайт сплайсингу [2]. Успадковується дана заміна аутосомно-домінантно і призводить до зсуву рамки зчитування мРНК, починаючи з 215 амінокислотного залишку, і передчасно створює стоп-кодон на 20 амінокислотних залишків раніше, результатом чого є укорочений, функціонально неактивний білок [15].

Було показано, що деякі алелі гена *CYP2C19* є причиною фенотипової мінливості. На сьогоднішній день описано більше 10 алейних варіантів і *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* і *CYP2C19*17* є найбільш поширеними з цих варіантів.

Алейний варіант *CYP2C19*17* виявляють у «швидких» метаболізаторів, він проявляється збільшенням швидкості метаболізму субстратів *CYP2C19*. Його частота у європейців складає 18-21%, у афро-американців – 16% та 3% у азіатів. Алейні варіанти *2 і *3 гена *CYP2C19* кодують ферменти зі зниженою або зовсім відсутньою ферментативною активністю, що відносяться до «повільних» метаболізаторів (PM). Алейний варіант *CYP2C19*3* у білого європейського населення зустрічається дуже рідко (частота менше 1%), на відміну від азіатів, тому економічно необгрунтовано проводити дослідження даного алейного варіанту для великої вибірки. Основним алейним варіантом для європейців, серед PM, залишається *CYP2C19*2* (G681A).

Застосування у PM за *CYP2C19* ЛЗ, які є субстратами *CYP2C19*, призводить до частішого виникнення небажаних реакцій на ліки, особливо при застосуванні ЛЗ з вузькою терапевтичною широтою, таких як трициклічні антидепресанти, барбітурати (мефобарбітал, гексобарбітал) та інші. Деякі препарати, які перетворюються в активну форму за участю *CYP2C19* у PM неефективні. Також для PM показано збільшення тривалості періоду ремісії у хворих на рак грудної залози при застосуванні тамоксифену [17] та більш виражений ан-

тиагрегантний ефект при застосуванні тиклодіпіну [18]. Є дані про підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень голови і шиї у PM за *CYP2C19* [16]. Однак, найбільша кількість досліджень присвячена впливу поліморфізму гена *CYP2C19* на фармакокінетику і фармакодинаміку блокаторів інгібіторів протонного насоса та антиагрегантного препарату – клопідогрелю. Виявлено, що найбільш виражене пригнічення шлункової секреції при застосуванні омепразолу, лансопризолу та рабепразолу спостерігали у хворих на виразкову хворобу шлунка, що були гетеро- та гомозиготами за алейними варіантами гена *CYP2C19*, які формують фенотип PM. Також показано зв'язок між присутністю алеля *CYP2C19*2* і повторними тромбозами коронарних судин, після призначення клопідогрелю в основному, у європейських пацієнтів, при лікуванні інфаркту міокарда до 45 років [9]. Підтвердження алейної варіабельності ізоферменту, що кодується *CYP2C19* було надано іншими дослідниками. Ізофермент *CYP2C19* приймає участь в біохімічному шляху метаболізму клопідогрелю і перетворює його в активний метаболіт, а втрата функції даного ізоферменту, відома як *CYP2C19*2*, пов'язана з втратою чутливості до клопідогрелю [13].

Опубліковані результати French Registry of Acute ST-Segment Elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) показали, що пацієнти, що мають будь-який з нефункціональних алелів *CYP2C19*, в число яких входять *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4* або *CYP2C19*5*, мають значно більший ризик смерті від інфаркту міокарда чи інсульту [11].

FDA (US Food and Drug Administration – Управління з контролю лікарських засобів і продуктів харчування США) в інструкції до застосування клопідогрелю інформує, що при прийомі рекомендованих доз у PM за *CYP2C19* утворюється менше метаболіту і, відповідно, існує менший вплив на агрегацію тромбоцитів.

В 2010 році FDA сповістило населення про нову інформацію щодо безпечності взаємодії між клопідогрелем і омепразолом. Нові дані показують, що при одночасному застосуванні клопідогрелю і омепразолу ефективність клопі-

догрелю зменшується. Пацієнти з ризиком серцевих нападів чи інсульту, що застосовують клопідогрель для попередження тромбоутворення, не отримують повного ефекту від цього ЛЗ, якщо вони застосовують також і омепразол.

Поширеність генотипу, що відповідає за формування фенотипу РМ за *CYP2C19* серед європейського населення складає 2-5%, серед азіатського – 15-20%. Частота генотипів за *CYP2C19*, що відповідають «повільним» метаболізаторам (носіїство алельного варіанту *CYP2C19*2* – G681A), в російській популяції складає 11,4%. Частота алельного варіанту *CYP2C19*3* дуже низька – 0,1-0,2% для білого європейського населення [19].

Численні дослідження, які були зроблені для встановлення частоти РМ в різних популяціях, довели етнічну специфіку генетичного поліморфізму *CYP2C19* [20, 21].

Для населення України є лише одне дослідження поширеності поліморфного варіанту *CYP2C19*2* (G681A), що проводилось в Одеському регіоні, на 122 донорах, переважно чоловічої статі [22].

Метою нашого дослідження було визначити частоту генотипів за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19* (G681A), що відповідає за формування фенотипу «повільний» метаболізатор для населення України.

Матеріали та методи В дослідженні було включено 918 осіб обох статей з України віком від 0 до 98 років (середній вік 47,92±0,64 років), з яких 557 (60%) жінок та 361 чоловік (40%). Усіх осіб групи дослідження було розподілено за віком на групи: до 25 років, 25-40 років, 41-65 років та старше 65 років. Дослідження було дозволено комітетом з етики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України».

ДНК для визначення алельного варіанту *2 гена *CYP2C19* (G681A) виділялась з ядер лейкоцитів периферійної крові комерційним набором «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ Епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з поліморфізмом довжини рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ). Продукти рестрикції розділяли шляхом електрофорезу в 2,5% агароз-

ному гелі та візуалізували в ультрафіолетовому світлі за допомогою системи відеозчитування ViTran.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням пакету прикладних програм Statistica 6.0 фірми StatSoft Inc. (США) і MS Excel. Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді-Вайнберга в вибірці та порівнянні з частотами алелів і генотипів різних груп, проводили за допомогою критерія χ^2 , за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 з поправкою Йетса. Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення При генотипуванні за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19* нами було отримано наступні частоти генотипів: *CYP2C19*1*1* – 76,91%, *CYP2C19*1*2* – 21,13%, *CYP2C19*2*2* – 1,96%.

Алельний варіант *CYP2C19*2* кодує фермент з відсутньою ензиматичною активністю, що призводить до формування фенотипу «повільний» метаболізатор. Це, в свою чергу, може призводити до розвитку небажаних реакцій при прийомі препаратів-субстратів *CYP2C19* та знижувати ефективність лікування при сумісному застосуванні субстратів та інгібіторів ізоферменту *CYP2C19*. Отже, можна припустити, що внаслідок генетичного поліморфізму, існує значна варіабельність метаболічної активності ферменту *CYP2C19*, а фармакогенетичне тестування дозволяє визначити генотипи з варіабельністю активності ізоферменту *CYP2C19*.

Виходячи з частот генотипів, було розраховано, що частота алелів G681 (*1) і 681A (*2) становила $P_G=0,8747$ та $P_A=0,1253$, відповідно. Виходячи з проаналізованих частот алелів, за законом Харді-Вайнберга було підраховано теоретичне число генотипів для населення України за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19*. Структура населення за алельним варіантом *2 відповідає співвідношенню Харді-Вайнберга.

При співставленні теоретично очікуваних частот генотипів за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19* з фактично одержаними не виявлено статистично достовірної різниці між генотипами (таблиця 1).

Таблиця 1

Розподілення генотипів за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19* в групі дослідження

	*1*1 (G681G)		*1*2 (G681A)		*2*2(A681A)	
	n	%	n	%	n	%
Фактичне	706	76,91	194	21,13	18	1,96
Теоретичне	703	76,57	201	21,90	14	1,53
Критерій розходження, χ^2	0,03		0,16		0,51	
*критерій χ^2 використаний для оцінки відповідності фактичного розподілення генотипів теоретичному при рівновазі Харді-Вайнберга						

Порівняння частот генотипів у осіб розподілених в групі за віком статистично значущої різниці не виявило.

При проведенні дослідження нами було виявлено достовірні гендерні від-

мінності в частоті генотипів *1*1 (G681G) та *2*2 (A681A) за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19* (таблиця 2).

Таблиця 2

Розподілення генотипів за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19* в групі дослідження

	*1*1 (G681G)		*1*2 (G681A)		*2*2(A681A)	
	n	%	n	%	n	%
Чоловіки (n=361)	291	80,61	67	18,56	3	0,83
Жінки (n=557)	415	74,5	127	22,8	15	2,7
Критерій розходження, χ^2	4,59 (p=0,03)		2,36 (p=0,12)		3,95 (p=0,04)	
*критерій χ^2 використаний для оцінки відповідності фактичного розподілення генотипів теоретичному при рівновазі Харді-Вайнберга						

При аналізі розподілу частоти алелів за статтю встановлено, що у чоловіків достовірно частіше зустрічається алель G(*1), ніж у жінок ($\chi^2=6,34$, $p=0,01$), для алелю А (*2) достовірної відмінності не виявлено. Розподіл генотипів у осіб жіночої і чоловічої статі відповідає теоретично очікуваному згідно рівнянню Харді-Вайнберга.

Гендерні відмінності в частоті алелів та генотипів пояснює закон Харді-Вайнберга, який говорить, що у випадку нерівності частоти алелю у самців і самок різниця між частотами в наступному поколінні зменшується вдвоє, причому змінюється знак цієї різниці. Зазвичай необхідно декілька поколінь для того, щоб виник рівноважний стан частот у обох статей. Вказаний стан для аутосомних генів, яким є ген *CYP2C19*, досягається за одне покоління. Виявлені гендерні відмінності також можуть бути пов'язані з особливостями гормональної регуляції транскрипції у чоловіків і жінок [23, 24]. В роботі Кресюна В.Й та Антоненка П.Б. (2011) загальна частота

генотипів за алельним варіантом *2 гена *CYP2C19* була співставна з отриманою нами, проте автори не виявили гендерних відмінностей через переважання чоловіків та невеликою вибіркою осіб жіночої статі (12,3%) [22].

Частоти алелів та генотипів для гена *CYP2C19* вивчалися в популяціях різного етнічного походження. Нами було проаналізовано та проведено порівняння частоти розподілення алелів *1 та *2 гена *CYP2C19* у населення України та представників різних етнічних груп досліджених іншими авторами (таблиця 3).

При порівняльному аналізі було визначено, що частота поширення алельного варіанту *2 гена *CYP2C19* у населення України близька за значенням, характерним для представників країн Європи та Близького Сходу ($p>0,05$) і достовірно відрізняється від таких в популяціях Японії ($p=0,0001$), Австралії ($p=0,0004$), Гани ($p=0,0001$), Колумбії ($p=0,005$) та населення країн Африки ($p=0,0001$).

Частота розподілення алелів гена *CYP2C9* у населення України та представників інших етнічних груп

Населення	Кількість обстежених n	Частота алелю		Автори
		2C19*1	2C19*2	
Україна	918	0,87	0,13	Наше дослідження
Україна (Одеський регіон)	122	0,9	0,1	[22]
Росія	290	0,89	0,11	[25]
Румунія	200	0,86	0,14	[32]
Бельгія	121	0,91	0,09	[27]
Італія	360	0,89	0,11	[40]
Данія	765	0,87	0,13	[29]
Саудівська Аравія	97	0,85	0,15	[33]
Іран	200	0,86	0,14	[26]
Йорданія	78	0,84	0,16	[31]
Туреччина	404	0,88	0,12	[28]
Японія	140	0,65	0,35	[38]
Індія (тамілі)	112	0,6	0,4	[36]
Австралія	239	0,65	0,35	[34]
Колумбія	189	0,91	0,09	[35]
Гана	204	0,94	0,06	[30]
Єгипет	247	0,89	0,11	[37]
Африканці	922	0,83	0,17	[39]

Висновки. В роботі визначено частоту розповсюдження алелів і генотипів за алельним варіантом *2 (G681A) гена *CYP2C19* у населення України. Проведено оцінку відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, згідно закону Харді-Вайнберга в групі дослідження. Не виявлено статистично достовірної різниці в частоті генотипів у осіб розподілених на групи за віком. Виявлено статистично достовірну різницю в розподіленні частот алелів та генотипів поліморфного локусу G681A гена *CYP2C19* у осіб різної статевої приналежності. Отримані в дослідженні частоти алелів гена *CYP2C19* для населення України достовірно не відрізнялись від описаних для представників країн Європи та Близького Сходу і достовірно відрізнялись від частоти описаної для популяцій Японії, Австралії, Гани, Колумбії та країн Африки.

Отримані результати можуть мати велике значення для індивідуалізації лікування препаратами, що метаболізуються цитохромом-450 (CYP)2C19 та при розрахунку ризику розвитку певних захворювань, в якості контрольної групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Poor metabolizer genotype status of CYP2C19 is a risk factor for developing gastric cancer in Japanese patients with *Helicobacter pylori* infection / M. Sugimoto, T. Furuto, N. Shirai [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol.22. – P.1033-40.
2. The major genetic defect responsible for polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans / S.M.F. de Morais, G.R. Wilkinson, J. Blaisdell [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol.269. – P.15419-22.
3. Identification of a new genetic defect responsible for polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese / S.M.F.

- de Morais, G.R. Wilkinson, J. Blaisdell [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 1994. Vol.46. – P.594-8.
4. Варганян Ф.Е. Взаимосвязь генетических и средовых факторов с фармакотерапией / Ф.Е. Варганян // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2006. – Т.15, №2. – С.86-88.
5. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукес, А.К. Стародубцева – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. – 640 с.
6. Метелица В.И. Аритмогенное действие лекарственных средств / В.И. Метелица // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2005. – Т.68, №2. – С.68-77.
7. Пальцев М.А. Введение в молекулярную медицину / М.А. Пальцев – М.: Медицина, 2004. – 496 с.
8. Середенін С.Б. Лекції по фармакогенетике / С.Б. Середенін – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 303 с.
9. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study / J.P. Collet, J.S. Hulot, A. Pena [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol.373 (9660). – P.309-317.
10. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation / T. Geisler, E. Schaeffeler, J. Dippon [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol.9 (9). – P.1251-1259.
11. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.360 (4). – P.354-362.
12. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121(4). – P.512-518.
13. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary-Krause [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.360 (4). – P.363-375.
14. Steinhubl S.R. Genotyping, clopidogrel metabolism, and the search for the therapeutic window of thienopyridines / S.R. Steinhubl // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121(4). – P.481-483.
15. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика / Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатьев, В.Г. Кукес – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
16. Association of poor metabolizers of cytochrome P450 2C19 with head and neck cancer and poor treatment response / S.S. Yadav, M. Ruwali, P.P. Shah [et al.] // *Mutat. Res.* – 2008. – Vol.644 (1-2). – P.31-37.
17. CYP2C19 genotype predicts duration of response to tamoxifen in advanced breast cancer / R. van Schaik, E. Teuling, M. Meijer [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* – 2005. – Vol.77. – P.23.
18. Interaction magnitude, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticlopidine in relation to CYP2C19 genotypic status / Ieiri I., Kimura M., Irie S. [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol.15 (12). – P.851-859.
19. Rosemary J. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance / J. Rose-

- mary, C. Adithan // Current Clinical Pharmacology. – 2007. – Vol.2. – P.93-109.
20. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity / Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T. [et al.] // Pharmacogenetics. – 2001. – Vol.11 (3). – P.217-221.
21. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3A5 and MDR1/ABCB1 / Ozawa S., Soyama A., Saeki M. [et al.] // Drug Metab. Pharmacokinet. – 2004. – Vol.19 (2). – P.83-95.
22. Кресюн В.Й. Поліморфізм гену цитохрому-450 2C19 на південному заході України / В.Й. Кресюн, П.Б. Антоненко // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – Т.13, №6. – С.36-38.
23. Ли Ч. Введение в популяционную генетику / Ч. Ли. – М.: Мир, 1978ю – 556 с.
24. Colchicine down-regulates cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C9, and 3A4 in human hepatocytes by affecting their glucocorticoid receptor-mediated regulation / Dvorák Z., Modrianský M., Pichard-García L. [et al.] // Molecular Pharmacology. – 2003. – Vol.64 (1). P.160-169.
25. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E.A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P.M. Mrozikiewicz [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol.59, №4. – P.303-312.
26. Allele frequency of CYP2C19 gene polymorphisms in a healthy Iranian population / N.Zand, N. Tajik, M. Hoormand [et al.] // Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics. – Vol.4, №2. – P.124-127.
27. Genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 in the Beninese and Belgian populations / A.C. Allabi, J.L. Gala, J.P. Desager [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol.56, №6. – P.653-657.
28. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population / A.S. Aynacioglu, C. Sachse, A. Bozkurt [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1999. – Vol.66. – P.185-192.
29. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch volunteers / W.J. Tamminga, J. Wemer, B. Oosterhuis, R.A. de Zeeuw [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol.57, №10. – P.717-722.
30. Kudzi W. Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population / W. Kudzi, A.N.O. Doodoo, J.J. Mills // BMC Medical Genetics. – 2009. – Vol.10. – P.124.
31. Zalloum I. Genetic polymorphism of CYP2C19 in a Jordanian population: influence of allele frequencies of CYP2C19*1 and CYP2C19*2 on the pharmacokinetic profile of lansoprazole / I. Zalloum, N. Hakooz, T. Arafat // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol.39, №4. – P.4195-4200.
32. Screening for CYP2C19*2, *3 and *4 gene variants in a Romanian population study group / A.D. Buzoianu, A.P. Trifa, R.A. Popp [et al.] // Farmacia. – 2010. – Vol.58, №6. – P.806-817.
33. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations / Goldstein J.A., Ishizaki T., Chiba K. [et al.] // Pharmacogenetics. – 1997. – Vol. 7 (1). – P.59-64.
34. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P4502D6, 2C19 and 2E1 in Aborigines from Western Australia / E.U. Griese, K.F. Ilett, N.R. Kitteringham [et al.] // Pharmacogenetics. – 2001. – Vol.11 (1). – P.69-76.
35. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals / Isaza C., Henao J., Martinez J.H. [et al.] // BMC Clin. Pharmacol. – 2007. Vol.7. – P.6.
36. Allele and genotype frequency of CYP2C19 in a Tamilian population / C. Adithan, N. Gerard, S. Vasu [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol.56 (3). – P.331-333.
37. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) in the Egyptian population / S.I. Hamdy, M. Hiratsuka, K. Narahara [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 53 (6). – P. 596-603.
38. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population / M. Kimura, I. Ieiri, K. Mamiya [et al.] // Ther. Drug Monit. – 1998. Vol.20 (3). – P.243-247.
39. Genetic polymorphism of (S)-mephenytoin 4'-hydroxylation in populations of African descent / H.G. Xie, R.B. Kim, C.M. Stein [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol.48 (3). – P.402-408.
40. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population / M.G. Scordo, A.P. Caputi, C. D'Arrigo // Pharmacol. Res. – 2004. – Vol.50 (2). – P.195-200.

Левкович Н.Н., Горovenko Н.Г. Поліморфізм аллельного варіанта *2 ГЕНА CYP2C19 У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Резюме. На основі молекулярно-генетического обстеження 918 человек определено распространение аллельного варианта *2 гена CYP2C19 у жителей Украины. Частота исследуемых генотипов составила: CYP2C19*1*1 – 76,91%, CYP2C19*1*2 – 21,13%, CYP2C19*2*2 – 1,96%. Доказано отсутствие различий в распределении аллельного варианта *2 гена CYP2C19 среди жителей Украины у лиц разных возрастных групп. Обнаружено статистически достоверную разницу в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу G681A гена CYP2C19 у лиц разной половой принадлежности. Проведено сравнительную оценку частоты аллеля *2 у жителей Украины и в других этнических группах, исследованных другими авторами.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, CYP2C19, генотип, аллель, метаболизм

Levkovich N.N., Gorovenko N.G. Genetic POLYMORPHISM of CYP2C19 gene in the population of UKRAINE

Summary. On the basis of molecular-genetic examination of 918 people it was defined distribution of allelic variant *2 of CYP2C19 gene in the population of Ukraine. The frequency of genotypes accounted for: CYP2C19*1*1 – 76,91%, CYP2C19*1*2 – 21,13%, CYP2C19*2*2 – 1,96%. The absence of differences in the distribution of allelic variant *2 of CYP2C19 gene among the Ukrainian people from different age groups. Detected a statistically significant difference in the frequency distribution of alleles and genotypes in polymorphic locus G681A CYP2C19 gene in individuals of different sex. There was comparative analysis of the CYP2C19 allele frequency in Ukrainian people and the other ethnic groups.

Keywords: gene polymorphism, CYP2C19, genotype, allele, metabolism

Рецензет: проф. Бурмак Ю.Г.

УДК 617.735 – 007.17:617.726 – 053.9

АККОМОДАЦІЙНІ ФАКТОРИ В ПРОГРЕСИВАННІ ВОЗРАСТНОЇ МАКУЛОДИСТРОФІЇ

Рудковская О.Д.

Кафедра офтальмології ім. Б.Л. Радзиховського, Буковинського державного медичного університету, г. Черновці, Україна

Резюме. Обследовано 46 пациентов с сухой и влажной формой возрастной макулодистрофии (ВМД) на парных глазах и некорригированной гиперметропической анизометропией. Найдена корреляция между выраженностью признаков ВМД и степенью гиперметропии: на глазах с сухой формой гиперметропия была слабой степени, с влажной формой – средней степени (p ≤ 0.05). Поскольку в детстве анизометропия на фоне некорригированной