

Исакова Ж.О., Казаков Р.Е., Игнатьев И.В., Сычев Д.А.

Частота встречаемости аллельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* в группе этнических казахов

Актуальность темы. Изофермент цитохрома P450 2D6, продукт гена *CYP2D6*, принимает участие в метаболизме более 20% лекарственных средств (ЛС), включая амитриптилин, амфетамин, кодеин, карведилол, метопролол и др. Активность данного фермента зависит от генотипа и может быть нормальной, сниженной (вследствие делеции гена, сдвига рамки считывания либо нарушения сплайсинга), а также повышенной (вследствие дупликации гена). Нуклеотидная замена *G1846A* (аллельный вариант *CYP2D6*4*) приводит к нарушению сплайсинга и к образованию неактивного продукта. Гетерозиготы *1846AG* могут иметь сниженную ферментативную активность, в то время как гомозиготы *1846AA* характеризуются полным ее отсутствием. У таких лиц при фармакотерапии ЛС, являющимися субстратами цитохрома P450 2D6, в крови происходит повышение концентрации ЛС и увеличивается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Для эффективной и безопасной фармакотерапии необходим учет генотипа *CYP2D6* при назначении соответствующих ЛС. Частота встречаемости аллельного варианта *1846A* зависит от расовой и этнической принадлежности. У европеоидов частота встречаемости *1846A* достигает 11-20%, тогда как у большинства монголоидов - от 0,3% до 1,2%.

Цель. Определить частоту встречаемости аллельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* в группе этнических казахов.

Материалы и методы. Результаты. Используя метод ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов), мы изучили частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* в группе этнических казахов. В исследовании приняли участие 100 здоровых добровольцев. Частоты встречаемости генотипов составили, соответственно: *GG* - 93%, *GA* - 5% и *AA* - 2%. Частота встречаемости аллельного варианта *1846G* составила 95,5%, а *1846A* (*CYP2D6*4*) - 4,5%. Выявленная нами частота встречаемости функционально-дефектного аллеля *1846A* у казахов

занимает промежуточное положение, значительно превышая частоту встречаемости данного аллеля у ряда монголоидов (японцев, китайцев, малайцев), но меньше, чем у европеоидов.

Интересно, что схожую с казахами частоту встречаемости аллеля *1846A* имеют многие монголоиды Севера: чукчи (7%), эвены (6%) [наши данные], ненцы (7%) [Duzhak et al., 2000] и инуиты (7,5%) [Jurima-Romet et al., 1997].

Выводы. Таким образом, из наших данных следует, что по частотам встречаемости аллельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* этнические казахи значительно отличаются от европеоидов и большинства монголоидов и близки к северным монголоидам. Полученные результаты могут быть использованы при разработке и внедрении фармакогенетических тестов, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии, а также при составлении региональных фармакогенетических программ.