



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА ТРОМБИНА СРЕДИ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д.А. Сычев¹, Ш.П. Абдуллаев^{1,*}, К.Б. Мирзаев¹, К.А. Рыжикова¹, Г.Н. Шувев¹,
Е.А. Гришина¹, Ж.А. Созаева¹, С.Н. Маммаев², Д.М. Гафуров³, Е.Ю. Китаева⁴,
В.В. Шпрах⁵, С.Ш. Сулейманов⁶, Л.З. Болиева⁷, М.С.-Х. Созаева⁸, С.М. Жучкова⁹,
Н.Е. Гималдинова¹⁰, Е.Е. Сидукова¹¹, А.В. Асоскова¹, Р.Б. Мумладзе¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России
367012, Российская Федерация, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1

³ ГБУ РД «Лакская центральная районная больница»
368360, Российская Федерация, Республика Дагестан, с. Кумух, ул. Сурхайхана Первого, д. 1

⁴ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

⁵ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
664049, Российская Федерация, Иркутск, мкр Юбилейный, д. 100

⁶ Российско-японский медицинский центр «Саико»
680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Комсомольская, д. 104

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России
362019, Российская Федерация, Республика Северная Осетия, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

⁸ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики
360004, Российская Федерация, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Ногмова, д. 91

⁹ АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии
428020, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31

¹⁰ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
428015, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, пр-т Московский, д. 15

¹¹ ГБУ Республики Марий Эл «Козьмодемьянская межрайонная больница»
425350, Российская Федерация, Республика Марий Эл, Козьмодемьянск, ул. 3-й Микрорайон, д. 25

Изучена частота носительства полиморфного маркера гена CES1 (*c.1168-33A>C, rs2244613*) среди представителей двенадцати этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации. В исследовании приняли участие 1630 здоровых добровольцев. Сравнение полученных результатов с данными широкомасштабного исследования RE-LY по ассоциации носительства маркера *rs2244613* с концентрацией дабигатрана и риском развития кровотечений наличие статистически значимых различий. Это обстоятельство позволяет предположить, что у пациентов, принимающих дабигатран, из числа этнических групп, проживающих на территории России, возможен более низкий риск развития кровотечений.

Ключевые слова: CES1, *rs2244613*, дабигатран, фармакогенетика

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Для цитирования: Сычев Д.А., Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Рыжикова К.А., Шуев Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Сулейманов С.Ш., Болиева Л.З., Созаева М.С.-Х., Жучкова С.М., Гималдинова Н.Е., Сидукова Е.Е., Асоскова А.В., Мумладзе Р.Б. Генетические детерминанты безопасности применения прямого ингибитора тромбина среди этнических групп Российской Федерации. *Биомедицина*. 2019;15(1):78–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-78-94>

Поступила 17.12.2018

Принята после доработки 21.01.2019

Опубликована 10.03.2019

GENETIC DETERMINANTS OF THE SAFETY OF DABIGATRAN (CES1 GENE RS2244613 POLYMORPHISM) FOR THE RUSSIAN POPULATION: A MULTI-ETHNIC ANALYSIS

Dmitriy A. Sychev¹, Sherzod P. Abdullaev^{1,*}, Karin B. Mirzayev¹, Kristina A. Ryzhikova¹, Grigoriy N. Shuyev¹, Elena A. Grishina¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Suleyman N. Mammaev², Daniyal M. Gafurov³, Elena Yu. Kitaeva⁴, Vladimir V. Shprakh⁵, Salavat Sh. Suleymanov⁶, Laura Z. Bolieva⁷, Mariyam S.-Kh. Sozaeva⁸, Svetlana M. Zhuchkova⁹, Natalya E. Gimaldinova¹⁰, Elena E. Sidukova¹¹, Anastasiya V. Asoskova¹, Robert B. Mumladze¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

² Dagestan State Medical University
367000, Russian Federation, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina sq., 1

³ Lak Central Regional Hospital
368360, Russian Federation, Republic of Dagestan, Kumukh, Surkhaykhana Pervogo str., 1

⁴ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryazeva str., 16

⁵ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education —
branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
664049, Russian Federation, Irkutsk, Yubileinyi microdistrict, 100

⁶ SAIKO Russian-Japanese Medical Center
680000, Russian Federation, Khabarovsk, Komsomolskaya str., 104

⁷ North Ossetian State Medical Academy
362019, Russian Federation, Republic of North Ossetia — Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40

⁸ Clinical Hospital of the Republic of Kabardino-Balkaria
360004, Russian Federation, Republic of Kabardino-Balkaria, Nalchik, Nogmova str., 91

⁹ Clinical Oncologic Dispensary of the Republic of Chuvashia
428020, Russian Federation, Republic of Chuvashia, Cheboksary, Gladkova str., 31

¹⁰ Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov
428015, Russian Federation, Republic of Chuvashia, Cheboksary, Moskovskiy ave., 15

¹¹ Kozmodemyansk Interdistrict Hospital
425350, Russian Federation, Republic of Mari El, Kozmodemyansk, 3 Mikrorayon str., 25

Dabigatran is a relatively new direct and reversible thrombin inhibitor characterized by a low molecular weight. Dabigatran is included in the latest clinical guidelines as part of anticoagulant therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation and an involved high risk of bleeding. Dabigatran can be used in the prevention of venous thromboembolic events in patients who have undergone total knee arthroplasty. However, there is a large interindividual variability in the therapeutic effect of dabigatran,

which is reflected in its safety profile. Among the most studied genetic determinants of dabigatran safety has so far been CES1 gene SNP rs2244613. However, the racial and ethnic homogeneity among human subjects participating in NOAC clinical trials creates a problem of an adequate extrapolation of their results on the representatives of other ethnic population groups. In this regard, the aim of this study was to investigate the prevalence of the CES1 gene rs2244613 polymorphism among 12 different ethnic groups residing in Russia to provide a basis for future clinical studies concerned with the investigation of the genetic determinants of dabigatran safety.

Keywords: CES1, rs2244613, dabigatran, pharmacogenetics

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: The research was supported by the Boehringer Ingelheim International GmbH.

For citation: Sychev D.A., Abdullaev Sh.P., Mirzayev K.B., Ryzhikova K.A., Shuyev G.N., Grishina E.A., Sozaeva Zh.A., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Kitaeva E.Yu., Shprakh V.V., Suleymanov S.Sh., Bolieva L.Z., Sozaeva M.S.-Kh., Zhuchkova S.M., Gimaldinova N.E., Sidukova E.E., Asoskova A.V., Mumladze R.B. Genetic Determinants of the Safety of Dabigatran (CES1 Gene rs2244613 Polymorphism) for the Russian Population: A Multi-Ethnic Analysis. *Biomedicine*. 2019;15(1):78–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-78-94>

Submitted 17.12.2018

Revised 21.01.2019

Published 10.03.2019

Введение

Несмотря на значительный прогресс в терапии, практике выявления факторов риска, профилактике и улучшении фармакологической помощи, группа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается ведущей причиной смертности населения во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире умирают около 17,5 млн человек [24]. В частности, венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) являются третьими по летальности среди острых кардиоваскулярных заболеваний после инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта (ИИ) [10].

До недавнего времени основной тактикой лечения и профилактики венозных тромбозмболий (ВТЭ) у пациентов после операций по эндопротезированию суставов, профилактики системных тромбозмболий и инсультов у пациентов с ФП являлись препараты группы антагонистов витамина К (АВК). Варфарин является наиболее используемым антикоагулянтом из группы АВК, имеющим высокую доказательную базу, и входит в последние руководства по лечению и вторичной профилактике венозных тромбозмболических заболеваний [25]. Однако терапия

варфарином характеризуется довольно значительными ограничениями: узкий терапевтический диапазон, необходимость жесткого контроля лабораторных показателей МНО (в пределах 2–3), большое число межлекарственных взаимодействий, медленное развитие эффекта и вариабельность индивидуального ответа на лечение [5, 9].

Основными генетическими детерминантами, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина, являются фермент CYP2C9 и ген VKORC1 [9]. По данным множества исследований известно, что однонуклеотидные полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 обуславливают большую вариабельность дозы варфарина, что характеризуется изменением параметров безопасности препарата [5, 9]. Есть мнение, что в таком случае необходимо изменять тактику антикоагулянтной терапии и выбирать препараты из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [13].

Дабигатран — относительно новый пероральный антикоагулянт на основе низкомолекулярного прямого ингибитора тромбина. Молекула дабигатрана является полярной, поэтому для увеличения биодоступности при оральном приеме его используют

в виде пролекарства — дабигатрана этексилата (ДЭ). ДЭ обладает низкой биодоступностью в 3–7%, T_{max} составляет приблизительно 2 ч [19]. ДЭ как пролекарство подвергается метаболизму под действием карбоксилэстераз 1 и 2 (CES1, CES2). В исследовании [18] было показано, что метаболизм ДЭ в значительно большей степени зависел от активности CES1, чем от активности CES2, что позволяет рассматривать CES1 как главное звено в биотрансформации ДЭ.

Несмотря на большое количество препаратов, метаболизируемых с участием CES1, его клиническое значение недостаточно оценено. Отмечается значительная межличудивидуальная вариабельность терапевтического эффекта препаратов — субстратов CES1, что может объясняться большим количеством функционально-генетических вариантов гена CES1 [16].

Ген CES1 у человека находится в локусе 16q13-q22.1. За последнее десятилетие в базе NCBI [23] появилось огромное количество данных по однонуклеотидным полиморфизмам гена CES1. В субисследовании RE-LY [15] Page G. и соавт. было проведено генотипирование 2944 пациентов с ФП и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений, принимавших дабигатран. У 1490 пациентов в плазме крови была определена концентрация дабигатрана. Результаты показали, что носительство полиморфизма *c.1168-33A>C* (*rs2244613*) гена CES1 встречалось у 38,2% пациентов и было ассоциировано с более низкими значениями остаточной равновесной концентрации ($C_{ss_{min}}$) активного метаболита дабигатрана. У гетерозигот по минорному аллелю *C* *rs2244613* значение $C_{ss_{min}}$ было ниже на 15%, в то время как у гомозигот (CC) — на 28% по сравнению с носителями. Носительство другого полиморфизма — *c.257+885T>C* (*rs8192935*) — было ассоциировано с уменьшением пиковой равновесной концентрации ($C_{ss_{max}}$) ак-

тивного метаболита дабигатрана на 12% ($p=3,2 \times 10^{-8}$), но не $C_{ss_{min}}$. У носителей полиморфизма *rs2244613* отмечается тенденция к снижению риска «больших» кровотечений, носительство же *rs8192935* не влияло на риск развития кровотечений. Данные по риску кровотечений согласуются со значениями сниженной остаточной концентрации дабигатрана у носителей данного полиморфизма [15]: снижение минимальной концентрации дабигатрана на 15% соответствовало снижению на 27% относительного риска развития кровотечений, стандартизованного с учетом дозы дабигатрана, возраста, пола, оценки по шкале CHADS₂, сопутствующего применения аспирина и клиренса креатинина. При сравнении схем лечения (варфарин или дабигатран) и носительства *rs2244613* доказано статистически значимое снижение количества кровотечений у носителей *rs2244613* ($p=5,2 \times 10^{-5}$), принимавших ДЭ, по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин, в то время как при отсутствии носительства отличий по риску кровотечения не наблюдалось ($p=0,65$). Следует отметить, что носительство *rs2244613* не влияло на основной показатель эффективности — частоту развития ИИ или эмболии в сосудах большого круга кровообращения ($p=0,34$) [15].

В другом исследовании [8] изучалось влияние полиморфизмов *rs2244613* и *rs8192935* гена CES1 на фармакокинетику ДЭ, участвовало 92 пациента с ФП европейской расы, итальянской этнической группы. Результаты выявили, снижение $C_{ss_{min}}$ дабигатрана по полиморфизму *rs8192935* на 3% у гетерозигот (CT) ($p=0,055$) и на 11% — у гомозигот (TT) ($p=0,033$).

Полиморфизм *c.428G>A* (*rs71647871*) кодирует фермент со сниженной функциональной активностью [18]. Данный аллельный вариант характеризуется снижением образования активного метаболита дабигатрана в клетках печени в условиях *in vitro*. Однако никаких полноценных

исследований с участием пациентов, принимающих ДЭ, по данному полиморфизму не проводилось. В этом же исследовании [18] Shi J. и соавт. не обнаружили никаких значимых ассоциаций между *rs2244613* и *rs8192935*, экспрессией *CES1* и активностью метаболизма ДЭ. Авторы отмечают необходимость продолжения изучения влияния носительства вышеупомянутых полиморфизмов на функцию *CES1* и метаболизм ДЭ.

Приведенные работы подчеркивают потенциальную перспективность фармакогенетических исследований при персонализации антикоагулянтной терапии и выборе НОАК, таких как дабигатран. Однако нынешняя ситуация расовой и этнической однородности участников клинических исследований НОАК [12] создает проблему адекватной экстраполяции результатов таких исследований на представителей других народов и этносов.

На настоящий момент наиболее изученной генетической детерминантой безопасности дабигатрана является полиморфизм *rs2244613* гена *CES1*. Возможным применением результатов фармакогенетических исследований по данному полиморфизму является выбор тактики антикоагулянтной терапии пациентов с неклапанной ФП с высоким риском развития кровотечений и для

профилактики ВТЭО у пациентов после операций по эндопротезированию суставов. Другая проблема — большая часть фармакогенетических исследований по дабигатрану в целом и по интересующему нас полиморфизму *rs2244613* в частности проводилась с участием пациентов европеоидной расы (см. табл. 1). Перечисленные аспекты особенно актуальны для такой многонациональной страны, как Россия, и таких ее регионов, как Кавказ, Поволжье, Сибирь и Дальний Восток.

Таким образом, главной **целью** данного **исследования** являлось изучение распространенности генетической детерминанты безопасности дабигатрана — полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* — среди представителей разных этносов, проживающих на территории Российской Федерации.

Материалы и методы

Исучаемая популяция. В исследовании приняли участие 1630 условно здоровых добровольцев (мужчин и женщин) из разных этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации: 136 из русской этнической группы (г. Иркутск), 90 аварцев, 50 даргинцев и 46 лакцев, 112 балкарцев, 120 кабардинцев, 244 осетина, 206 марийцев, 204 мордвы, 238 чувашей, 114 бурятов и 70 нанайцев.

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей по *rs2244613* среди участников фармакогенетических исследований в ранее опубликованных работах

Table 1. Frequency of genotypes and alleles at *rs2244613* among the participants of pharmacogenetic studies in previously published works

Расовая (этническая принадлежность)	Заболевание	N	Генотип, %			Частота аллелей, %		Исследование
			AA	AC	CC	A	C	
Европеоидная	НФП	1490	67,2	29,4	3,4	81,9	18,1	RE-LY [15]
Европеоидная (итальянцы)	НФП	90	57,6	40,2	2,2	77,7	22,3	Dimatteo et al. [8]
Европеоидная (новозеландцы)	НФП	52	73,1	23,1	3,8	84,7	15,3	Chin et al. [7]

Примечание: НФП — неклапанная фибрилляция предсердий.

Note: НФП (Rus.) is non-valvular atrial fibrillation.

Все участники дали свое добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор и сохранение генетического материала.

Популяция сравнения. Распространенность полиморфного маркера *rs2244613* гена *CES1* среди изучаемых групп сравнивали между собой и с аналогичными показателями популяции европеоидов, принимавших участие в исследовании RE-LY [15] как наиболее полной работы по фармакогенетическому изучению *rs2244613*.

Критерии включения: этническая принадлежность определялась путем самоидентификации участников и их родителей. Как показано в ранее проведенных исследованиях, отмечается высокая корреляция между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности [20].

Критерии невключения: в исследование не включали потомков разноэтнических браков.

Генотипирование. Материалом для определения полиморфизмов послужили 4 мл крови из вен локтевого сгиба, собранной с помощью вакуумной системы для взятия венозной крови VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1» для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Носительство полиморфного маркера *rs2244613* гена *CES1* выявлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «ГенТест *CES1*» (ООО «Номотек», Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Программа амплификации включала предварительную инкубацию при 95°C в течение 3 мин, затем в течение 50 циклов денатурация при 95°C — 10 с и отжиг при 60°C — 30 с.

Статистический анализ. Оценивалось соответствие независимому распределению аллелей по закону Харди — Вайнберга с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Для оценки различий частот встречаемости различных аллелей между группами использовали точный тест Фишера. Для всех показателей статистически значимым считали значение $p < 0,05$. В качестве средств статистической обработки применялся пакет программ IBM SPSS Statistics 22, GraphPad InStat.

Результаты исследований

Результаты генотипирования участников по частоте генотипов и носительству минорного аллеля полиморфизма *rs2244613* представлены в табл. 2.

Соответствие равновесному распределению частот генотипов согласно закону Харди — Вайнберга ($p > 0,05$) наблюдалось во всех изучаемых нами этнических группах, кроме нанайцев.

До этого распространенность данной мутации гена *CES1* не была изучена в популяциях, относящихся к различным этносам. Нами впервые было проведено широкомасштабное исследование по определению частоты носительства полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* среди представителей разных этнических групп, населяющих Российскую Федерацию.

Русский этнос является самым многочисленным на территории России, и поэтому именно с ним мы сравнивали результаты генотипирования остальных этнических групп в первую очередь. Для полноты анализа мы провели сравнение частоты аллелей попарно между собой во всех группах (табл. 3).

При генотипировании условно здоровых участников из русской этнической группы у 70 (51,5%) установлен генотип *AA*, у 55 (40,4%) — генотип *AC* и у 11 (8,1%) — генотип *CC*. Частота минорного аллеля составила 28,3%.

Таблица 2. Частота распределения генотипов и соответствие закону Харди — Вайнберга
Table 2. Frequency of the distribution of genotypes and compliance with the Hardy — Weinberg principle

Этническая группа	N	Частота	Генотип			Частота минорного аллеля С, %	Соответствие распределению по закону Харди — Вайнберга	
			АА	АС	СС		χ^2	p
Русские	136	набл.	70	55	11	28,3	0,0018	0,999
		ожд.	69,9	55,2	10,9			
		%	51,5	40,4	8,1			
КАВКАЗ								
Аварцы	90	набл.	34	43	13	38,3	0,008	0,996
		ожд.	34,2	42,6	13,2			
		%	37,8	47,8	14,4			
Даргинцы	50	набл.	18	24	8	40,0	3,944* 10 ⁻³¹	1
		ожд.	18,0	24,0	8,0			
		%	36,0	48,0	16,0			
Лакцы	46	набл.	24	17	5	29,3	0,504	0,777
		ожд.	23,0	19,1	4,0			
		%	52,2	37,0	10,9			
Кабардинцы	120	набл.	40	64	16	40,0	1,304	0,521
		ожд.	43,2	57,6	19,2			
		%	33,3	53,3	13,3			
Балкарцы	112	набл.	48	54	10	33,0	0,733	0,693
		ожд.	50,2	49,6	12,2			
		%	42,9	48,2	8,9			
Осетины	244	набл.	134	87	23	27,3	2,614	0,2707
		ожд.	129,1	96,8	18,1			
		%	54,9	35,7	9,4			
ПОВОЛЖЬЕ								
Марийцы	206	набл.	75	96	35	40,3	0,226	0,8933
		ожд.	73,4	99,1	33,4			
		%	36,4	46,6	17,0			
Мордва	204	набл.	113	78	13	25,5	0,022	0,9892
		ожд.	113,3	77,5	13,3			
		%	55,4	38,2	6,4			
Чуваши	238	набл.	97	104	37	37,4	1,228	0,5411
		ожд.	93,3	111,4	33,3			
		%	40,8	43,7	15,5			
СИБИРЬ и ДАЛЬНИЙ ВОСТОК								
Буряты	114	набл.	17	52	45	62,3	0,159	0,9234
		ожд.	16,2	53,6	44,2			
		%	14,9	45,6	39,5			

Продолжение таблицы 2

Нанайцы	70	набл.	3	40	27	67,1	6,254	0,0438
		ожд.	7,56	30,89	31,56			
		%	4,3	57,1	38,6			

Примечание: *набл.* — наблюдаемая частота генотипов, *ожд.* — ожидаемая частота генотипов, χ^2 — значение хи-квадрата Пирсона.

Note: *набл. (Rus.)* is the observed frequency of genotypes, *ожд. (Rus.)* is the expected frequency of genotypes, χ^2 is the value of Pearson's chi-squared test.

В отличие от русского этноса, проживающего относительно равномерно по всей территории России, народы северокавказского региона отличает более компактная область проживания. Северный Кавказ является прекрасным примером изучения влияния географического фактора на генетическую структуру населения [21]. Религиозная разобщенность, отсутствие lingua franca определяют и генетическую изолированность кавказских этносов.

В Дагестане, северо-восточном кавказском регионе России, проживает 26 из 50 автохтонных кавказских этнических групп, характеризующихся большими генетическими различиями между отдельными популяциями проживающих на относительно маленькой территории [14]. Однако сравнение частоты носительства изучаемого полиморфизма в трех этнических группах Дагестана (аварцы, даргинцы, лакцы) не выявило статистически значимых различий по распространенности маркера *rs2244613* между группами ($p>0,05$). В то же время при сравнении с русской группой выявлены различия между аварцами и русскими ($p=0,0309$), даргинцами и русскими ($p=0,0332$). Частота данного аллельного варианта среди аварцев (38,3%) и даргинцев (40,0%) была выше, чем частота среди русских (28,3%). Различий в частоте носительства *rs2244613* между русскими и лакцами не обнаружено.

Кабардинцы — народ, относящийся к абхазо-адыгской языковой группе, — составляют большинство населения Кабар-

дино-Балкарской Республики. Вторым по численности этносом республики являются балкарцы, тюркоязычный народ алтайской языковой семьи. Языковая разобщенность кабардинцев и балкарцев обуславливает незначительное смешение и относительную генетическую изолированность народов. Следует отметить, что, несмотря на принадлежность к разным языковым и этническим группам, между кабардинцами и балкарцами не выявлено статистически значимых различий в частоте носительства маркера *rs2244613* ($p>0,05$). Сравнение с русскими показало наличие различий только с кабардинцами ($p=0,0066$). Частота носительства минорного аллеля *C* у кабардинцев составила 40,0% против 28,3% у русских.

Следующей этнической группой, включенной в наше исследование, являются осетины — народ, проживающий на северном и южном склоне Большого Кавказского хребта. В группе осетин частота носительства минорного аллеля не различалась в сравнении с русской этнической группой ($p>0,05$). Но сравнение частоты распространенности *rs2244613* с изучаемыми кавказскими этносами выявило наличие статистически значимых различий с аварцами ($p=0,0077$), даргинцами ($p=0,0156$) и кабардинцами ($p=0,0007$) — так же, как и у русских. Частота минорного аллеля была примерно одинаковой с русскими — 27,3%, но ниже, чем у аварцев, даргинцев и кабардинцев (табл. 2).

Другим этнически многообразным регионом России является Поволжье. Здесь на

Таблица 3. Парное сравнение частоты аллелей полиморфизма rs2244613 гена CEST1 в двенадцати изучаемых популяциях и результатов исследования RE-LY [15] (p-value)
Table 3. Pair comparison of the allele frequency at the rs2244613 polymorphism of the CEST1 gene in 12 studied populations and the results of the RE-LY study [15] (p-value)

Этническая группа	Русские	Аварцы	Даргинцы	Лахцы	Кабардинцы	Балкарцы	Осетины	Марийцы	Мордва	Чуваши	Буряты	Нанайцы
Русские	-	0,0309	0,0332	0,8940	0,0066	0,2811	0,7997	0,0014	0,4264	0,0129	<0,0001	<0,0001
Аварцы	-	-	0,7992	0,1798	0,7625	0,2957	0,0077	0,7150	0,0023	0,8568	<0,0001	<0,0001
Даргинцы	-	-	-	0,1322	1,0000	0,2573	0,0156	1,0000	0,0062	0,6509	0,0003	<0,0001
Лахцы	-	-	-	-	0,0767	0,5958	0,7034	0,0577	0,4346	0,1557	<0,0001	<0,0001
Кабардинцы	-	-	-	-	-	0,1241	0,0007	1,0000	0,0001	0,5153	<0,0001	<0,0001
Балкарцы	-	-	-	-	-	-	0,1308	0,0729	0,0521	0,2736	<0,0001	<0,0001
Осетины	-	-	-	-	-	-	-	<0,0001	0,5946	0,0009	<0,0001	<0,0001
Марийцы	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,0001	0,4073	<0,0001	<0,0001
Мордва	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0002	<0,0001	<0,0001
Чуваши	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,0001	<0,0001
Буряты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3717
Нанайцы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Результаты сравнения с участниками исследования RE-LY												
RE-LY	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0094	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001	<0,0001	<0,0001

территории бассейнов рек Волга и Кама уживаются народы тюркской и финно-угорской языковых групп, преимущественно относящихся к европеоидной расе. При сравнении частоты носительства аллелей у русских с марийцами, мордвой и чувашами статистически значимые различия выявлены в этнических группах марийцев ($p=0,0014$) и чувашей ($p=0,0129$): частота аллеля *C* у марийцев и чувашей выше, чем у русских, и составляет 40,3 и 37,4% соответственно. Сравнение частоты минорного аллеля *C* среди представителей народов Поволжья между собой выявило наличие различий между мордвой с марийцами ($p<0,0001$) и с чувашами ($p=0,0002$) — также как у русских. Мордву отличает более низкий процент носительства маркера *rs2244613* — 25,5%, что близко к частоте среди русских (табл. 2).

Сравнение частоты носительства маркера среди этнических групп поволжского региона и Кавказа показало наличие различий у марийцев и чувашей только в сравнении с осетинами ($p<0,0001$ и $p=0,0009$ соответственно), тогда как среди мордовцев статистически значимые различия наблюдались с аварцами ($p=0,0023$), даргинцами ($p=0,0062$) и кабардинцами ($p=0,0001$).

Сибирь и Дальний Восток обладают уникальной этнической гетерогенностью популяций. Несоразмерное распределение малых популяций на обширной территории этих регионов при средней плотности населения около 3 человек на 1 км² приводит к тому, что некоторые автохтонные группы остаются антропологически, лингвистически и генетически отличными друг от друга. Буряты — коренной народ Республики Бурятия, находящейся на юге Сибири, нанайцы — коренной малочисленный народ регионов Дальнего Востока. Оба этноса относятся к монголоидам. Сравнение носительства аллелей *rs2244613* показало наличие статистически значимых различий между бурятами и нанайцами со

всеми сравниваемыми этническими группами ($p<0,0001$) (табл. 3) и отсутствие таковых при сравнении между собой. Высокая частота встречаемости *C* аллели (62,3% у бурятов и 67,1% у нанайцев) по сравнению с остальными этническими группами говорит о значительном отличии монголоидной расы от европеоидной по частоте носительства данного полиморфизма. Схожие показатели относительно частоты носительства минорного аллеля *C* по *rs2244613* у монголоидов (китайцев) были отмечены в работе [11] — 60%.

Для формирования обобщенных выводов по результатам исследования мы сравнили частоты распространенности аллелей *rs2244613* среди изучаемых этнических групп с европеоидами из работы RE-LY (см. табл. 3). Во всех группах были обнаружены статистически значимые различия ($p<0,05$), что требует особого внимания, учитывая большую разницу в частоте носительства минорного аллеля *C* среди европеоидов RE-LY по сравнению с европеоидами России (от 22,5% у мордвы до 40,3% у марийцев). У русских частота минорного аллеля составляла 28,3%, что в 1,5 раза выше, чем у участников RE-LY. У бурят и нанайцев эта разница составила 3,5 раза: 62,3 и 67,1% против 18,3%.

Обсуждение результатов

Несмотря на прогресс в фармакогенетических исследованиях и растущее количество примеров внедрения принципов фармакогенетики в рутинную клиническую практику стран Европы и США, остается нерешенным вопрос адекватности применения результатов таких исследований в популяциях, отличных от европейской и американской. Это ключевой момент, поскольку сообщаемая частота аллелей и генотипов для одной популяции может быть неприменима для другой [2].

Этническая чувствительность к лекарственным препаратам ассоциирована

с генетическими особенностями ферментов биотрансформации препаратов [12]. Так, печеночный фермент CYP2C19 способствует метаболизму большого количества клинически значимых препаратов (бензодиазепины, некоторые ингибиторы протонной помпы, клопидогрел). Ген CYP2C19, как и многие другие члены надсемейства P450, является высокополиморфным, имеет более 25 известных вариантов аллелей и характеризуется высокой этнической гетерогенностью [1, 14]. Ярким примером межэтнических различий в распространенности генов, определяющих чувствительность организма на воздействие лекарственных препаратов, в частности варфарина, является ген CYP2C9 [4, 13, 14]. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 могут являться маркерами предрасположенности к сниженной функциональной активности этих изоферментов и повышенной концентрации варфарина, что увеличивает риск кровотечений и гипокоагуляции у представителей отдельных этносов [5]. Эти выводы свидетельствуют о перспективности внедрения фармакогенетического тестирования как нового инструмента повышения эффективности и безопасности фармакотерапии в рамках принципов персонализированной медицины.

Учитывая наличие генетических различий между расами и этносами по ферментам семейства P450, ответственных за метаболизм различных препаратов, разумно предположить наличие таковых и для группы ферментов, метаболизирующих НОАК, в частности дабигатрана. Данные ресурса www.pharmgkb.org подтверждают этот аргумент [22].

Дабигатран является одной из альтернатив варфарину в профилактике инсультов и системных тромбозов у пациентов с неклапанной ФП. Более благоприятный профиль межлекарственного взаимодействия, широкое значение терапевтического окна, фиксированные дозировки отменя-

ют необходимость мониторинга МНО, что выгодно отличает дабигатран от традиционных антикоагулянтов из группы АВК. Однако остаются нерешенными вопросы межиндивидуальной variability концентрации дабигатрана и связанные с этим риски геморрагических осложнений.

Полиморфизм гена *CES1 rs2244613* может влиять на биотрансформацию ДЭ и, соответственно, на концентрацию дабигатрана [6, 8, 15], что, в свою очередь, может определять профиль безопасности. Имеются работы, в которых отмечается корреляция между плазменной концентрацией дабигатрана и антикоагуляционным эффектом, а также связанные с этим риски развития инсульта и кровотечений [17].

Исследования по ассоциации *rs2244613* гена *CES1* с концентрацией дабигатрана и риском развития сердечно-сосудистых осложнений показывают, что пациенты — носители минорного аллеля *C* по данному полиморфизму имеют более низкий риск развития кровотечений. Предполагается, что данный полиморфизм играет ключевую роль в межиндивидуальных изменениях концентрации активного метаболита в крови и, возможно, обуславливает наличие этнических различий в чувствительности к дабигатрану. Это предположение может служить основой создания региональных формуляров по фармакотерапии с учетом национального состава. Подобные исследования особенно актуальны для России с ее регионами компактного проживания различных расово-этнических групп, в частности регионов Кавказа, Поволжья, Сибири и Дальнего Востока.

Закключение

Наши результаты ярко иллюстрируют генетическую гетерогенность популяций разных этнических групп по *rs2244613* в России. Сравнение полученных нами результатов с данными широкомасштабного исследования RE-LY по ассоциации носи-

тельства маркера *rs2244613* с концентрацией дабигатрана и риском развития кровотечений в популяции европеоидов показало наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$).

В работе [3] было показано, что полиморфизм *rs2244613* одинаково часто встречается как у здоровых, так и у больных ССЗ. Это говорит об отсутствии связи полиморфизма с заболеванием и возможности экстраполяции результатов и выводов исследования между группами.

Исходя из полученных нами результатов, факта об отсутствии различий по частоте носительства *rs2244613* между здоровыми людьми и пациентами с ССЗ [3] и выводов исследования RE-LY, мы можем

предположить, что у пациентов, принимающих дабигатран, из числа этнических групп, проживающих на территории России, возможен более низкий риск развития кровотечений (как побочный эффект дабигатрана).

Однако для более полного понимания взаимосвязи носительства полиморфного маркера *rs2244613* и клинических исходов фармакотерапии, персонализации режимов дозирования для пациентов, принимающих дабигатран, необходимо проведение дальнейших проспективных фармакогенетических исследований с параллельным анализом фармакокинетических и клинических особенностей препарата у разных этнических групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н. Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение // Креативная кардиология. — 2014. — № 3. — С. 39–52.
2. Каркищенко Н.Н. Мимикрии фармакогенополиморфизма // В кн.: Альтернативы биомедицины. Том 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. — М.: ВПК, 2007. — С. 111–158.
3. Мирзаев К.Б., Осипова Д.В., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Абдуллаев Ш.П., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Влияния полиморфизма гена *CES1* на антиагрегантный эффект блокатора P2Y₁₂ рецепторов клопидогрела // Клиническая фармакология и терапия. — 2018. — Т. 27. — № 5. — С. 96–100.
4. Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатьев И.В., Кукес В.Г., Каркищенко В.Н. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, у карачаевцев и черкесов // Биомедицина. — 2010. — № 2. — С. 33–37.
5. Сычев Д.А., Казаков Д.А., Отделенов В.А., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — Т. 9. — № 5 — С. 525–531.
6. Сычев Д.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Бочков П.О., Денисенко Н.П., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Гаврилов М.А. Влияние полиморфизма генов *ABCB1* и *CES1* на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава // Атеротромбоз. — 2018 — № 1. — С. 122–130.
7. Chin P.K., Wright D.F., Zhang M., Wallace M.C., Roberts R.L., Patterson D.M., Jensen B.P., Barclay M.L., Begg E.J. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C // *Drugs R. D.* — 2014. — V. 14, No. 2. — Pp. 113–123.
8. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G.L., Buono M., Grandone E., Testa S., Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // *Thromb. Res.* — 2016. — No. 144. — Pp. 1–5.
9. Eriksson N., Wadelius M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? // *Pharmacogenomics.* — 2012. — No. 13(4). — Pp. 429–440.
10. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // *Lancet.* — 2012. — No. 379(9828). — Pp. 1835–1846.
11. Gu Z.C., Ma X.W., Zheng X.Y., Shen L., Shi F.H., Li H. Left atrial appendage thrombus formation in a patient on dabigatran therapy associated with *ABCB1* and *CES-1* genetic defect // *Front. Pharmacol.* — 2018. — No. 9. — P. 491.
12. Jackson L.R. 2nd, Peterson E.D., Okeagu E., Thomas K. Review of race/ethnicity in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants clinical trials // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2015. — V. 39, No. 2. — Pp. 222–227.
13. Mazur-Bialy A.I., Zdebska K., Wypasek E., Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the *VKORC1*2A*

- and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants // *Thromb. Res.* — 2013. — No. 131(3). — Pp. 279–280.
14. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Konova O.D., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Shuev G.N., Grishina E.A., Sozaeva Z.A. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and transport proteins in a Russian population and three ethnic groups of Dagestan // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* — 2017. — V. 21, No. 12. — Pp. 747–753.
 15. Pare G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvanen A.C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // *Circulation.* — 2013. — No. 127. — Pp. 1404–1412.
 16. Rasmussen H.B., Bjerre D., Linnet K., Jürgens G., Dalhoff K., Stefansson H., Hankemeier T., Kaddurah-Daouk R., Taboureaux O., Brunak S., Houmann T., Jeppesen P., Pagsberg A.K., Plessen K., Dyrborg J., Hansen P.R., Hansen P.E., Hughes T., Werge T. Individualization of treatments with drugs metabolized by CES1: combining genetics and metabolomics // *Pharmacogenomics.* — 2015. — V. 16, No. 6. — Pp. 649–665.
 17. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Nehmiz G., Wang S., Wallentin L.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — No. 63. — Pp. 321–328.
 18. Shi J., Wang X., Nguyen J.H., Bleske B.E., Liang Y., Liu L., Zhu H.J. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender // *Biochem. Pharmacol.* — 2016. — No. 119. — Pp. 76–84.
 19. Stangier J., Eriksson B.I., Dahl O.E., Ahnfelt L., Nehmiz G., Stahle H., Rathgen K., Svärd R. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement // *J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — No. 45. — Pp. 555–563.
 20. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardias S.L., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — V. 76, No. 2. — Pp. 268–275.
 21. Yunusbayev B., Kutuev I., Khusainova R., Guseinov G., Khusnutdinova E. Genetic structure of Dagestan populations: a study of 11 Alu insertion polymorphisms // *Hum. Biol.* — 2006. — V. 78, No. 4. — Pp. 465–476.
 22. <https://www.pharmgkb.org/variant/PA166155037/overview>
 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CES1>
 24. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru
 25. <http://hdl.handle.net/2268/205593>

REFERENCES

1. Golukhova E.Zh., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N. Sovremennyye aspekty farmakogenetiki klopidogetrela i yego klinicheskoye znacheniyey [Current aspects of clopidogrel pharmacogenetics and its clinical significance]. *Creative Cardiology.* 2014. No. 13. Pp. 39–52. (In Russian).
2. Karkischenko N.N. Mimikrii farmakogenopolimorfizma [Pharmacogenopolymorphism mimicry] // V kn.: *Al'ternativnyy biomeditsiny. Vol. 2. Klassika I al'ternativnyy farmakotoksikologii.* [In the book: Biomedicine alternatives. Part 2. Classical and Alternative Pharmacotoxicology]. Moscow: VPK. 2007. Pp. 111–158. (In Russian).
3. Mirzaev K.B., Osipova D.V., Kitaeva E.Yu., Shprakh V.V., Abdullaev Sh.P., Andreev D.A., Sychev D.A. Vliyaniye polimorfizma gena CES1 na antiagregantnyy effekt blokatora P2Y12 retseptorov klopidogetrela. [CES1 gene polymorphism effect on the antiplatelet activity of clopidogrel]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 27. No. 5. Pp. 96–100. (In Russian).
4. Romodanovsky D.P., Khapaev B.A., Ignatiev I.V., Kukes V.G., Karkischenko V.N. Chastoty «medlennykh» allel'nykh variantov genov, kodiruyushchikh izofermenty tsitokhroma P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 u karachayevtsev i cherkesov [Frequencies the «slow» allele variants of the genes coding isoenzymes of cytochrome P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 in Karachaevs and Circassians]. *Biomedicine.* 2010. No. 2. Pp. 33–37. (In Russian).
5. Sychev D.A., Kazakov R.E., Otdelenov V.A., Prokofiev A.B. Prikladnyye aspekty primeneniya farmakogeneticheskogo testirovaniya dlya personalizatsii primeneniya peroralnykh antikoagulyantov v rossiyskikh usloviyakh [Applications of pharmacogenetic testing for personalization of therapy with oral anticoagulants in Russia]. *Ration Pharmacother. Cardiol.* 2013. No. 9(5). Pp. 525–531. (In Russian).
6. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V., Bochkov P.O., Denisenko N.P., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Grishina E.A., Gavrilov M.A. Impact of ABCB1 and CES1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knee joint. *Atherothrombosis Journal.* 2018. No. 1. Pp. 122–130. (In Russian).
7. Chin P.K., Wright D.F., Zhang M., Wallace M.C., Roberts R.L., Patterson D.M., Jensen B.P., Barclay M.L., Begg E.J. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular

- filtration rate based on creatinine and cystatin C. *Drugs*. R. D. 2014. V.14. No. 2. Pp.113–123.
8. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G.L., Buono M., Grandone E., Testa S., Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb. Res.* 2016. No. 144. Pp. 1–5.
 9. Eriksson N., Wadelius M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? *Pharmacogenomics*. 2012. No. 13(4). Pp. 429–440.
 10. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012. No. 379(9828). Pp. 1835–1846.
 11. Gu Z.C., Ma X.W., Zheng X.Y., Shen L., Shi F.H., Li H. Left atrial appendage thrombus formation in a patient on dabigatran therapy associated with ABCB1 and CES-1 genetic defect. *Front. Pharmacol.* 2018. No. 9. P. 491.
 12. Jackson L.R. 2nd, Peterson E.D., Okeagu E., Thomas K. Review of race/ethnicity in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants clinical trials. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2015. V. 39. No. 2. Pp. 222–227.
 13. Mazur-Bialy A.I., Zdebska K., Wypasek E., Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2013. No. 131(3). Pp. 279–280.
 14. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Konova O.D., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Shuev G.N., Grishina E.A., Sozaeva Z.A. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and transport proteins in a Russian population and three ethnic groups of Dagestan. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2017. V. 21. No. 12. Pp. 747–753.
 15. Pare G., Eriksson N., Lehr T., Connolly S., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Axelsson T., Haertter S., Oldgren J., Reilly P., Siegbahn A., Syvanen A.C., Wadelius C., Wadelius M., Zimdahl-Gelling H., Yusuf S., Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013. No. 127. Pp. 1404–1412.
 16. Rasmussen H.B., Bjerre D., Linnet K., Jürgens G., Dalhoff K., Stefansson H., Hankemeier T., Kaddurah-Daouk R., Taboureaux O., Brunak S., Houmann T., Jeppesen P., Pagsberg A.K., Plessen K., Dyrborg J., Hansen P.R., Hansen P.E., Hughes T., Werge T. Individualization of treatments with drugs metabolized by CES1: combining genetics and metabolomics. *Pharmacogenomics*. 2015. V. 16. No. 6. Pp. 649–665.
 17. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Nehmiz G., Wang S., Wallentin L.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. No. 63. Pp. 321–328.
 18. Shi J., Wang X., Nguyen J.H., Bleske B.E., Liang Y., Liu L., Zhu H.J. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem. Pharmacol.* 2016. No. 119. Pp. 76–84.
 19. Stangier J., Eriksson B.I., Dahl O.E., Ahnfelt L., Nehmiz G., Stahle H., Rathgen K., Svärd R. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J. Clin. Pharmacol.* 2005. No. 45. Pp. 555–563.
 20. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardia S.L., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 76. No. 2. Pp. 268–275.
 21. Yunusbayev B., Kutuev I., Khusainova R., Guseinov G., Khusnutdinova E. Genetic structure of Dagestan populations: a study of 11 Alu insertion polymorphisms. *Hum. Biol.* 2006. V. 78. No. 4. Pp. 465–476.
 22. <https://www.pharmgkb.org/variant/PA166155037/overview>
 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CES1>
 24. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru
 25. <http://hdl.handle.net/2268/205593>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. РАН, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

Dmitriy A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Professor of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич*, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: sherzodx5@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev*, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: sherzodx5@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавиевич, к.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: karin05doc@yandex.ru

Karin B. Mirzayev, Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: karin05doc@yandex.ru

Рыжикова Кристина Анатольевна, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: kriistinkaa@mail.ru

Kristina A. Ryzhikova, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: kriistinkaa@mail.ru

Шуев Григорий Николаевич, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: shuevgrigorii@gmail.com

Grigoriy N. Shuyev, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: shuevgrigorii@gmail.com

Гришина Елена Анатольевна, к.б.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: gelana2010@yandex.ru

Elena A. Grishina, Cand. Sci. (Biology), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: gelana2010@yandex.ru

Созаева Жаннет Алимовна, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru

Zhannet A. Sozaeva, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru

Маммаев Сулейман Нураттинович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Suleyman N. Mammaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dagestan State Medical University;
e-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Гафуров Даниял Мусаевич, ГБУ РД «Лакская центральная районная больница»;
e-mail: daniyalgafurov@mail.ru

Daniyal M. Gafurov, Lak Central Regional Hospital;
e-mail: daniyalgafurov@mail.ru

Китаева Елена Юрьевна, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»;
e-mail: kitaevaey@mail.ru

Шпрах Владимир Викторович, д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: irkmapo@irk.ru

Сулейманов Салават Шейхович, д.м.н., проф., Российско-японский медицинский центр «Саико»;
e-mail: info@saiko.ru

Болиева Лаура Зелимхановна, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России;
e-mail: bolievalz@mail.ru

Созаева Мариям Султан-Хамитовна, ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики;
e-mail: msozaeva@yandex.ru

Жучкова Светлана Михайловна, к.м.н., АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии;
e-mail: crista007@mail.ru

Гималдинова Наталья Евгеньевна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»;
e-mail: ruferr06@rambler.ru

Сидукова Елена Эдуардовна, ГБУ Республики Марий Эл «Козьмодемьянская межрайонная больница»;
e-mail: kozmcrb@minzdrav12.ru

Elena Yu. Kitaeva, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems;
e-mail: kitaevaey@mail.ru

Vladimir V. Shprakh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: irkmapo@irk.ru

Salavat Sh. Suleymanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, SAIKO Russian-Japanese Medical Center;
e-mail: info@saiko.ru

Laura Z. Bolieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, North Ossetian State Medical Academy;
e-mail: bolievalz@mail.ru

Mariyam S.-Kh. Sozaeva, Clinical Hospital of the Republic of Kabardino-Balkaria;
e-mail: msozaeva@yandex.ru

Svetlana M. Zhuchkova, Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncologic Dispensary of the Republic of Chuvashia;
e-mail: crista007@mail.ru

Natalya E. Gimaldinova, Cand. Sci. (Med.), Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov;
e-mail: ruferr06@rambler.ru

Elena E. Sidukova, Kozmodemyansk Interdistrict Hospital;
e-mail: kozmcrb@minzdrav12.ru

Асоскова Анастасия Валерьевна, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Anastasiya V. Asoskova, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Мумладзе Роберт Борисович, д.м.н, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
e-mail: surgery-rmapo@rambler.ru

Robert B. Mumladze, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
e-mail: surgery-rmapo@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author