

Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа» в этнической группе абхазов

Эрдман В. В.¹, Насибуллин Т. Р.¹, Туктарова И. А.¹, Тимашева Я. Р.¹,

Матуа А. З.², Викторова Т. В.³

¹ — ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Россия, Уфа

² — Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии АНА, Абхазия, Сухум

³ — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Уфа

Ключевые слова: этническая группа; абхазы; долголетие; ген фармакологического ответа; CYP1A2; PON1

Для цитирования:

Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Матуа А.З., Викторова Т.В. Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа» в этнической группе абхазов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):24–25. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-24-25

Введение. Известно, что один и тот же лекарственный препарат по-разному воздействует на организм разных пациентов. Ключевым эндогенным фактором индивидуального фармакологического ответа является генетическая конституция [1]. Структурные особенности генов ферментов, принимающих участие в метаболизме лекарственных средств (ЛС), отвечают за широкую вариабельность возможных реакций организма на лечение. Учитывая генетическую гетерогенность популяций человека, актуальной задачей фармакогенетики является выявление возможных этноспецифических ДНК-маркеров генов чувствительности к фармакологическим препаратам [2]. Кроме того, риск развития побочных нежелательных эффектов ЛС увеличивается среди лиц пожилого и старческого возраста. Стареющий организм особенно предрасположен к заболеваниям, что закономерно влечёт за собой увеличение количества используемых ЛС и, как следствие, возрастание частоты неблагоприятных реакций на их применение. Изменяющийся с возрастом гормональный и иммунный статус организма также оказывает влияние на функционирование генов, что, в свою очередь, необходимо учитывать при терапии лиц разного возраста. Принимая во внимание полиморбидный статус пациентов преклонного возраста, важно исследовать множественные эффекты сочетанного влияния фармакологических препаратов. Молекулярно-генетической основой при этом может выступать индивидуальный характер межгенных взаимодействий.

Цель. Выявление комплексных фармакогенетических маркеров у лиц преклонного возраста

на основе анализа ассоциаций функциональных полиморфных локусов 12 генов «фармакологического ответа»: *ABCB* (rs1045642), *AKT1* (rs3803304), *CYP1A2* (rs762551), *CYP2C19* (rs4244285), *CYP2D6* (rs3892097), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs2740574), *H1F1A* (rs11549465), *MTHFR* (rs1801133), *NAT2* (rs1208), *PON1* (rs662), *NFE2L2* (rs6721961) с возрастом в этнической группе абхазов.

Материалы и методы. Для проведения исследования сформирована группа, включающая 273 здоровых мужчин и женщин, не родственных между собой, коренных жителей Абхазии. Вся выборка лиц в возрасте от 20 до 105 лет включает индивидов среднего (20–59 лет), пожилого (60–74 года), старческого (75–89 лет) возраста и долгожителей (90–105 лет). Аллельные варианты генов идентифицированы методами аллель-специфичной ПЦР и ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием TaqMan-зондов. Результаты исследования проанализированы в программах GENEPOP, SPSS (v. 21.0), APSampler (v.3.6.1.). Сравнение групп индивидов разного возраста по частотам генотипов и аллелей по каждому полиморфному ДНК-маркеру выполнено с помощью точного критерия Фишера, для обработки полигенных данных — методом Монте-Карло Марковскими цепями (MCMC) [3].

Результаты. При однолокусном анализе ассоциаций установлены генетические маркеры, значимые для возраста долголетия в этнически однородной группе абхазов, по генам *CYP1A2* и *PON1*. Наблюдается снижение частоты «мутантного» аллеля *CYP1A2**A и возрастание частоты «дикого» аллеля *CYP1A2**C среди долгожителей (41,67 и 58,33 %, соответственно).

соответственно) относительно таковых в группах лиц среднего (61,62 и 38,38 %), пожилого (59,68 и 40,32 %) и старческого возраста (63,39 и 36,61 %), ($p>0,01$). Соответствующие различия характерны для гомозиготных генотипов: в возрасте 90 лет и старше практически в два раза возрастает частота генотипа *CYP1A2**C/C ($p>0,05$) и снижается частота генотипа *CYP1A2**A/A ($p>0,01$). Сходная картина наблюдается и для полиморфного локуса гена *PON1*: в группе долгожителей статистически значимо снижена частота аллеля *PON1**A и генотипа *PON1**A/A и повышена частота аллеля *PON1**G и генотипа *PON1**G/G ($p>0,01$). Аллель *PON1**662*G, для которого установлено повышение частоты среди долгожителей, ассоциирован с усилением активности параоксоназы 1 по отношению к ксенобиотикам.

Мультилокусный анализ позволил выявить 14 паттернов, включающих полиморфные маркеры генов *ABCB*, *AKT1*, *CYP1A2*, *HIF1A*, *PON1* и *NFE2L2* в разных комбинациях, показывающих ассоциацию с возрастом старше 60 лет при уровне значимости $p>0,05$. Формирующими компонентами комплексных ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа», для которых установлено по-

вышение частоты с возрастом, является сочетание *CYP1A2**C+*PON1**G+*NFE2L2**T (15,54 % в старческой группе против 3,05 % в группе лиц среднего возраста, OR=5,95; $p=0,0009$). Среди лиц старше 60 лет установлено снижение шансов обнаружения шести паттернов, в составе которых наиболее частыми элементами являются аллели *ABCB**T, *PON1**A и генотип *NFE2L2**G/G (36,97 % против 53,54 % в группе лиц среднего возраста, OR=0,51; $P=0,007$).

Выводы. С долголетием в этнической группе абхазов ассоциированы аллели *CYP1A2**C, *PON1**G, *NFE2L2**T и генотипы *CYP1A2**C/C, *PON1**G/G. Возможно, что выживаемость и достижение возраста долголетия является, в частности, следствием носительства аллелей, которые обеспечивают более эффективный метаболизм ксенобиотиков, в том числе ЛС. Таким образом, подтверждается важность прогнозирования эффективности применения ЛС с учётом генетической конституции пациента и коррекцией на его возраст и этническую принадлежность.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007.

Литература / References

1. Wilke RA, Dolan ME. Genetics and variable drug response. *JAMA*. 2011;306(3):306-307. DOI: 10.1001/jama.2011.998.
2. Holmes MV, Shah T, Vickery C et al. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One*. 2009;4(12):e7960. DOI: 10.1371/

journal.pone.0007960.

3. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113-2121. DOI: 10.1534/genetics.105.048090