

Этнические особенности носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом

Т.Я. Николаева^{✉1}, Т.Е. Эверстова¹, С.А. Чугунова¹, Я.В. Чертовских², Н.В. Попова²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

²ГБУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница №3», Якутск, Россия

[✉]tyanic@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить этнические особенности носительства сочетаний генотипов генов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Исследованы пациенты с ишемическим инсультом кардиоэмболического типа в острой стадии на фоне фибрилляции предсердий и/или протезированных клапанов сердца, принадлежащие к азиатской (1-я группа) или европеоидной расе (2-я группа). Идентификация носительства полиморфизмов *CYP2C9**1 (дикий тип) *CYP2C9**2 (rs1799853), *CYP2C9**3 (rs1057910) гена *CYP2C9* и вариантов полиморфизма G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* проведена с использованием метода полимеразной цепной реакции.

Результаты. Среди пациентов азиатской расы в 86,9% случаев установлено носительство сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*, ассоциированных или с замедленным метаболизмом, или с повышенной чувствительностью к варфарину. В группе пациентов европеоидной расы доля носителей генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* была значимо меньше и составила 55% ($p=0,0001$).

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость применения более низких доз варфарина в группе лиц азиатской расы для профилактики геморрагических осложнений без увеличения риска тромбозов.

Ключевые слова: инсульт, фибрилляция предсердий, генотипирование, антикоагулянты, варфарин.

Для цитирования: Николаева Т.Я., Эверстова Т.Е., Чугунова С.А. и др. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 9–12. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200033

Original Article

Ethnic features of carrier of combinations of *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes among patients with a cardioembolic ischemic stroke

Tatiana Ia. Nikolaeva^{✉1}, Tatiana E. Everstova¹, Sargylana A. Chugunova¹, Iana V. Chertovskikh², Niurguiana V. Popova²

¹Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

²Republican Clinical Hospital №3, Yakutsk, Russia

[✉]tyanic@mail.ru

Abstract

Aim. To study the ethnic characteristics of the carriage of combinations of genotypes of the *CYP2C9* and *VKORC1* genes among patients with cardioembolic ischemic stroke.

Materials and methods. We studied patients with ischemic stroke of the cardioembolic type in the acute stage on the background of atrial fibrillation and/or prosthetic heart valves, belonging to the Asian (first group) or Caucasian race (second group). The identification of the carriage of *CYP2C9**1 polymorphisms («wild type») *CYP2C9**2 (rs1799853), *CYP2C9**3 (rs1057910) of the *CYP2C9* gene, and variants of the G3673A (rs9923321) polymorphism of the *VKORC1* gene was carried out using the polymerase chain reaction method.

Results. Among patients of the Asian race, in 86.9% of cases, carriage of combinations of the *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes was identified, associated either with a slowed metabolism or with increased sensitivity to warfarin. In the group of patients of the Caucasian race, the proportion of carriers of the *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes was significantly less and amounted to 55% ($p=0.0001$).

Conclusion. The results confirm the need for lower doses of warfarin in the group of people of the Asian race to prevent hemorrhagic complications without increasing the risk of thromboembolic events.

Key words: stroke, atrial fibrillation, genotyping, anticoagulants, warfarin.

For citation: Nikolaeva T.Ia., Everstova T.E., Chugunova S.A. et al. Ethnic features of carrier of combinations of *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes among patients with a cardioembolic ischemic stroke. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 9–12. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200033

Актуальность

Антикоагулянты непрямого действия применяются для первичной и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта на фоне фибрилляции предсердий (ФП). Лечение варфарином с регулируемой дозой (с уровнем международного нормализованного отношения от 2,0 до 3,0) снижает риск ишемического инсульта (ИИ) [1]. Носительство определенных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* влияет на чувствительность к антикоагулянтной терапии. Фармакогенетическое тестирование при терапии варфарином включает определение носительства *CYP2C9**2 (rs1799853) и *CYP2C9**3 (rs1057910) – аллельных вариантов гена *CYP2C9* (кодирует основной фермент биотрансформации варфарина), а также носительства полиморфного маркера G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* (кодирует молекулу-мишень для варфарина – субъединицу 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса) [2]. Распределение генотипов данных генов имеет особенности в зависимости от

этнической принадлежности, что влияет на рекомендуемые дозы в разных популяциях [3].

Цель исследования – изучить этнические особенности носительства сочетаний генотипов генов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с кардиоэмболическим ИИ.

Методы

В исследование включены пациенты, госпитализированные в Региональный сосудистый центр (Якутск) в 2014–2018 гг. Критерии включения: ИИ кардиоэмболического типа в острой стадии на фоне ФП и/или протезированных клапанов сердца (ПКС); принадлежность к азиатской (1-я группа) или европеоидной расе (2-я группа). Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, неврологического осмотра, нейровизуализации, данных лабораторных исследований. Этническая принадлежность устанавливалась на основании самоидентификации пациентов. В 1-й группе были пациенты, принадлежащие коренному этносу азиатской расы (якуты,

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей генов <i>CYP2C9</i> и <i>VKORC1</i> в зависимости от расовой принадлежности					
	Азиатская раса (n=46), абс. (%)	Европеоидная раса (n=40), абс. (%)	p*	ОШ (95% ДИ)**	Общая группа (n=86), абс. (%)
Ген <i>CYP2C9</i>					
Количество аллелей					
<i>CYP2C9</i> *1	83 (90,2)	59 (73,7)	0,005	3,282 (1,312–8,389)	142 (82,6)
<i>CYP2C9</i> *2	4 (4,3)	10 (12,5)	0,090		14 (8,1)
<i>CYP2C9</i> *3	5 (5,4)	11 (13,7)	0,070		16 (9,3)
Аллели (носители)					
<i>CYP2C9</i> *1	46 (100)	39 (97,5)	0,465		85 (98,8)
<i>CYP2C9</i> *2	4 (8,7)	9 (22,5)	0,129		13 (15,1)
<i>CYP2C9</i> *3	5 (10,9)	11 (27,5)	0,057		16 (18,6)
Генотипы (носители)					
<i>CYP2C9</i> *1/*1	37 (80,4)	20 (50)	0,006	4,111 (1,436–12,036)	57 (66,3)
<i>CYP2C9</i> *1/*2	4 (8,7)	8 (20)	0,211		12 (13,9)
<i>CYP2C9</i> *1/*3	5 (10,9)	11 (27,5)	0,057		16 (18,6)
<i>CYP2C9</i> *2/*2	0	1 (2,5)	0,465		1 (1,2)
Ген <i>VKORC1</i>					
Аллели					
G3673A A	78 (84,8)	44 (55)	<0,0001	4,558 (2,102–10,003)	122 (70,9)
G3673A G	14 (15,2)	36 (45)	<0,0001	0,219 (0,100–0,476)	50 (20,1)
Аллели (носители)					
G3673A A	45 (97,8)	38 (95)	0,595		83 (96,5)
G3673A G	11 (12,8)	34 (85)	<0,0001	0,055 (0,016–0,186)	45 (52,3)
Генотипы (носители)					
G3673A AA	35 (76)	6 (15)	<0,0001	18,030 (5,366–64,324)	41 (47,7)
G3673A GA	8 (17,4)	32 (80)	<0,0001	0,053 (0,015–0,175)	40 (46,5)
G3673A GG	3 (6,6)	2 (5)	1,000		5 (5,8)
Здесь и далее в табл. 2: *по двустороннему критерию Фишера; **для значимых различий.					

эвены, эвенки, юкагиры). Во 2-й группе были пациенты, принадлежащие европеоидной расе (русские, украинцы, белорусы, поляки, латыши). У всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования.

Идентификация носительства полиморфизмов *CYP2C9**1 («дикий тип»), *CYP2C9**2 (rs1799853), *CYP2C9**3 (rs1057910) гена *CYP2C9* и вариантов полиморфизма G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* проведена с использованием метода полимеразной цепной реакции в Центре персонализированной медицины Республиканской клинической больницы №3.

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов Statistica 8. Изучение взаимосвязи между парами качественных характеристик выполнялось с использованием парного анализа таблиц сопряжения. В дополнение к тесту Фишера степень анализируемых ассоциаций оценивали с использованием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В группу исследования включены 86 пациентов, в том числе 48 (55,8%) мужчин, 38 (44,2%) женщин. Средний возраст обследованных составил 68,9±10,8 года. Распределение по расовой принадлежности было следующим: азиатская раса – 46 (53,5%), европеоидная раса – 40 (46,5%) человек. Показаниями для назначения антикоагулянтной терапии были: неклапанная ФП у 75 (87,2%) пациентов, сочетание ФП и ПКС – у 9 (10,5%) пациентов, ПКС – у 2 (2,3%) пациентов.

Данные генотипирования исследуемых генов представлены в табл. 1. У большинства пациентов установлен генотип *CYP2C9**1/*1 (66,3%). Другие генотипы *CYP2C9* встречались реже: *CYP2C9**1/*2 – 13,9%, *CYP2C9**1/*3 –

18,6%, *CYP2C9**2/*2–1,2%. Генотипы *CYP2C9**2/*3, *CYP2C9**3/*3 в обследованной группе не выявлены. Генотипирование полиморфизма G3673A (rs9923321) гена *VKORC1* выявило носительство генотипа GG в 5,8%, GA – 46,5% и генотипа AA – 47,7%.

При анализе частоты аллелей и генотипов исследуемых генов в зависимости от расовой принадлежности установлено, что среди пациентов азиатской расы значимо чаще встречался аллель *CYP2C9**1 в сравнении с европеоидной расой ($p=0,005$; ОШ 3,282; 95% ДИ 1,312–8,389), так же как и число носителей генотипа *CYP2C9**1/*1 ($p=0,006$; ОШ 4,111; 95% ДИ 1,436–12,036). В отношении носительства других аллелей и генотипов значимых различий в частоте между двумя обследуемыми группами не было обнаружено (см. табл. 1).

При генотипировании *VKORC1* были получены следующие значимые различия: частота аллеля А полиморфизма G3673A была выше среди пациентов азиатской расы ($p<0,0001$; ОШ 4,558; 95% ДИ 2,102–10,003), так же как и носительство генотипа AA данного полиморфизма ($p<0,0001$; ОШ 18,030; 95% ДИ 5,366–64,324). Соответственно, частота аллеля G полиморфизма G3673A была ниже в азиатской группе ($p<0,0001$; ОШ 0,219; 95% ДИ 0,100–0,476). Носительство аллеля G и генотипа GA данного полиморфизма было значимо ниже среди пациентов азиатской расы в сравнении с европеоидной расой – $p<0,0001$; ОШ 0,055; 95% ДИ 0,016–0,186 и $p<0,0001$; ОШ 0,053; 95% ДИ 0,015–0,175 соответственно (см. табл. 1).

При сравнительном анализе распространенности сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* между обследуемыми группами установлено, что частота сочетания генотипов *CYP2C9**1/*1 и G3673A *VKORC1* AA была значимо выше среди азиатской расы, а сочетание *CYP2C9**1/*1 и G3673A

Таблица 2. Распределение сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в зависимости от расовой принадлежности

Сочетания генотипов	1-я группа (n=46), абс. (%)	2-я группа (n=40), абс. (%)	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ)**	Всего (n=86), абс. (%)
<i>CYP2C9</i> *1/*1 <i>G3673A VKORC1</i> AA	31 (67,4)	2 (5)	<0,0001	39,267 (7,604–271,904)	33 (38,4)
<i>CYP2C9</i> *1/*1 <i>G3673A VKORC1</i> GA	6 (13)	17 (42,5)	0,003	0,203 (0,061–0,651)	23 (26,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*1 <i>G3673A VKORC1</i> GG	0 (0)	1 (2,5)	0,465		1 (1,2)
<i>CYP2C9</i> *1/*2 <i>G3673A VKORC1</i> AA	0 (0)	4 (10)	0,043		4 (4,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*2 <i>G3673A VKORC1</i> GA	1 (2,2)	4 (10)	0,179		5 (5,8)
<i>CYP2C9</i> *1/*2 <i>G3673A VKORC1</i> GG	3 (6,5)	1 (2,5)	0,620		4 (4,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*3 <i>G3673A VKORC1</i> AA	4 (8,7)	0 (0)	0,120		4 (4,7)
<i>CYP2C9</i> *1/*3 <i>VKORC1</i> <i>G3673A</i> GA	1 (2,2)	11 (27,5)	0,001	0,059 (0,003–0,483)	12 (13,9)
Всего	46	40			86

VKORC1 GA, а также сочетание генотипов *CYP2C9**1/*3 и *VKORC1* *G3673A* GA были значимо выше среди пациентов европеоидной расы (табл. 2).

Среди пациентов азиатской расы число носителей сочетаний генотипов с участием аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 гена *CYP2C9* и генотипа AA полиморфизма *G1639A* гена *VKORC1* составило 40 случаев (*CYP2C9**1/*1 и генотип AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GG *VKORC1*, *CYP2C9**1/*3 и AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*3 и GA *VKORC1*). В группе пациентов европеоидной расы число носителей сочетаний *CYP2C9**1/*1 и AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и AA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GA *VKORC1*, *CYP2C9**1/*2 и GG *VKORC1*, *CYP2C9**1/*3 и AA *VKORC1* составило 22 случая (см. табл. 2). Таким образом, среди пациентов азиатской расы в 86,9% случаев установлено носительство сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*, ассоциированных или с замедленным метаболизмом, или с повышенной чувствительностью к варфарину, в то время как среди пациентов европеоидной расы доля носителей данных сочетаний генотипов была значимо меньше и составила 55% ($p=0,0001$; ОШ 5,455; 95% ДИ 1,705–18,195).

Обсуждение

Проведено исследование распределения носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в группе пациентов с ИИ кардиоэмболического типа азиатской и европеоидной расы.

Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 приводит к снижению скорости биотрансформации лекарственных средств, метаболизирующихся данным изоферментом, и к повышению их концентрации в крови [4]. Прием варфарина на фоне носительства аллельных вариантов *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 ассоциирован с повышенным риском кровотечений и чрезмерной гипокоагуляции [5].

Большинство пациентов обследованной группы (66,3%) являлись носителями генотипа *CYP2C9**1/*1 (так называемого «дикого типа»). Аллель *CYP2C9**1 является наиболее распространенным среди всех этнических групп во всем мире.

По результатам нашего исследования аллель *CYP2C9**1 значимо чаще встречался среди азиатской расы в сравнении с европеоидной (90,2% против 73,7%; $p=0,005$; ОШ 3,282; 95% ДИ 1,312–8,389). Кроме того, частота носительства генотипа *CYP2C9**1/*1 была значимо выше среди азиатской группы ($p=0,006$; ОШ 4,111; 95% ДИ 1,436–12,036). Это соответствует данным многих исследований, согласно которым распространенность данной аллели наиболее высокая в азиатских популяциях, например, на Тайване – 97% [6], в Сингапуре – 98% [7], в Малайзии – 93,5% [8]. Среди европеоидной расы распространенность аллеля *CYP2C9**1 значительно ниже: 77,2% – в Италии [9], 76% – в Израиле [10], 82% – в Швеции [11], что сопоставимо с данными нашего исследования (73,7%).

В азиатских популяциях аллель *CYP2C9**2 практически не встречается [1, 6–8, 12, 13], а частота аллеля *CYP2C9**3 невелика (2–4,7%) [1, 6, 8, 12–15]. В нашем исследовании среди представителей азиатской расы распространенность данных аллелей также была невелика (4,3% и 5,4% соответственно). Среди представителей европеоидной расы обследованной группы распространенность аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 была выше и составила 12,5 и 13,7% соответственно, при этом доля носителей данных аллелей (22,5 и 27,5%) была значительно выше в сравнении с данными других исследований, проведенных в европейских популяциях [3, 8, 11, 12].

В целом в обследованной группе доля носителей генотипов с участием аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 (медленных метаболитов) составила примерно 1/3 (33,7%). Эти данные соответствуют данным, полученным в российской популяции (20–35%) [2, 16].

Ген *VKORC1* кодирует протеин, который является ключевым ферментом в цикле витамина К. Полиморфизм *G3673A* данного гена (или -1639 G>A) имеет выраженные различия в частоте в зависимости от этнической принадлежности [17]. Носители аллеля А реагируют на более низкую начальную дозу варфарина, чем носители аллеля G. Следует отметить, что этот эффект аддитивен: гетерозиготы реагируют на дозу промежуточного варфарина, а гомозиготные носители аллеля А реагируют на самую низкую дозу варфарина и подвергаются наибольшему риску побочных эффектов, связанных с варфарином [18].

В нашем исследовании частота аллеля А полиморфизма *G3673A VKORC1* была значимо выше в азиатской группе в сравнении с европеоидной ($p<0,0001$; ОШ 4,558; 95% ДИ 2,102–10,003), а доля носителей генотипа AA данного полиморфизма составила 76% против 15% в европеоидной группе ($p<0,0001$; ОШ 18,030; 95% ДИ 5,366–64,324). Именно распространенность аллеля А полиморфизма *G3673A VKORC1* в азиатских популяциях объясняет низкую потребность в дозе варфарина для данной расовой группы [17]. Представителям белой расы, являющимся носителями генотипа -1639 GG, а также аллеля G, требуются более высокие средние ежедневные дозы варфарина по сравнению с пациентами азиатской расы [13].

В нашем исследовании среди пациентов европеоидной расы частота генотипа AA полиморфизма *G1639A* гена *VKORC1* составила 15%, что сопоставимо с данными исследований, проведенных в российской популяции (13%) [2, 19].

Во многих исследованиях показано, что пациентам, являющимся носителями аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 гена *CYP2C9* и генотипа AA полиморфизма *G1639A* гена *VKORC1*, требуются более низкие дозы варфарина [2, 14].

Большая доля носительства «патологических» вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* в определенных популяциях обуславливает необходимость применения более низких доз варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Например, по

данным опубликованного недавно метаанализа исследований по эффективности и безопасности терапии варфарином [3] применение более низких доз препарата в популяциях Восточной Азии может привести к сокращению риска геморрагических осложнений без увеличения риска тромбозов.

В нашем исследовании в азиатской группе доля носителей сочетания генотипов с участием аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* и генотипа *AA* полиморфизма *G1639A* гена *VKORC1* составила 86,9%, что подтверждает необходимость применения более низких доз варфарина в данной этнической популяции. Доля носителей полиморфизмов, влияющих на метаболизм и чувствительность к варфарину, среди европеоидной расы была значимо меньше, чем в азиатской группе.

Выводы

По данным проведенного исследования среди пациентов с кардиоэмболическим ИИ доля носителей сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*, ассоциированных с замедленным метаболизмом и повышенной чувствительностью к варфарину, составляет 86,9% среди представителей азиатской расы и 55% среди европеоидной расы. Носительство аллеля *A* и генотипа *AA* полиморфизма *G3673A* *VKORC1* было значимо выше среди пациентов азиатской расы в сравнении с европеоидной расой. Для аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* не было установлено значимых различий в зависимости от этнической принадлежности. Полученные данные необходимо учитывать для подбора дозы и определения риска геморрагических осложнений при проведении терапии варфарином.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict the interests.

Литература/References

- Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. Stroke 2014; 45 (12): 3754–832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046
- Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. Качественная клиническая практика. 2011; 1: 3–10. [Sychev D.A. Rekomendatsii po primeneniui farmakogeneticheskogo testirovaniia v klinicheskoi praktike. Kachestvennaia klinicheskaiia praktika. 2011; 1: 3–10 (in Russian).]
- Liu T, Hui J, Hou YY et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Low-Intensity Warfarin Therapy for East Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2017; 120 (9): 1562–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.050
- Голухова Е.З., Арсланбекова С.М., Сычев Д.А. Фармакогенетические основы, определяющие нежелательные лекарственные реакции у кардиохирургических больных, принимающих варфарин. Креативная кардиология. 2011; 1: 20–7. [Golukhova E.Z., Arslanbekova S.M., Sychev D.A. Farmakogeneticheskie osnovy, opredeliaiushchie nezhelatel'nye lekarstvennye reaktsii u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh, primimaiushchikh varfarin. Kreativnaia kardiologiya. 2011; 1: 20–7 (in Russian).]
- Visser LE, Schaik RH, Vliet MM et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 *CYP2C9*2* or *CYP2C9*3* alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. Thromb Haemost 2004; 92: 61–6.
- Chern HD, Ueng TH, Fu YP, Cheng CW. *CYP2C9* polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese. 2006; 367: 108–13.
- Lal S, Sandanaraj E, Jada SR et al. Influence of APOE genotypes and *VKORC1* haplotypes on warfarin dose requirements in Asian patients. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 260–4.
- Ngow H, Wan Khairina W, Teh L et al. *CYP2C9* polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia. Singapore Med J 2009; 50: 490–3.
- Hamberg AK, Wadelius M, Lindh JD et al. A pharmacometric model describing the relationship between warfarin dose and INR response with respect to variations in *CYP2C9*, *VKORC1*, and age. Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 727–34.
- Loebstein R, Vecsler M, Kurnik D et al. Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P450 2C9. Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 365–72.
- Wadelius M, Chen LY, Lindh JD et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. Blood 2009; 113: 784–92.
- Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and *CYP2C9* and *VKORC1* genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 1135–41.
- Tang W, Shi QP, Ding F et al. Impact of *VKORC1* gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: A novel systematic review and meta-analysis of 53 studies. Int J Clin Pharmacol Ther 2017; 55 (4): 304–21. DOI: 10.5414/CP20283
- Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н. и др. Влияние полиморфизма генов *CYP2C9* и *VKORC1* на безопасность терапии варфарином. Клиническая практика. 2013; 4: 3–10. [Zotova I.V., Nikitin A.G., Fattakhova E.N. et al. Vliianie polimorfizma genov *CYP2C9* i *VKORC1* na bezopasnost' terapii varfarinom. Klinicheskaiia praktika. 2013; 4: 3–10 (in Russian).]
- Lam M, Cheung B. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese. Br J Clin Pharmacol 2012; 73 (3): 340–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04097.x
- Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Клиническая медицина. 2007; 1: 57–60. [Sychev D.A., Mikheeva Yu.A., Kropacheva E.S. et al. Vliianie polimorfizma gena *CYP2C9* na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina u bol'nykh s postoianno formoi fibrillatsii predserdii. Klinicheskaiia meditsina. 2007; 1: 57–60 (in Russian).]
- Owen RP, Gong L, Sagreya H et al. *VKORC1* Pharmacogenomics Summary. Pharmacogenetics Genomics 2010; 20 (10): 642–4. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833433b6
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF. Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose et al. N Engl J Med 2005; 352 (22): 2285–93. DOI: 10.1056/NEJMoa044503
- Загорская В.Л., Игнатьев И.В., Кропачева Е.С. и др. Полиморфный маркер *G3673A* гена *VKORC1* – новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008; 1: 29–33. [Zagorskaiia V.L., Ignat'ev I.V., Kropacheva E.S. et al. Polimorfnyi marker *G3673A* gena *VKORC1* – novyi geneticheskii faktor, assotsirovannyi s razvitiem gemorragicheskikh oslozhenii pri primeneni nepriamykh antikoagulantov. Klinicheskaiia farmakologiya i farmakoeconomika. 2008; 1: 29–33 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Николаева Татьяна Яковлевна – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: tyanic@mail.ru

Эверстова Татьяна Егоровна – аспирант каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: selectir_66@mail.ru

Чугунова Саргылана Афанасьевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: sargyoc@mail.ru

Чертовских Яна Валерьевна – глав. внештатный клинический фармаколог Минздрава Республики Саха (Якутия), зав. Центром персонализированной медицины ГАУ РС (Я) РКБ №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Попова Нюргуяна Владимировна – врач – клинический фармаколог Центра персонализированной медицины ГАУ РС (Я) РКБ №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Tatiana Ia. Nikolaeva – D. Sci. (Med.), Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: tyanic@mail.ru

Tatiana E. Everstova – Graduate Student, Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: selectir_66@mail.ru

Sargylana A. Chugunova – Cand. Sci. (Med.), Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: sargyoc@mail.ru

Iana V. Chertovskikh – head of department, Republican Clinical Hospital №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Niurguiana V. Popova – clinical pharmacologist, Republican Clinical Hospital №3. E-mail: personalmed@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020