

Баирова Т.А.¹, Новикова Е.А.¹, Белялов Ф.И.², Щедреева Е.А.⁴, Иевлева К.Д.¹,
Калюжная О.В.¹, Ершова О.А.¹, Пустозеров В.Г.^{2,3}, Ковалева О.А.³, Распутина И.В.⁴,
Носкова И.А.⁵, Батогова Т.В.⁴, Кузнецова О.В.⁴, Богослова О.Ю.⁴, Колесников С.И.^{1,6}

Распространённость полиморфизмов генов цитохромов P450 – метаболизаторов варфарина – в Восточной Сибири *

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ГБУЗ «Областной гериатрический центр»
(664025, г. Иркутск, ул. Ленина, 20а, Россия)

⁴ ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 10»
(664043, г. Иркутск, б. Рябикова, 31А, Россия)

⁵ ОГБУЗ «Иркутская городская поликлиника № 4»
(664058, г. Иркутск, Первомайский, 23А, Россия)

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
(119234, г. Москва, Ленинские Горы, 1, Россия)

Обоснование. Гены ферментов цитохрома P450 участвуют в метаболизме непрямых антикоагулянтов, определяя индивидуальную чувствительность к варфарину. Распространённость полиморфизмов указанных генов вариативна в разных расах и этнических группах.

Цель исследования: выявление распространённости носителей генотипов и аллелей полиморфизмов генов биотрансформации варфарина – ферментов цитохрома P450 (CYP2C9 (rs1799853, rs1057910), гена CYP4F2 (rs2108622)) среди европеоидов Восточной Сибири.

Методы. Участники исследования – 147 пациентов (европеоидов), принимающих варфарин для профилактики тромбозомболических осложнений: при фибрилляции предсердий – 77 (52,38 %) человек; после имплантации искусственного механического клапана – 15 (10,20 %); при ишемической болезни сердца – 10 (6,80%); после ТЭЛА – 5 (3,40 %) и др. Средний возраст обследованных – 64,74 ± 14,29 лет; 67 (45,58 %) мужчин, 80 (54,42 %) женщин. Генотипирование каждого образца проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РТ-ПЦР) с использованием наборов реагентов «ФармакоГенетикаВарфарин» (ДНК-технология, Россия). Амплификацию проводили на приборе «ДТ-прайм» (ДНК-технология, Россия).

Результаты. Среди европеоидов Восточной Сибири распространённость носителей двух функциональных аллелей (*1/*1) (экстенсивные/нормальные метаболизаторы) составляет 69,4 %, промежуточных метаболизаторов (*1/*2; *1/*3) – 29,8 %, медленных метаболизаторов (*3/*3) – 0,68 %. Отсутствуют гомозиготные носители двух нефункциональных аллелей *2 и *3 (*2/*2, *2/*3). Для гена CYP4F2 носительство одной кумаринорезистентной аллели выявлено у 57 (38,7 %) респондентов, двух кумаринорезистентных аллелей – у 10 (6,8 %) респондентов.

Заключение. Распространённость рискованных аллелей генов ферментов системы цитохромов P450, принимающих участие в биотрансформации варфарина, сопоставима с аналогичными показателями в других европеоидных популяциях мира.

Ключевые слова: варфарин, европеоиды, CYP2C9, CYP4F2, фармакогенетика, персонализированная медицина, Восточная Сибирь

Для цитирования: Баирова Т.А., Новикова Е.А., Белялов Ф.И., Щедреева Е.А., Иевлева К.Д., Калюжная О.В., Ершова О.А., Пустозеров В.Г., Ковалева О.А., Распутина И.В., Носкова И.А., Батогова Т.В., Кузнецова О.В., Богослова О.Ю., Колесников С.И. Распространённость полиморфизмов генов цитохромов P450-метаболизаторов варфарина в Восточной Сибири. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 39-48, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.6.

Frequencies of Polymorphisms in the Cytochrome's P450 Genes of Warfarin Transformation in a European Population of Eastern Siberia

Bairova T.A.¹, Novikova E.A.¹, Belyalov F.I.², Shchedreeva E.A.⁴, Ievleva K.D.¹,
Kalyuzhnaya O.V.¹, Ershova O.A.¹, Pustozеров V.G.^{2,3}, Kovaleva O.A.³, Rasputina I.V.⁴,
Noskova I.A.⁵, Batogova T.V.⁴, Kuznetsova O.V.⁴, Bogoslova O.Yu.⁴, Kolesnikov S.I.^{1,6}

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

* Статья опубликована на основании доклада на III Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, октябрь, 2018).

³ Regional Geriatric Centre
(ul. Lenina 20A, Irkutsk 664025, Russian Federation)

⁴ City Clinical Hospital N 10
(b. Ryabikova 31A, Irkutsk 664043, Russian Federation)

⁵ Irkutsk City Polyclinic N 4
(Pervomayskiy 23A, Irkutsk 664058, Russian Federation)

⁶ Lomonosov Moscow State University
(Leninskie Gory 1, Moscow 119234, Russian Federation)

Background. Genotypes of the cytochrome p450 isoform (CYP2C9 and CYP4F2) determine warfarin dose requirements. Frequencies of risk alleles and genotypes of CYP2C9 and CYP4F2 gene vary in different races and ethnic groups.

Aim. This study analyzed the frequencies of *2, *3 alleles of CYP2C9 gene and the 1347 C>T allele of CYP4F2 gene in the Caucasians of Eastern Siberia, and compare with other populations.

Materials and methods. Participants were 147 patients (Caucasians): 67 (45.58 %) man and 80 (54.42 %) women, taking warfarin for the prevention of thrombosis with a mean age of 64.74 ± 14.29 years. There were patients with atrial fibrillation – 77 (52.38 %) persons, coronary artery disease – 10 (6.80 %), pulmonary embolism – 5 (3.40 %), 15 (10.20 %) patients after implantation of a mechanical heart valve, etc. The subjects were genotyped for CYP2C9 (*1,*2,*3), and CYP4F2 (1347 C>T) by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) using "Pharmacogenetics Warfarin" reagent kits (DNA technology, Russia).

Results. 69.4 % of Caucasians of Eastern Siberia (Russians), have two functional alleles (*1/*1) of CYP2C9 (they're extensive/normal metabolizers), the number of intermediate metabolizers (*1/*2, *1/*3) was 29.8 % and 0.68 % of slow metabolizers (*3/*3). Homozygous carriers of two non-functional alleles *2 and *3 (*2/*2, *2/*3) were absent. Carriers of one coumarin-resistant T-allele of CYP4F2 were 57 (38.7 %) respondents, two coumarin-resistant alleles – 10 (6.8 %) respondents.

Conclusions. Frequencies of polymorphisms in the Cytochrome's p450 genes of warfarin transformation in a European population of Eastern Siberia have no differences with other European populations of the world.

Key words: warfarin, biotransformation, European, CYP2C9, CYP4F2, pharmacogenetics, personalized medicine, Russians, Caucasians

For citation: Bairova T.A., Novikova E.A., Belyalov F.I., Shchedreeva E.A., Ievleva K.D., Kalyuzhnaya O.V., Ershova O.A., Pustozerov V.G., Kovaleva O.A., Rasputina I.V., Noskova I.A., Batogova T.V., Kuznetsova O.V., Bogoslova O.Yu., Kolesnikov S.I. Frequencies of polymorphisms in the cytochrome's P450 genes of warfarin transformation in a European population of Eastern Siberia. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 39-48, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.6.

ВВЕДЕНИЕ

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) в настоящее время широко используются в случаях имплантации искусственного клапана сердца, митрального стеноза, гипертрофической кардиомиопатии, терминальной почечной недостаточности, болезни печени стадии С (по Чайлду – Пью), при ожирении с индексом массы тела ≥ 40 кг/м², беременности (II–III триместр) и лактации, наследственных тромбофилиях, необходимости лабораторного контроля антикоагуляции, а также ограниченных финансовых возможностях [3]. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (The US Food and Drug Administration, USFDA, FDA), ежегодно около двух миллионов пациентов в США начинают терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарином) [36]. Назначение варфарина увеличилось с 1999 по 2005 гг. в 1,5 раза [32], что увеличило риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [49]. Наиболее серьезной нежелательной реакцией на фоне приема непрямого антикоагулянта является кровотечение, частота которого составляет от 9 до 26,5 %, из них больших кровотечений – от 0,3 до 4,2 % в год [17, 25].

Одним из представителей непрямого антикоагулянта является варфарин, представляющий собой смесь в равных количествах правовращающих (R-) и левовращающих (S-) изомеров варфарина. Левовращающий изомер варфарина обладает большей в 2–5 раз антикоагулянтной активностью, чем правовращающий.

Основным катализатором метаболизма для S-изомера варфарина является фермент системы цитохромов P450 – CYP2C9 [35]. Другим ферментом системы цитохромов P450, связанным с чувствительностью индивидов к варфарину, является CYP4F2, который участвует в инактивации витамина К путем гидроксирования его боковой цепи [44].

Экспрессия изоферментов CYP2C9 и оксидазы CYP4F2 детерминируется соответствующими генами CYP2C9, CYP4F2, полиморфные варианты которых влияют на метаболизм варфарина.

Специалистами Международного консорциума по внедрению клинической фармакогенетики разработано руководство, одобренное FDA, по расчёту терапевтической дозы варфарина в зависимости от аллельных вариантов генотипов, в том числе CYP2C9 («Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing») [34]. Сотрудниками Медицинского центра Вашингтонского университета (Washington University Medical Center) предложен калькулятор поддерживающей дозы и дозы насыщения варфарина WarfarinDosing [58], включающий не только вышеуказанные генотипы генов биотрансформации варфарина, но и ряд клинико-анамнестических показателей: пол, возраст пациента, курение, заболевания печени, приём некоторых лекарственных препаратов. Согласно руководству Консорциума и калькулятору WarfarinDosing при подборе терапевтической дозы варфарина значимыми являются аллельные варианты ряда генов, в том числе CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910) гена CYP2C9, а также полиморфизм 1347 C>T (rs2108622) гена CYP4F2.

Полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9*

Описано несколько вариантов гена *CYP2C9*, но распространёнными и наиболее изученными из них являются полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. Полиморфизм *CYP2C9*2* гена *CYP2C9* образуется в результате замещения *Arg* на *Cys* в 144 положении [10]. *CYP2C9*3* аллель является результатом замены *Leu* на *Leu* в 359 положении [11]. Согласно «Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *CYP2C9* and *VKORC1* Genotypes and Warfarin Dosing», генотипы в зависимости от наличия или отсутствия рисковей аллели гена *CYP2C9* можно разделить на экстенсивные (нормальные), промежуточные и медленные метаболизаторы варфарина [16].

Экстенсивные или нормальные метаболизаторы варфарина (*extensive metabolizer*) – это гомозиготные носители «дикий» *1-аллели гена фермента *CYP2C9* (генотип *1/*1), активность фермента нормальная, клиренс варфарина соответствует среднестатистическим значениям. Промежуточные метаболизаторы варфарина (*intermediate metabolizer*) – это гетерозиготные носители одной нормально функционирующей аллели *1 и второй аллели *2 (*T*) или *3 (*C*) со сниженной активностью (генотипы *1/*2 (*CT*), *1/*3 (*AC*)). У медленных метаболизаторов варфарина (*poor metabolizer*) – гомозиготных или гетерозиготных носителей рисковей «медленных» аллелей *2, *3 со сниженной активностью (генотипы *2/*2, *2/*3, *3/*3) – ферментативная активность *CYP2C9* снижена значительно, в связи с чем достижение терапевтического эффекта и таргетного международного нормализованного отношения (МНО) происходит быстрее, повышается риск геморрагических осложнений [31, 39, 51].

Таким образом, носители одной или двух нефункциональных аллелей *2, *3 гена *CYP2C9* (полиморфизмы *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) имеют сниженную активность соответствующих ферментов и высокий риск геморрагических осложнений.

Полиморфизм *1347 C>T* гена *CYP4F2*

Ген *CYP4F2* расположен на 19p13.12 хромосоме [46]. С вариабельностью дозы варфарина связан вариант гена *CYP4F2* – *1347 C>T* (*rs2108622*). Носительство нефункциональной *T*-аллели определяет снижение активности фермента *CYP4F2*, детерминируя кумаринорезистентность [44]. Гомозиготные или гетерозиготные носители *T*-аллели, имеющие более высокий клиренс лекарственного вещества, по сравнению с носителями функциональной *C*-аллели, нуждаются в более высоких дозах варфарина [5, 7, 19].

Пациенты, являющиеся носителями нефункциональных вариантов генов биотрансформации варфарина, нуждаются в индивидуальном подборе дозы варфарина с учётом результатов генотипирования, в том числе *CYP2C9* и *CYP4F2* [26]. Мнения о целесообразности генотипирования противоречивы [12, 18, 37, 42, 48, 57].

Распространённость основных полиморфных вариантов генов биотрансформации варфарина варьирует в разных расах и этнических группах [2, 4, 50].

Территория Восточной Сибири – это регион длительного компактного проживания многочисленных национальностей, основными из которых являются европеоиды (русские) и монголоиды (буряты), что могло предопределить изменение генофонда населяющих данную территорию популяций [1, 14]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространённость полиморфных вариантов генов ферментов P450, участвующих в метаболизме варфарина: *1347 C>T* (*rs2108622*) гена *CYP4F2*, *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9*, – у европеоидов, проживающих на территории Восточной Сибири, и сравнить полученные частоты с мировыми данными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

Обследовано 147 пациентов – представителей русской национальности, проживающих на территории Иркутской области и получающих варфарин для профилактики тромбоэмболических осложнений: при фибрилляции предсердий – 77 (52,38 %) человек, тромбозе – 3 (2,04 %), после имплантации искусственного механического клапана – 15 (10,20 %), при ишемической болезни сердца – 10 (6,80 %), ТЭЛА – 5 (3,40 %), при аритмии и инфаркте миокарда – по 4 (2,72 %) человека, после аортокоронарного шунтирования – 1 (0,68 %), после имплантации кардиостимулятора – 1 (0,68 %) и др. Средний возраст – 64,74 ± 14,29 года; 67 (45,58 %) мужчин, 80 (54,42 %) женщин.

Этническая принадлежность определялась с помощью оценки генеалогии участника исследования в трёх поколениях.

Участники подписывали информированные согласия на участие в исследовании и проведение генетического исследования. Работа одобрена этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Генотипирование

Материалом для исследования полиморфизмов генов служила ДНК, выделенная из образцов венозной крови. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6%-й раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). ДНК выделяли сорбентным методом, используя наборы «ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия).

Типирование полиморфизмов генов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и *CYP4F2* (*1347 C>T*) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для амплификации использовали наборы реагентов «ФармакоГенетика Варфарин» (ООО НПО ДНК-Технология, Россия). Учёт результатов амплификации полиморфных участков проводили на приборе с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени «ДТ-прайм» («ДНК-технология», Россия).

Статистический анализ

Для обработки полученных результатов применялись методы математической статистики,

реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 8.0. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям использовали равновесие Харди – Вайнберга (онлайн-калькулятор OEGE Hardy-Weinberg Equilibrium). Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали Z-критерий и критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP4F2 в исследуемых группах соответствовало закону распределения Харди – Вайнберга: $\chi^2 < 3,84$; $p < 0,05$ (табл. 1).

Среди европеоидов Восточной Сибири распространённость носителей двух функциональных аллелей (*1*1) (экстенсивные/нормальные метаболизаторы) составляет 69,4 %. Количество промежуточных метаболизаторов (*1*2; *1*3) – 29,8 %. Данные

сопоставимы с выборкой европеоидов Швеции [60]. Выявлен 1 (0,68 %) пациент, являющийся носителем *3/*3 (медленный метаболизатор). Медленных метаболизаторов – носителей генотипов *2/*2, *2/*3 в изучаемой выборке не выявлено.

Распространённость носителей двух функциональных C-аллелей полиморфизма 1347 C>T CYP4F2 (нормальные метаболизаторы) составляет 54,4 %. Частота рисковей кумаринорезистентной аллели T – 26,1 %. Носители рисковей T-аллели гена CYP4F2 нуждаются в повышении дозы варфарина во избежание тромботических состояний. Однако, согласно E. Danese et al. (2012), ген CYP4F2 вносит меньший вклад в вариативность дозы варфарина, чем полиморфизмы генов CYP2C9 [19].

Сопоставление результатов собственных исследований распространённости полиморфных локусов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9, 1347 C>T гена CYP4F2 с аналогичными с данными в других популяциях европеоидов представлено в таблице 2.

Таблица 1
Распространённость метаболизаторов генов системы цитохромов P450 (CYP2C9, CYP4F2) в популяции европеоидов Иркутской области

Frequencies of genotypes CYP2C9, CYP4F2 in Caucasians population of the Irkutsk region

Table 1

Генотип	Тип метаболизатора	Частота генотипа (собственные данные)		Частота генотипа среди европеоидов (Европа)		p
		абс. значения (n = 147)	%	абс. значения	%	
CYP2C9*2, *3 (rs1799853, rs1057910), n = 430 [60]						
*1/*1	экстенсивный (нормальный)	102	69,4	287	66,7	0,625
*1/*2	промежуточный	18	12,2	80	18,6	0,100
*1/*3		26	17,6	50	11,6	0,083
*2/*2	медленный	0	0	2	0,5	0,988
*2/*3		0	0	8	1,9	0,209
*3/*3		1	0,68	3	0,7	0,580
CYP4F2 1347 C>T (rs2108622), n = 503 [24]						
CC	экстенсивный (нормальный)	80	54,4	261	51,9	0,215
CT	кумаринорезистентный	57	38,7	192	38,2	0,252
TT		10	6,8	50	9,9	0,134

Примечание. * – статистически значимые различия по критерию χ^2 .

Таблица 2
Распространённость рисковей аллелей полиморфизмов генов CYP2C9, CYP4F2 у представителей европеоидной расы разных мировых популяций

Frequencies of risk alleles CYP2C9, CYP4F2 in Caucasians of different world populations

Table 2

Страна (популяция)	Кол-во респондентов	Частота рисковей аллели, %	Статистическая значимость, p	Источник данных
CYP2C9*2 (rs1799853)				
Россия, Иркутск (русские)	147	6,1 (0,061)		собственные данные
Европеоиды (усреднённые данные)	503	12,4 (0,124)	0,0320*	[22]
Россия, Воронеж (русские)	290	10,5 (0,105)	0,1300	[29]
Россия, Ставрополь (русские)	25	12,0 (0,120)	0,2853	[2]
Россия, Ставрополь (армяне)	25	14,0 (0,140)	0,1609	
Россия, Ставрополь (карачаевцы)	25	4 (0,040)	0,6783	
Россия, Москва (русские)	400	9,7 (0,097)	0,1867	[4]

Таблица 2 (продолжение)

Страна (популяция)	Кол-во респондентов	Частота рисковей аллели, %	Статистическая значимость, <i>p</i>	Источник данных
США	140	13,2 (0,132)	0,0418 [*]	[20]
	45	11,1 (0,111)	0,2598	[33]
	457	10,0 (0,100)	0,1522	[41]
	59	10,2 (0,102)	0,3069	[45]
	100	8,0 (0,080)	0,5628	[54]
Великобритания	100	11,0 (0,110)	0,1668	[9]
	94	19,1 (0,191)	0,0020 [*]	[27]
	100	12,5 (0,125)	0,0809	[53]
	561	10,6 (0,106)	0,1007	[55]
Англия и Шотландия	91	8,8 (0,088)	0,2940	[22]
Дания	60	14,2 (0,142)	0,0587	[56]
Германия	127	13,4 (0,134)	0,0407 [*]	[15]
	367	10,6 (0,106)	0,1133	[8]
Венгрия	143	16,4 (0,164)	0,0057 [*]	[47]
Швеция	430	10,7 (0,107)	0,1016	[60]
Финляндия	99	8,1 (0,081)	0,4225	[22]
Турция	499	10,6 (0,106)	0,1037	[13]
Италия	180	18,3 (0,183)	0,0011 [*]	[43]
	157	11,2 (0,112)	0,1166	[52]
Италия (тосканцы)	107	15,4 (0,154)	0,0036 [*]	[22]
Испания	102	15,6 (0,156)	0,0146 [*]	[21]
	157	14,3 (0,143)	0,0196 [*]	[30]
Испания (иберы)	107	14 (0,140)	0,0103 [*]	[22]
CYP2C9*3 (rs1057910)				
Россия, Иркутск (русские)	147	9,5 (0,095)		собственные данные
Европа (усреднённые данные)	503	7,3 (0,073)	0,3818	[23]
Россия, Ставрополь (русские)	25	6 (0,060)	0,5724	[2]
Россия, Ставрополь (армяне)	25	14 (0,140)	0,4920	
Россия, Ставрополь (карачаевцы)	25	10 (0,100)	0,9375	[4]
Россия, Москва (русские)	400	5,2 (0,052)	0,0682	
Финляндия (финны)	99	5,6 (0,056)	0,0916	[23]
Англия и Шотландия	91	7,1 (0,071)	0,3357	
Великобритания	100	8,5 (0,085)	0,7887	[53]
	561	5,3 (0,053)	0,0600	[55]
США	140	4,3 (0,043)	0,0847	[20]
	325	7,1 (0,071)	0,3697	[28]
	461	10,0 (0,100)	0,8596	[40]
	59	15,3 (0,153)	0,2334	[45]
	100	6,0 (0,060)	0,3229	[54]
	295	5,6 (0,056)	0,1281	[59]
Германия	367	7,8 (0,078)	0,5278	[8]
Дания	60	9,2 (0,092)	0,9466	[56]
Венгрия	143	9,4 (0,094)	0,9768	[47]
Швеция	430	7,4 (0,074)	0,4164	[60]
Турция	499	10,0 (0,100)	0,8584	[13]
Испания	102	9,8 (0,098)	0,9371	[21]
	157	16,2 (0,162)	0,0832	[30]

Таблица 2 (окончание)

Страна (популяция)	Кол-во респондентов	Частота рисковой аллели, %	Статистическая значимость, <i>p</i>	Источник данных
Испания (иберы)	107	8,4 (0,084)	0,6765	[23]
Италия	180	8,9 (0,089)	0,8518	[43]
	157	9,2 (0,092)	0,9285	[52]
Италия (тосканцы)	107	8,4 (0,084)	0,6765	[23]
<i>CYP4F2 1347 C>T (rs2108622)</i>				
Россия, Иркутск (русские)	147	26,1 (0,261)		собственные данные
Европа (усреднённые данные)	503	29,0 (0,290)	0,4928	[24]
Финляндия	99	21,7 (0,217)	0,2630	
Англия и Шотландия	91	28,6 (0,286)	0,5530	
Испания (иберы)	107	35,5 (0,355)	0,0339*	
Италия (тосканцы)	107	33,6 (0,336)	0,0866	

Примечание. * – статистически значимые различия по Z-критерию.

Для гена *CYP2C9* частота рисковой *T*-аллели (*2) полиморфизма *CYP2C9*2 (rs1799853)* составила 6,12 %, что статистически значимо ниже, чем в выборках европеоидов США, Британии, Германии, Венгрии, Испании, Италии и объединённой европеоидной выборке базы данных Ensembl. Вместе с тем при анализе других когорт европеоидов в США, Британии, Германии, Италии, Дании, Швеции, Финляндии, Турции, а также других территорий России не выявлено статически значимых различий с собственными данными частоты *CYP2C9*2*. Частота рисковой *C*-аллели (*3) – 9,52 %, что соотносится с аналогичными данными в других европеоидных популяциях.

Сопоставление частоты встречаемости нефункционального *T*-аллеля полиморфного локуса *1347 C>T CYP4F2* в изучаемой популяции с другими европеоидными популяциями мира показало наличие статически значимых различий с популяцией иберов Испании.

Нежелательные явления

Нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования, а также любые медицинские события (осложнения в ходе забора биоматериала) отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучаемых полиморфных локусов *CYP2C9*2* и *CYP4F2* показаны статически значимые различия частот генотипов и аллелей в выборке европеоидов Восточной Сибири. Распространённость рисковой аллели *2 полиморфного локуса *rs1799853* гена *CYP2C9* широко варьирует в европеоидных популяциях: от 4 % у карачаевцев до 19,1 % у британцев. Сопоставление результатов собственных исследований с аналогичными данными других исследователей показали наличие статически значимых различий с европеоидами США, Британии, Германии, Венгрии, Испании, Италии за счёт большей встречаемости аллели *2 в данных выборках. Вместе с тем результаты ряда других исследователей среди европеоидов в этих же странах не выявили различий частот аллели

*2, что указывает на широкую вариативность распространённости данного аллеля в европеоидных популяциях мира. Частотное распределение рисковых аллелей полиморфизмов *CYP2C9*3* не отличалось от аналогичных данных в других европеоидных популяциях. Указанную вариативность распространения рисковых (нефункциональных) аллелей *2 и *3 в популяциях европеоидов необходимо учитывать при назначении и мониторинге дозы варфарина. Так, по данным мета-анализа, проведённого сотрудниками Кембриджского университета, среднее различие в ежедневной дозе варфарина у носителей нефункциональных аллелей *CYP2C9* варьирует: для *2 снижение 0,85 мг (0,60–1,11 мг), что на 17 % меньше, чем для носителей функциональной аллели *1; для *3 – 1,92 мг (1,37–2,47 мг), что на 37 % меньше, в сравнении с носителями функциональной аллели *1 [51].

При сравнении частоты встречаемости полиморфного локуса *CYP4F2* в изучаемой популяции с другими европеоидными популяциями мира показано наличие статически значимых различий с популяцией иберов – древнего населения Южной и Восточной Испании. Происхождение иберов доподлинно неизвестно, есть несколько версий, указывающих на их возможную миграцию со средиземноморского побережья или из Северной Африки [6]. Известно, что в составе европеоидов выделяется две ветви – северная и южная. Различия между ними касаются в основном пигментации кожи, глаз, волос и определяются эволюционным преобразованием фенотипа с формированием специфического популяционного генофонда, детерминирующего, в том числе, вариативность реакций на лекарственные препараты. По результатам представленного исследования 26,1 % населения Иркутской области являются носителями кумаринорезистентного *T*-аллеля, что сопоставимо с распространённостью данного аллеля в других европеоидных популяциях и нуждается во внимании при назначении варфарина. Так, по результатам мета-анализа сотрудников Пекинского университета, носителям одной или двух нефункциональных ал-

лелей (СТ, ТТ-генотипов) требуются большие дозы варфарина – на 10,0 % и 21,0 % соответственно [38].

Ограничение исследования

В исследование включены респонденты-европеоиды, проживающие на территории Иркутской области и принимающие варфарин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди европеоидов Восточной Сибири распространённость носителей двух функциональных аллелей (*1*1) (экстенсивные/нормальные метаболизаторы) составляет 69,4 %, количество промежуточных метаболизаторов (*1*2; *1*3) – 17,8 %, медленных (*3/*3) – 0,68 %. Отсутствуют гомозиготные носители двух нефункциональных аллелей *2/*2, *2/*3.

Распространённость рискованных аллелей генов ферментов системы цитохромов P450, принимающих участие в биотрансформации варфарина, сопоставима с аналогичными показателями в других европеоидных популяциях мира.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Первушина О.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири // Acta biomedica scientifica. – 2013. – № 4 (92). – С. 87–92.

Bairova TA, Dolgikh VV, Kolesnikova LI, Pervushina OA. (2013). Nutritional genetics and cardiovascular disease risk factors: associative researches in the Eastern Siberia populations [Nutritsiogenetika i faktory riska serdechno-sosudistoy patologii: assotsiativnye issledovaniya v populyatsiyakh Vostochnoy Sibiri]. *Acta biomedica scientifica*, 4 (92), 87-92.

2. Батурин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 45–48.

Baturin VA, Tsarukyan AA, Kolodiychuk EV. (2014). Study of CYP2C9 gene polymorphism in ethnic groups of the Stavropol Territory population [Issledovanie polimorfizma gena CYP2C9 v etnicheskikh gruppakh naseleniya Stavropol'skogo kraya]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*, 9 (1), 45-48.

3. Белялов Ф.И. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным заболеваниям; 9-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 350 с.

Belyalov FI. (2018). Clinical recommendations on cardiology and comorbid diseases [*Klinicheskie rekomendatsii po kardiologii i komorbidnym zabolevaniyam*]. Moskva, 350 p.

4. Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н., Бровкин А.Н., Ходырев Д.С., Лаврикова Е.Ю., Исаева М.Ю., Косухина А.С., Носиков В.В., Затеищиков Д.А. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на безопасность терапии Варфарином // Клиническая практика. – 2013. – № 4. – С. 3–10.

Zotova IV, Nikitin AG, Fattakhova EN, Brovkin AN, Khodyrev DS, Lavrikova EY, Isaeva MYu, Kosukhina AS, Nosikov VV, Zateyshchikov DA. (2013). Influence of CYP2C9 and VKORC1 genes polymorphism on the safety of warfarin therapy [Vliyanie polimorfizma genov CYP2C9 i VKORC1 na bezopasnost' terapii Varfarinom]. *Klinicheskaya praktika*, (4), 3-10.

5. Мусин А.Г., Хазиева А.В., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Гарипов М.Р. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 211–216.

Musin AG, Khazieva AV, Nigmatullina AE, Konstantinova EE, Garipov MR. (2014). Xenobiotics detoxication system gene polymorphism, its role in biotransformation of medicines [Polimorfizm genov sistemy detoksikatsii ksenobiotikov, ego rol' v biotransformatsii lekarstvennykh preparatov]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, 9 (4), 211-216.

6. Орлов А.А. Глубинные исторические корни проблемы национализма и сепаратизма в современной Испании // Вестник МГИМО Университета. – 2013. – № 4 (31). – С. 177–186.

Orlov AA. (2013). Features of pre-roman history of Spain and modern time: where are sources of separatism? [Glubinnye istoricheskie korni problemy natsionalizma i separatizma v sovremennoy Ispanii]. *Vestnik MGIMO Universiteta*, (4), 177-186.

7. Сычёв Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 248 с.

Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatyev IV, Kukes VG. (2007). Clinical pharmacogenetics [*Klinicheskaya farmakogenetika*]. Moskva, 248 p.

8. Ackermann E, Cascorbi I, Sachse C, Brockmüller J, Mrozikiewicz PM, Roots I. (1997). Frequencies and the allelic linkage of CYP2C9 mutations in a German population, and the detection of a C/T mutation in intron 2 [abstract]. *Eur J Clin Pharmacol*, (52), A71.

9. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. (1999). Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 353 (9154), 717-719. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04474-2

10. ALFRED (the Allele Frequency Database): rs1799853. Available at: <https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?UNID=SI000386R>.

11. ALFRED (the Allele Frequency Database): rs1057910. Available at: https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?condition=sites.site_uid=%-27SI000387S.

12. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, Robinson M, Barton S, Brunisholz K, Mower CP, Huntinghouse JA, Rollo JS, Siler D, Bair TL, Knight S, Muhlestein JB, Carlquist JF. (2012). A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*, 125 (16), 1997-2005. DOI: 10.1161/circulationaha.111.070920

13. Aynacioglu AS, Brockmüller J, Bauer S, Sachse C, Güzelbey P, Ongen Z, Nacak M, Roots I. (1999). Frequency

of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol*, 48 (3), 409-415.

14. Bairova TA, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI, Peruvshina OA, Darenskaya MA, Grebenkina LA. (2015). Lipid peroxidation and mitochondrial superoxide dismutase-2 gene in adolescents with essential hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 158 (2), 181-184. DOI: 10.1007/s10517-014-2717-4

15. Brockmüller J, Rost KL, Gross D, Schenkel A, Roots I. (1995). Phenotyping of CYP2C19 with enantio-specific HPLC-quantification of (R)- and (S)-mephenytoin and comparison with the intron 4/exon 5 G→A-splice site mutation. *Pharmacogenetics*, 5 (2), 80-88.

16. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MTM, Klein TE, Callaghan JT. (2014). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 96 (5), 542-548. DOI: 10.1038/clpt.2014.159

17. Copland M, Walker ID, Tait RC. (2001). Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 161 (17), 2125-2128.

18. Dahal K, Sharma SP, Fung E, Lee J, Moore JH, Unterborn JN, Williams SM. (2015). Meta-analysis of randomized controlled trials of genotype-guided vs standard dosing of warfarin. *Chest*, 148 (3), 701-710. DOI: 10.1378/chest.14-2947

19. Danese E, Montagnana M, Johnson JA, Rettie AE, Zambon CF, Lubitz SA, Suarez-Kurtz G, Cavallari LH, Zhao L, Huang M, Nakamura Y, Mushiroda T, Kringen MK, Borgiani P, Ciccacci C, Au NT, Langae T, Siguret V, Loriot MA, Sagreiya H, Altman RB, Shahin MH, Scott SA, Khalifa SI, Chowbay B, Suriapranata IM, Teichert M, Stricker BH, Taljaard M, Botton MR, Zhang JE, Pirmohamed M, Zhang X, Carlquist JF, Horne BD, Lee MT, Pengo V, Guidi GC, Minuz P, Fava C. (2012). Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 92 (6), 746-756. DOI: 10.1038/clpt.2012.184

20. Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller MB, Kim RB, Wood AJJ, Stein CM, Wilkinson GR, Schwarz UI. (2001). Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol*, 60 (2), 382-387.

21. Dorado P, Berecz R, Norberto MJ, Yasar U, Dahl ML, Llerena A. (2003). CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 59 (3), 221-225.

22. Ensembl (the genome browser): rs1799853. Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94941790-94942790;v=rs1799853;vdb=variation;vf=1242072

23. Ensembl (the genome browser): rs1057910. Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94980796-94981796;v=rs1057910;vdb=variation;vf=768358

24. Ensembl (the genome browser): rs2108622. Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:15879121-15880121;v=rs2108622;vdb=variation;vf=1523616

25. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. (1993). Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*, 118 (7), 511-520.

26. Finkelstein BS, Gage BF, Johnson JA, Brensiner CM, Kimmel SE. (2011). Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. *J Am Coll Cardiol*, 57 (5), 612-618. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.643

27. Furuya H, Fernandez-Salguero P, Gregory W, Taber H, Steward A, Gonzalez FJ, Idle JR. (1995). Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effects on warfarin maintenance dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics*, 5 (6), 389-392.

28. Gaedigk A, Casley WL, Tyndale RF, Sellers EM, Jurima-Romet M, Leeder JS. (2001). Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can. J Physiol Pharmacol*, 79 (10), 841-847.

29. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I. (2003). Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*, 59 (4), 303-312. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2

30. García-Martín E, Martínez C, Ladero JM, Gamiño FJ, Agúndez JA. (2001). High frequency of mutations related to impaired CYP2C9 metabolism in a Caucasian population. *Eur J Clin Pharmacol*, 57 (1), 47-49.

31. Hummers-Pradier E, Hess S, Adham IM, Papke T, Pieske B, Kochen MM. (2003). Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol*, 59 (3), 213-219. DOI: 10.1007/s00228-003-0580-8

32. IMS Health National Prescription Audit PLUS TM Data. (2005). Extracted September 2005.

33. Inoue K, Yamazaki H, Imiya K, Akasaka S, Guengerich FP, Shimada T. (1997). Relationship between CYP2C9 and 2C19 genotypes and tolbutamide methyl hydroxylation and S-mephenytoin 4-hydroxylation activities in livers of Japanese and Caucasian populations. *Pharmacogenetics*, 7 (2), 103-113.

34. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB. (2011). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 90 (4), 625-629. DOI: 10.1038/clpt.2011.185

35. Kaminsky LS, Zhang ZY. (1997). Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*, 73 (1), 67-74.

36. Kim MJ, Huang SM, Meyer UA, Rahman A, Lesko LJ. (2009). A regulatory science perspective on warfarin therapy: a pharmacogenetic opportunity. *J Clin Pharmacol*, 49 (2), 138-146. DOI: 10.1177/0091270008328098

37. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ, Stevens SM, Yale S, Mohler ER 3rd, Fang MC, Shah V, Horenstein RM, Limdi NA, Muldowney JA 3rd, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH; COAG

- Investigators. (2013). A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*, 369 (24), 2283-2293. DOI: 10.1056/NEJMoa1310669
38. Liang R, Wang C, Zhao H, Huang J, Hu D, Sun Y. (2012). Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement—a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 130 (1), 38-44. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.043
39. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. (2009). Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 65 (4), 365-375. DOI: 10.1007/s00228-008-0584-5
40. London SJ, Daly AK, Leathart JB, Navidi WC, Idle JR. (1996). Lung cancer risk in relation to the CYP2C9*1/CYP2C9*2 genetic polymorphism among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County, California. *Pharmacogenetics*, 6 (6), 527-533.
41. London SJ, Sullivan-Klose T, Daly AK, Idle JR (1997). Lung cancer risk in relation to the CYP2C9 genetic polymorphism among Caucasians in Los Angeles County. *Pharmacogenetics*, 7 (5), 401-404.
42. Makar-Aušperger K, Krželj K, Lovrić Benčić M, Radačić Aumiler M, Erdeljić Turk V, Božina N. (2018). Warfarin dosing according to the genotype-guided algorithm is most beneficial in patients with atrial fibrillation: a randomized parallel group trial. *Ther Drug Monit*, 40 (3), 362-368. DOI: 10.1097/ftd.0000000000000501
43. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E, Di Minno G. (2000). Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost*, 84 (5), 775-778.
44. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, Hsia CK, Rettie AE. (2009). CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Mol Pharmacol*, 75 (6), 1337-1346. DOI: 10.1124/mol.109.054833
45. Nafziger AN, Kim JS, Gaedigk A, Leeder JS, Kerns GL, Bertino JS Jr. (2000). CYP2C9 mutant allele frequencies in a rural US Caucasian population [abstract]. *Clin Pharmacol Ther*, 67 (2), 120.
46. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): CYP4F2. Available at: <http://www.omim.org/entry/604426>.
47. Ozawa S, Shoket B, McDaniel LP, Tang YM, Ambrosone CB, Kostic S, Vincze I, Kadlubar FF. (1999). Analyses of bronchial bulky DNA adduct levels and CYP2C9, GSTP1 and NQO1 genotypes in a Hungarian study populations with pulmonary diseases. *Carcinogenesis*, 20 (6), 991-995.
48. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christerson C, Wahlström B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M; EU-PACT Group. (2013). A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*, 369 (24), 2294-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa13111386
49. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 329 (7456), 15-19.
50. Rychkova L, Bairova T, Novikova E, Sargaeva D, Ievleva K, Kalyuzhnaya O, Ershova O. (2018) Prediction of bleeding complications during warfarin intake [abstract]. *Eur J Prevent Cardiol*, 25 (2), S100. DOI: 10.1177/2047487318786182
51. Sanderson S, Emery J, Higgins J. (2005). CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med*, 7 (2), 97-104. DOI: 10.109701.gim.0000153664.65759.cf
52. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. (2001). Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol*, 52 (4), 447-450.
53. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. (1996). Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics*, 6 (5), 429-439.
54. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang Z-Y, Kaminsky LS, Shenfield GM, Miners JO, Birkett DJ, Goldstein JA. (1996). The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*, (6), 341-349.
55. Taube J, Halsall D, Baglin T. (2000). Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*, 96 (5), 1816-1819.
56. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. (2001). The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics*, 11 (4), 287-291.
57. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, Konstantinides S, Le Cessie S, Maltezos E, van der Meer FJ, Redekop WK, Remkes M, Rosendaal FR, van Schie RM, Tavridou A, Tziakas D, Wadelius M, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH; EU-PACT Group. (2013). A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med*, 369 (24), 2304-2312. DOI: 10.1056/NEJMoa13111388
58. Warfarin Dosing. Available at: <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>.
59. Xie HG, Prasad H, Landau R, Kim RB, Cai WM, Treatleiri I, Smiley RM, Wilkinson GR, Stein CM, Wood AJ. (2002). Frequency of the defective CYP2C9 variant alleles indifferent ethnic groups [abstract]. *Clin Pharmacol Ther*, 71 (2), 102.
60. Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. (1999). Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun*, 254 (3), 628-631. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9992

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-73-67; e-mail: tbairova38@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Bairova Tatyana Ananyevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-73-67; e-mail: tbairova38@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Новикова Евгения Анатольевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: europe411@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Novikova Evgeniya Anatolyevna – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: europe411@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Белялов Фарид Исмагильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры геронтологии и гериатрии, руководитель Кардиоаритмологического центра, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-53-26) <https://orcid.org/0000-0001-9131-6534>

Belyalov Farid Ismagilyevich – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Gerontology and Geriatrics, Head of the Center of Cardioarrhythmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-53-26) <https://orcid.org/0000-0001-9131-6534>

Щедреева Елена Анатольевна – врач, ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 10» (664043, г. Иркутск, б. Рябикова, 31А; тел. (3952) 30-33-41)

Shchedreeva Elena Anatolyevna – Physician, City Clinical Hospital N 10 (664043, Irkutsk, b. Ryabikova, 31A; tel. (3952) 30-33-41)

Иевлева Ксения Дмитриевна – аспирант, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: asiy91@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Ievleva Kseniia Dmitrievna – Postgraduate, Physician at the Clinical Laboratory, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: asiy91@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Калужная Ольга Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: kaluzhnayao@ya.ru)

Kalyuzhnaya Olga Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: kaluzhnayao@ya.ru)

Ершова Оксана Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: oksana111088@mail.ru)

Ershova Oksana Aleksandrovna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: oksana111088@mail.ru)

Пустозеров Виктор Георгиевич – кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Областной гериатрический центр»; заведующий кафедрой геронтологии и гериатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664025, г. Иркутск, ул. Ленина, 20А; тел. (3952) 24-30-30; e-mail: Dr.Pystozеров@bk.ru)

Pustozеров Viktor Georgievich – Candidate of Medical Sciences, Head Physician, Regional Geriatric Centre; Head of the Department of Gerontology and Geriatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664025, Irkutsk, ul. Lenina, 20A; tel. (3952) 24-30-30; e-mail: Dr.Pystozеров@bk.ru)

Ковалева Ольга Анатольевна – врач, ГБУЗ «Областной гериатрический центр»

Kovaleva Olga Anatolyevna – Physician, Regional Geriatric Centre

Распутина Ирина Викторовна – врач, ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 10»

Raspulina Irina Viktorovna – Physician, City Clinical Hospital N 10

Носкова Инетта Александровна – врач, ОГБУЗ «Иркутская городская поликлиника № 4» (664058, г. Иркутск, Первомайский, 23А; тел. (3952) 36-38-29)

Noskova Inetta Aleksandrovna – Physician, Irkutsk City Polyclinic N 4 (664058, Irkutsk, Pervomayskiy, 23A; tel. (3952) 36-38-29)

Батогова Татьяна Васильевна – врач, ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 10»

Batogova Tatyana Vasilyevna – Physician, City Clinical Hospital N 10

Кузнецова Ольга Валерьевна – врач, ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 10»

Kuznetsova Olga Valeryevna – Physician, City Clinical Hospital N 10

Богослова Ольга Юрьевна – врач, ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 10»

Bogoslova Olga Yuryevna – Physician, City Clinical Hospital N 10

Колесников Сергей Иванович – академик РАН, заместитель главного учёного секретаря, Президиум РАН; профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119234, г. Москва, Ленинские Горы, 1; тел. (495) 939-10-00; e-mail: Sikolesnikov2012@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Kolesnikov Sergei Ivanovich – Academician of RAS, Deputy Chief Academic Secretary, Presidium of the Russian Academy of Sciences; Professor, Lomonosov Moscow State University (119234, Moscow, Leninskie Gory, 1; tel. (495) 939-10-00; e-mail: Sikolesnikov2012@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>