

Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена *CYP2C19* с коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме

Николаев К. Ю.^{1,2}, Урванцева И. А.³, Батуева К. Ю.³, Апарцин К. А.^{4,5}, Горохова А. В.^{4,5}, Ганюков В. И.⁶, Кочергин Н. А.⁶, Зеленская Е. М.⁷, Лифшиц Г. И.^{2,7}

Цель. Изучение ассоциаций аллельных вариантов гена *CYP2C19* с атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на Севере Сибири (г. Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа России (СФО).

Материал и методы. Обследовано 296 последовательных пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары крупных городов Севера (г. Сургут, 114 пациентов) и СФО (гг. Иркутск и Кемерово, 182 пациента). Всем пациентам выполнена коронарография и генетическое исследование (определение аллелей *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 и *CYP2C19**17).

Результаты. У пациентов с ОКС, проживающих на Севере России, аллельный вариант *CYP2C19**17 (*17/*17) положительно ассоциирован с тяжестью поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) ($\chi^2=9,81$; $p=0,002$), а также с ее стенозом не менее 50%, поражением проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражением ствола ЛКА более 50% ($\chi^2=6,52$; $p=0,011$), и ранее перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2=8,15$; $p=0,004$). Среди пациентов с ОКС, проживающих в городах СФО России, аллельный вариант *CYP2C19**17 (*17/*17) прямо связан с сахарным диабетом ($\chi^2=5,48$; $p=0,019$) и фракцией выброса левого желудочка менее 45% ($\chi^2=4,20$; $p=0,040$). Регрессионный анализ продемонстрировал, что у пациентов с ОКС, проживающих в северном регионе России только аллельный вариант *CYP2C19**17 (*17/*17) коррелировал со стенозом ствола ЛКА не менее 50% (Exp (B): 11,623, 95% CI: 1,893; 71,342; $p=0,008$), а с мужским полом, возрастом, курением и сахарным диабетом не коррелировал ($p>0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямых ассоциаций аллелей *CYP2C19**17 с прогностически неблагоприятным коронарным атеросклерозом у больных ОКС, проживающих на Севере Сибири.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):28–32
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-28-32

Конфликт интересов: не заявлен.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеросклероз коронарных артерий, аллельные варианты гена *CYP2C19*, северный регион России.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский государственный университет, Новосибирск; ³Сур-

гутский государственный университет, Сургут; ⁴ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск; ⁵ГБУЗ Иркутская областная клиническая больница, Иркутск; ⁶ФГБУН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁷ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4601-6203, Урванцева И. А. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-6410-7120, Батуева К. Ю. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-1836-4123, Апарцин К. А. — д.м.н., профессор, директор, консультант кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0003-0577-9001, Горохова А. В. — врач, ORCID: 0000-0002-8015-9745, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9704-7678, Кочергин Н. А. — н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1534-264X, Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
helenzlnsk@gmail.com

АГ — артериальная гипертония, ГХС — гиперхолестеринемия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СФО — Сибирский федеральный округ, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 22.05.2018
Рецензия получена 25.06.2018
Принята к публикации 02.07.2018

Regional aspects of associations of the *CYP2C19* gene polymorphism with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome

Nikolaev K. Yu.^{1,2}, Urvantseva I. A.³, Batueva K. Yu.³, Apartsin K. A.^{4,5}, Gorokhova A. V.^{4,5}, Ganyukov V. I.⁶, Kochergin N. A.⁶, Zelenskaya E. M.⁷, Lifshitz G. I.^{2,7}

Aim. To study the associations of allelic variants of the *CYP2C19* gene with atherosclerotic lesions of the coronary arteries in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the North of Siberia (Surgut) and in large cities of the Siberian Federal Okrug (SFO).

Material and methods. During the study 296 patients with ACS were examined at admission to cardiology hospitals in large cities of the North (Surgut, 114 patients) and SFO (Irkutsk and Kemerovo, 182 patients). All patients underwent coronary angiography and genetic research (identification of *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 and *CYP2C19**17 alleles).

Results. In patients with ACS living in the North of Russia allelic variant *CYP2C19**17 (*17/*17) is positively associated with the severity of lesion of left coronary artery (LCA) ($\chi^2=9,81$; $p=0,002$), as well as with at least 50% stenosis, more than 70% lesion of the proximal or middle part of the three main arteries, or more than 50% lesion of LCA trunk ($\chi^2=6,52$; $p=0,011$), and previous myocardial

infarction ($\chi^2=8,15$; $p=0,004$). Among patients with ACS living in cities of the Siberian Federal Okrug, the allelic variant *CYP2C19**17 (*17/*17) is directly associated with diabetes mellitus ($\chi^2=5,48$; $p=0,019$) and less than 45% left ventricular ejection fraction ($\chi^2=4,20$; $p=0,040$). Regression analysis showed that in patients with ACS living in the northern region of Russia, only the allelic variant *CYP2C19**17 (*17/*17) correlated with at least 50% stenosis of LCA trunk (Exp (B): 11,623, 95% CI: 1,893; 71,342; $p=0,008$). It did not correlate with the male sex, age, smoking and diabetes ($p>0,05$).

Conclusion. The results show the presence of direct associations of *CYP2C19**17 alleles with prognostically unfavorable coronary atherosclerosis in ACS patients living in the North of Siberia.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):28–32
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-28-32

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Key words: acute coronary syndrome, coronary artery atherosclerosis, allelic variants of *CYP2C19* gene, northern region of Russia.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of SD RAS, Novosibirsk; ²Novosibirsk State University, Novosibirsk; ³Surgut State University, Surgut; ⁴Irkutsk Scientific Center of SD RAS, Irkutsk; ⁵Irkutskaya Oblast Clinical Hospital of the "Sign of Honour" Award, Irkutsk; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁷Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS, Novosibirsk, Russia.

Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0001-6410-7120, Batueva K. Yu. ORCID: 0000-0002-1836-4123, Apartsin K. A. ORCID: 0000-0003-0577-9001, Gorokhova A. V. ORCID: 0000-0002-8015-9745, Ganyukov V. I. ORCID: 0000-0002-9704-7678, Kochergin N. A. ORCID: 0000-0002-1534-264X, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Lifshitz G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

Received: 22.05.2018 Revision Received: 25.06.2018 Accepted: 02.07.2018

Несмотря на то, что в настоящее время активно изучаются связи аллельных вариантов гена *CYP2C19* с прогнозом острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне терапии клопидогрелом, многие аспекты в этой области остаются неизученными [1, 2]. Мало изучены ассоциации аллелей гена *CYP2C19* с характеристиками поражения коронарных артерий у пациентов с ОКС. В связи с тем, что распространенность клинически значимых полиморфизмов гена *CYP2C19* варьирует среди различных этнических групп и различается в городах России [3], целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации аллельных вариантов гена *CYP2C19* с атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом на Севере (г. Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа России (СФО).

Материал и методы

В исследование последовательно включены 296 пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары крупных городов Севера (г. Сургут, 114 пациентов) и СФР России (гг. Иркутск и Кемерово, 182 пациента). От всех пациентов получено

письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. Всем пациентам проведена коронарография и эхокардиография. Поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) не менее 50%, а также поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражение ствола ЛКА более 50% расценивались как проявления тяжелого коронарного атеросклероза [4]. Также всем пациентам было проведено генетическое исследование. Определение аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). При статистической обработке ассоциации между признаками оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Межгрупповое сравнение по распределению качественных признаков проводилось с помощью критериев χ^2 Пирсона и Фишера. Для многофакторного анализа применялись бинарная логистическая регрессия. Во всех процедурах статистического анализа критический уро-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО

Показатели	Пациенты с ОКС из Сургута (n=114)	Пациенты с ОКС из городов СФО (n=182)	p
Мужской пол, n (%)	86 (76,1)	135 (74,2)	0,710
Возраст, годы (M±SD)	58,2±11,0	59,8±11,3	0,234
ИМ до 45 лет, n (%)	12 (10,5)	15 (8,3)	0,516
Ранее перенесенный ИМ, n (%)	23 (20,2)	27 (14,9)	0,241
Наличие АГ, n (%)	91 (79,8)	127 (70,2)	0,066
Наличие ГХС, n (%)	39 (34,2)	25 (13,8)	0,0003
ФВ <45%, n (%)	11 (9,6)	7 (3,9)	0,043
ХБП, n (%)	0 (0)	1 (0,6)	0,427
СД, n (%)	19 (16,7)	20 (11,0)	0,165
Наследственная отягощенность по ССЗ, n (%)	14 (12,3)	30 (16,6)	0,313
Курение, n (%)	54 (47,4)	98 (54,1)	0,257
Бифуркационный стеноз КА, n (%)	21 (18,4)	9 (5,0)	0,0002
Поражение ствола ЛКА не менее 50%, n (%)	8 (7,0)	2 (1,1)	0,006
ПТА или поражение ствола ЛКА более 50%, n (%)	31 (27,2)	19 (10,5)	0,0002

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%.

Таблица 2

Генотипы CYP2C19 пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО

Генотипы	Пациенты с ОКС из Сургута (n=114)	Пациенты с ОКС из городов СФО (n=182)	p
CYP2C19*2 (*1/*2+*2/*2), n (%)	34 (31,2)	31 (17,2)	0,006
CYP2C19*2 (*2/*2), n (%)	2 (1,8)	1 (0,6)	0,298
CYP2C19*3 (*1/*3+*3/*3), n (%)	2 (1,9)	4 (2,2)	0,831
CYP2C19*3 (*3/*3), n (%)	0 (0)	1 (0,6)	0,427
CYP2C19*17 (*1/*17+*17/*17), n (%)	47 (43,1)	86 (47,8)	0,441
CYP2C19*17 (*17/*17), n (%)	17 (15,6)	13 (7,2)	0,024

Таблица 3

Корреляционные связи генотипов CYP2C19 с показателями тяжести поражения коронарного русла

Ассоциации	Пациенты с ОКС из Сургута (n=114)	Пациенты с ОКС из городов СФО (n=182)
CYP2C19*17 (*1/*17+*17/*17) — Поражение ствола ЛКА не менее 50%	$\chi^2=5,53$; p=0,019	$\chi^2=1,85$; p=0,174
CYP2C19*17 (*17/*17) — Поражение ствола ЛКА	r=0,208; p=0,030	r=-0,071; p=0,343
CYP2C19*17 (*17/*17) — Поражение ствола ЛКА не менее 50%	$\chi^2=9,81$; p=0,002	$\chi^2=0,16$; p=0,692
CYP2C19*17 (*17/*17) — Ранее перенесенный ИМ	$\chi^2=8,15$; p=0,004	$\chi^2=2,73$; p=0,098
CYP2C19*17 (*17/*17) — ПТА или поражение ствола ЛКА более 50%	$\chi^2=6,52$; p=0,011	$\chi^2=0,12$; p=0,727
CYP2C19*17 (*17/*17) — СД	$\chi^2=0,72$; p=0,396	$\chi^2=5,48$; p=0,019
CYP2C19*17 (*1/*17+*17/*17) — ФВ <45%	$\chi^2=0,77$; p=0,379	$\chi^2=4,20$; p=0,040

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4

Многофакторный анализ влияния факторов риска и аллельного варианта CYP2C19*17 (*17/*17) на наличие стеноза ствола левой коронарной артерии не менее 50% у пациентов с ОКС из Сургута

Независимые переменные	Exp (B)	95% CI (Lower; Upper)	p
Мужской пол	0,558	0,032; 9,712	0,689
Возраст	0,972	0,884; 1,070	0,566
Курение	2,885	0,246; 33,877	0,399
СД	2,937	0,373; 23,157	0,306
Наличие ГХС	3,606	0,513; 25,325	0,197
CYP2C19*17 (*17/*17)	11,623	1,893; 71,342	0,008

Сокращения: СД — сахарный диабет, ГХС — гиперхолестеринемия, ОКС — острый коронарный синдром.

вень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. При статистической обработке использовался пакет программ Statistica 10.0.

Результаты

Результаты сопоставления сравниваемых групп пациентов с ОКС представлены в таблице 1.

Определено, что у пациентов с ОКС из Сургута чаще, чем у больных из городов СФО встречались артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, фракция выброса левого желудочка менее 45%, а также наличие бифуркационного стеноза коронарных артерий, поражение ствола ЛКА не менее 50% и поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражение ствола ЛКА более 50%. Сопоставлены генотипы

CYP2C19 в сравниваемых группах пациентов (табл. 2). Выявлено, что у пациентов из г. Сургута чаще, чем у больных из городов СФО встречались генотипы CYP2C19*2 (*1/*2+*2/*2) и CYP2C19*17 (*17/*17). Оценены ассоциации генотипов CYP2C19 с характеристиками тяжести поражения коронарного русла (табл. 3). Обнаружено, что у пациентов с ОКС из Сургута носительство как минимум одного аллеля CYP2C19*17 (*1/*17+*17/*17) прямо связано с поражением ствола ЛКА не менее 50%, а у больных из городов СФО — с фракцией выброса левого желудочка менее 45%. В группе пациентов из Сургута аллельный вариант CYP2C19*17 (*17/*17) положительно коррелировал с величиной поражения ствола ЛКА, а также с ее стенозом не менее 50%, поражением проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражением

ствола ЛКА более 50%, и ранее перенесенным инфарктом миокарда. Среди пациентов с ОКС из городов СФО показатель *CYP2C19*17* (*17/*17) прямо ассоциирован с сахарным диабетом (СД). В группе пациентов с ОКС из Сургута с помощью бинарной логистической регрессии оценено влияние ряда факторов риска (мужского пола, возраста, курения, СД и гиперхолестеринемии), а также аллельного варианта *CYP2C19*17* (*17/*17) на наличие стеноза ствола ЛКА не менее 50% (табл. 4). Выявлено, что из всех вышеперечисленных независимых переменных только аллельный вариант *CYP2C19*17* (*17/*17) статистически значимо прямо коррелировал со стенозом ствола ЛКА не менее 50% у пациентов с ОКС из Сургута.

Обсуждение

Мы обнаружили, что у пациентов с ОКС из Сургута чаще, чем у больных из городов СФО встречались аллельные варианты *CYP2C19*2* (*1/*2+*2/*2) и *CYP2C19*17* (*17/*17). Ранее проведенные российские исследования продемонстрировали, что носителями по крайней мере одного аллеля *CYP2C19*2* оказались 38% калмыков, 23% русских, 20% татар, 18% чеченцев и 12% ингушей. При этом максимальная частота аллеля *CYP2C19*17* среди пациентов с ОКС обнаружена у литовцев (31%) и у российских пациентов с язвенной болезнью (27,4%) [5]. В рамках данного исследования нами не сопоставлялись этнические характеристики сравниваемых выборок пациентов с ОКС, однако по итогам Всероссийской переписи населения 2010г известно, что национальный состав в городах, где сформированы эти выборки, существенно различается. Так, в Сургуте русские составляют 73,2%, украинцы 6,8%, татары 6,0%, башкиры 2,0%. В Иркутске доля русских — 93,5%, украинцев — 1,4%, бурятов — 1,0%, а в Кемерово русские составляют 94,4%, татары — 1,3% [6]. Таким образом, различия в частоте аллельных вариантов *CYP2C19*2* (*1/*2+*2/*2) и *CYP2C19*17* (*17/*17) в сравниваемых группах могут быть обусловлены этническими факторами.

В нашем исследовании выявлены прямые ассоциации аллельных вариантов *CYP2C19*17* (*1/*17+*17/*17) и *CYP2C19*17* (*17/*17) с тяжелыми атеросклеротическими поражениями коронарных артерий у пациентов с ОКС из Сургута. В выборке пациентов из Турции не обнаружено связи аллеля *CYP2C19*2* с наличием коронарного атеросклероза, подтвержденного ангиографией. При этом ассоциации аллеля *CYP2C19*17* не оценивались [7]. Известно, что цитохром P450 (*CYP*) 2C19 играет важную роль в метаболизме арахидоновой кислоты, а также эстрогенов, что может быть сопряжено с нейрогуморальным влиянием на сердечно-сосудистую систему и развитием ОКС, а некоторые варианты *CYP2C19* способствуют формированию коронарной микроваскулярной дисфункции, что рассматри-

вается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Аллели *CYP2C19*, связанные с потерей активности ферментов (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*) на фоне эндотелиальной дисфункции, прямо ассоциированы сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ОКС [9]. При этом аллельные варианты с высокой активностью ферментов (*CYP2C19*17* (*1/*17+*17/*17) и *CYP2C19*17* (*17/*17)) не связаны с такими событиями при ОКС [10]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии прямых ассоциаций аллелей *CYP2C19*17* с прогностически неблагоприятным коронарным атеросклерозом у больных ОКС, проживающих на Севере России. Проведенный многофакторный анализ продемонстрировал, что аллельный вариант *CYP2C19*17* (*17/*17) прямо ассоциирован с наличием стеноза ствола ЛКА не менее чем 50% у пациентов с ОКС из этого региона независимо от мужского пола, возраста, курения, СД и гиперхолестеринемии. Возможно, это является результатом его негативного действия на функциональный ферментный продукт гена *CYP2C19*, модулирующий сосудорасширяющие, противовоспалительные, антиапоптотические, антитромботические, натрийуретические, а также кардиозащитные эффекты [11].

В нашем исследовании у пациентов с ОКС из городов СФО обнаружены прямые ассоциации аллельного варианта *CYP2C19*17* (*17/*17) с СД и низкой (менее 45%) фракцией выброса левого желудочка. В Medline мы не нашли сведений о связях этого аллельного варианта с систолической дисфункцией. Имеются сведения о положительной корреляции другого аллельного варианта — *CYP2C19*2* с высоким риском развития метаболического синдрома в португальской популяции [12], а среди 503 пациентов с ОКС в Испании достоверных связей аллельных вариантов *CYP2C19* (*2/*2, *3/*3 и *2/*3) с СД не выявлено [13]. Вышеуказанные ассоциации, по нашему мнению, требуют дальнейшего изучения. Аллельный вариант *CYP2C19*17* в перспективе может использоваться в качестве генетического маркера для индивидуального подбора антитромбоцитарной терапии, по аналогии с другими препаратами [14].

Заключение

У пациентов с ОКС, проживающих на севере России, аллельный вариант *CYP2C19*17* (*17/*17) положительно ассоциирован с величиной поражения ствола ЛКА, а также с ее стенозом не менее 50%, поражением проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражением ствола ЛКА более 50%, и ранее перенесенным инфарктом миокарда.

Аллельный вариант *CYP2C19*17* (*17/*17) прямо влияет на наличие атеросклеротического стеноза ствола ЛКА не менее чем 50% у пациентов с ОКС, проживающих на севере России.

Среди пациентов с ОКС, проживающих в городах Сибирского федерального округа России, аллельный

вариант CYP2C19*17 (*17/*17) прямо связан с сахарным диабетом и фракцией выброса левого желудочка менее 45%.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Golukhova EZ, Ryabinina MN, Bulaeva NI, et al. Clopidogrel response variability: impact of genetic polymorphism and platelet biomarkers for predicting adverse outcomes poststenting. *Am. J. Ther.* 2015;22:3:222-30. doi:10.1097/MJT.0000000000000125.
2. Knauer NJu, Lifshits GI, Voronina EN, et al. Informativeness of genetic markers for optimization of personalized treatment with clopidogrel. *Cardiology*. 2013;8:72-5. (In Russ.) Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. и др. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем. *Кардиология*. 2013;8:72-5.
3. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:107-14. doi:10.2147/PGPM.S126305.
4. Daoulah A, Elkhateeb OE, Nasser SA, et al. Socioeconomic Factors and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Multicentre Study of Arabian Gulf States. *Open Cardiovasc Med J*. 2017;11:47-57. doi:10.2174/1874192401711010047.
5. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. Carrying frequency of clinically significant alleles of CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome from Central, Eastern, Northern Siberia and Moscow region. *Creative Cardiology*. 2017;11:1:8-19. (In Russ.) Мирзаев К.Б., Зеленская Е.М., Барбараш О.Л. и др. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. *Креативная кардиология*. 2017;11:1:8-19. doi:10.15275/kreatkard.2017.01.02.
6. Volumes of the official publication of results of the all-Russian population census of 2010. Volume 4. National composition and language skills, citizenship: 742-845. (In Russ.) Тома официальной публикации итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство: 742-845. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm (11 May 2018).
7. Ercan B, Ayaz L, Cicek D, Tamer L. Role of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in patients with atherosclerosis. *Cell Biochem. Funct.* 2008;26:3:309-13. doi:10.1002/cbf.1437.
8. Akasaka T, Sueta D, Arima Y, et al. Association of CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids on patients with microvascular angina. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016;311:6:1409-15. doi:10.1152/ajpheart.00473.2016.
9. Tabata N, Hokimoto S, Akasaka T, et al. Patients with both CYP2C19 loss-of-function allele and peripheral endothelial dysfunction are significantly correlated with adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *J. Cardiol.* 2016;67:1:104-9. doi:10.1016/j.jicc.2015.03.010.
10. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d4588. doi:10.1136/bmj.d4588.
11. Zabalza M, Subirana I, Sala J, et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*. 2012;98:2:100-8. doi:10.1136/hrt.2011.227652.
12. Gaic V, Nunes B, Fernandes A, et al. Genetic variation at the CYP2C19 gene associated with metabolic syndrome susceptibility in a South Portuguese population: results from the pilot study of the European Health Examination Survey in Portugal. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:23. doi:10.1186/1758-5996-6-23.
13. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Medina-Gil JM, et al. CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2017 May 1. pii: S0025-7753(17)30240-3. doi:10.1016/j.medcle.2017.02.030.
14. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, et al. Rapid rates of saturation with warfarin is a predictor of the development of excessive hypocoagulation. Algorithm modernization for choosing a warfarin dose. *Atherothrombosis*. 2015;1:75-86. (In Russ.) Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015;1:75-86.