



Поширеність алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області

М. Ю. Колесник^{*A,C,E,F}, Я. М. Михайловський^{B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановити частоту поширення алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 серед жителів Запорізької області.

Матеріали та методи. Обстежили 94 особи віком 56 (47; 62) років (23 чоловіки, 71 жінка), які проходили профілактичний огляд у діагностичному центрі «Здоров'я» на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Методом полімеразної ланцюгової реакції досліджено поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Результати. Встановили, що у жителів області частота виявлення генотипів за поліморфним варіантом гена CYP2C9*2 становить: C/C – 80,9 %, C/T – 19,1 %, T/T – не виявлено; гена CYP2C9*3: A/A – 89,0 %, A/C – 11,0 %, C/C – не виявлено; гена CYP4F2: C/C – 50,0 %, C/T – 40,4 %, T/T – 9,6 %; гена VKORC1: G/G – 40,4 %, G/A – 49,0 %, A/A – 10,6 %. Визначили, що частота реєстрації поліморфних варіантів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 варіює в різних географічних регіонах, що обґрунтовує доцільність визначення цих генотипів для кожної популяції.

Висновки. Перспективною є імплементація фармакогенетичного тестування для підбору дози варфарину, враховуючи поліморфізм генів, що впливають на його метаболізм.

Распространенность аллельных вариантов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди жителей Запорожской области

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловский

Цель работы – установить частоту распространения аллельных вариантов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди жителей Запорожской области.

Материалы и методы. Обследовали 94 человека в возрасте 56 (47; 62) лет (23 мужчины, 71 женщина), которые проходили профилактический осмотр в диагностическом центре «Здоровье» на базе ННМЦ «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета. Методом полимеразной цепной реакции исследован полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Результаты. Установлено, что у жителей области частота обнаружения генотипов по полиморфным вариантам гена CYP2C9*2 составляет: C/C – 80,9 %, C/T – 19,1 %, T/T – не обнаружен; гена CYP2C9*3: A/A – 89,0 %, A/C – 11,0 %, C/C – не обнаружен; гена CYP4F2: C/C – 50,0 %, C/T – 40,4 %, T/T – 9,6 %; гена VKORC1: G/G – 40,4 %, G/A – 49,0 %, A/A – 10,6 %. Отмечено, что частота регистрации полиморфных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 варьирует в различных географических регионах, что обосновывает целесообразность определения этих генотипов для каждой популяции.

Выводы. Перспективна імплементація фармакогенетического тестирования для подбора дозы варфарина с учетом полиморфизма генов, влияющих на его метаболизм.

Ключевые слова: фармакогенетика, варфарин, генотип, распространенность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 53–58

The prevalence of allelic variants of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes in Zaporizhzhia region population

M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi

Objective – to determine the allele frequency of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes in Zaporizhzhia region population.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК: 575.113.2:314.1(477.64)
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159128



Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 53–58

Ключові слова: фармакогенетика, варфарин, генотип, поширеність.

*E-mail: zsmumk@gmail.com

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159128>

Надійшла до редакції: 21.11.2018 // Після доопрацювання: 05.12.2018 // Прийнято до друку: 17.12.2018

Materials and methods. We investigated 94 individuals at the age of 56 (47; 62) years (men – 23, women – 71) who underwent preventive examination at the “Health” Diagnostic Center based on the ESMC “University Clinic” of the Zaporizhzhya State Medical University. To investigate the polymorphism of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes the polymorphic chain reaction method was used.

Results. It was established that in Zaporizhzhya region population, the frequency of detection of CYP2C9*2 polymorphic variants is: C/C – 80.9 %, C/T – 19.1 %, T/T – not observed; CYP2C9*3: A/A – 89.0 %, A/C – 11.0 %, C/C – not observed; CYP4F2: C/C – 50.0 %, C/T – 40.4 %, T/T – 9.6 %; VKORC1: 1 G/G – 40.4 %, G/A – 49.0 %, A/A – 10.6 %. It was discovered that the frequency of registration of polymorphic variants of genes CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 varies in different geographic regions, that justifies the expediency of determining these genotypes for each population.

Conclusions. The implementation of pharmacogenetic testing based on the polymorphism of genes that affect warfarin metabolism for the warfarine dose titration is perspective.

Key words: pharmacogenetics, warfarin, genotype, prevalence.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 53–58

У всьому світі активно розвивається персоналізована медицина – інноваційна модель організації медичної допомоги, що базується на виборі діагностичних, лікувальних і профілактичних засобів, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта [1,2]. Необхідність у переході на нову медичну парадигму зумовлена тим, що лікарські засоби (ЛЗ) часто виявляються неефективними або викликають загрози для життя побічні ефекти [2–5].

Серед причин неефективності ЛЗ може бути наявність генів, асоційованих з їхнім швидким метаболізмом [6]. Тому перспективним інструментом персоналізованої медицини є фармакогенетика, що вивчає генетично детерміновані реакції окремих осіб популяції на ЛЗ [1,2,6,7]. У реальній клінічній практиці фармакогенетичне тестування показано при тривалому застосуванні ЛЗ із широким спектром і значною вираженістю небажаних побічних реакцій, як правило, з вузьким терапевтичним діапазоном [2,7].

До таких ЛЗ належить варфарин (ВФ) – найбільш вживаний оральний антикоагулянт для лікування фібриляції передсердь (ФП) [2,6,7]. У зв'язку з генетично зумовленою варіабельністю метаболізму ВФ розрахунок його дози потребує індивідуального підходу [7]. Застосування ВФ передбачає постійний контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), яке визначає рівновагу між пригніченням VII фактора згортання та зниженням концентрації протеїну С [4]. Вузький діапазон цільового МНВ у пацієнтів, які отримують ВФ, призводить до збільшення ризику ускладнень при емпіричному підборі дози. Новим підходом є підбір дози ВФ за результатами фармакогенетичного тестування, що суттєво зменшує час підбору постійної дози та знижує ризик ускладнень, зокрема кровотеч у пацієнтів із варіантним генотипом [6–8].

Головна фармакодинамічна мішень для ВФ – субодина першого комплексу епоксидредуктази вітаміну К (VKORC1). За даними фахової літератури, поліморфний варіант гена, який кодує VKORC1, асоційований зі зниженням концентрації цього ферменту, що призводить до підвищеної чутливості до ВФ і ризику виникнення геморагічних ускладнень [8–10].

Щодо фармакокінетики ВФ слід відзначити: основним каталізатором метаболізму ВФ є цитохром CYP2C9. Зміна в його активності може суттєво впливати на чутливість

пацієнта до лікування ВФ [6,7,11]. Нині ідентифіковано 58 поліморфних варіантів генів, що кодуєть CYP2C9, серед них 6 мають найбільше поширення та клінічне значення [6,9]. Найбільш поширеним у популяції є «дикий» тип – CYP2C9*1/*1, коли швидкість метаболізму ВФ стандартна. Носії цього алельного варіанта називають «екстенсивними» метаболізаторами. Поліморфні варіанти гена знижують каталітичну активність ферменту порівняно з його найбільш частою формою [4,11,12]. Носії цих алельних варіантів є «повільними» метаболізаторами. При цьому швидкість елімінації ВФ з організму знижена, що призводить до збільшення його концентрації у плазмі крові та підвищення ризику геморагічних ускладнень [4,8,12].

Є ще один ген, поліморфізм в якому пов'язаний із чутливістю до ВФ, – CYP4F2. Фермент CYP4F2 бере участь в інактивації вітаміну К. Мутація в гені призводить до зниження функції ферменту. Це потребує призначення більших доз ВФ [12,13].

У всьому світі здійснюють дослідження щодо поширеності генотипів CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 серед різних популяцій, а також впливу їх на призначення дози непрямих антикоагулянтів. Результати свідчать про чимале варіювання алельних варіантів залежно від расової та територіально-географічної приналежності пацієнтів [11,14,15]. Одне з завдань цих досліджень – встановлення ролі конкретного генетичного варіанта в метаболізмі ВФ у популяції. Це необхідно враховувати під час визначення дози препарату – носійство алельних варіантів, які рідко трапляються в регіоні, перевіряти недоцільно, оскільки їхній внесок у метаболізм ВФ є мінімальним. У Запорізькій області дослідження поширеності поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 не здійснювали.

Мета роботи

Встановити частоту поширення алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 94 особи віком 56 (47; 62) років (23 чоловіки, 71 жінка), які проходили профілактичний

огляд у діагностичному центрі «Здоров'я» на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та надали інформовану згоду на участь.

Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 визначали у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (начальник – проф. А. В. Абрамов, зав. відділу – проф. О. М. Камишний). Зразки ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові за допомогою набору реагентів ПРОБА-РАПІД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технологія»). Ампліфікацію фрагментів ДНК, що містять поліморфні ділянки, виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу наборами Фармакогенетика Варфарин (ООО «НПО ДНК-Технологія») у термоциклері CFX-96 (BioRad) із флуоресцентною схемою детекції. У пробірки вносили по 20 мкл попередньо відцентрифугованої відповідної суміші для ампліфікації. Окремо готували суміш ПЦР-буфера з Taq-АТ-полімеразою у співвідношенні 20 : 1 і центрифугували її протягом 1–3 с. У пробірки з сумішшю для ампліфікації додавали по 10 мкл суміші ПЦР-буфера з Taq-АТ-полімеразою. У кожену пробірку вносили по 1 краплі (20 мкл) мінеральної олії. У відповідні пробірки додавали по 5 мкл виділеного зі зразків препарату ДНК наконечниками з аерозольним бар'єром. Такі ж маніпуляції робили з контрольним зразком. Після центрифугування протягом 1–3 с здійснювали ампліфікацію. Результати ПЦР реєстрували автоматично із застосуванням програмного забезпечення.

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J) за загальноприйнятою методикою. Порівняння якісних показників та оцінювання відповідності розподілу генотипів очікуваним значенням за рівновагою Харді–Вайнберга здійснили за допомогою критерію χ^2 з поправкою Йейтса. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у мешканців Запорізької області наведені в *таблицях 1–4*.

За результатами генотипування поліморфізму гена CYP2C9*2, гомозиготи за диким алелем (генотип С/С) виявили у 76 (80,9 %) випадках, гетерозиготи (С/Т) – у 18 (19,1 %), гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) не визначили. Частота алеля С становила 90,4 %, алеля Т – 9,6 %. Протягом дослідження поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (А/А) виявили у 84 (89,0 %) випадках, гетерозиготи (А/С) – у 10 (11,0 %), гомозиготи за мутантним алелем (С/С) не спостерігали. Частота алеля А – 94,7 %, алеля С – 5,3 %.

За результатами генотипування поліморфізму гена CYP4F2, гомозиготи за диким алелем (генотип С/С) виявили у 47 (50,0 %), гетерозиготи (С/Т) – у 38 (40,4 %)

Таблиця 1. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера CYP2C9*2 (С/Т) із розрахованими частотами (HWE) за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
С/С	76/0,809	77/0,818	1,05	0,59
С/Т	18/0,191	16/0,173		
Т/Т	0/0	1/0,009		

Таблиця 2. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера CYP2C9*3 (А/С) із розрахованими частотами за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
А/А	84/0,89	84/0,708	0,3	0,86
А/С	10/0,11	10/0,100		
С/С	0/0	0/0,002		

Таблиця 3. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера CYP4F2 (С/Т) з розрахованими частотами за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
С/С	47/0,500	46/0,493	0,11	0,95
С/Т	38/0,404	39/0,418		
Т/Т	9/0,096	8/0,089		

Таблиця 4. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера VKORC1 (G/A) з розрахованими частотами за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
G/G	38/0,404	40/0,421	0,52	0,77
G/A	46/0,490	43/0,456		
A/A	10/0,106	12/0,123		

хворих, а гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) – у 9 (9,6%). Частота алеля С – 70,2 %, алеля Т – 29,8 %.

За результатами генотипування поліморфізму гена VKORC1, гомозиготи за диким алелем (генотип G/G) – у 38 (40,4 %) обстежених, гетерозиготи (G/A) – у 46 (49,0 %), гомозиготи (A/A) – у 10 (10,6 %). Частота алеля G – 64,9 %, алеля A – 35,1 %.

За даними, які наведені в *таблицях 1–4*, розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 відповідав рівновазі Харді–Вайнберга, що свідчить про відсутність помилок під час формування вибірок і генотипування.

Таблиця 5. Поширеність алелів гена CYP2C9 серед різних етнічних груп

Полі-морфізм	Регіон	Частота алелів		р-рівень
С/Т	Наше дослідження	C = 0,904	T = 0,096	–
	Україна [11]	C = 0,915	T = 0,085	p > 0,05
	Америка [15]	C = 0,992	T = 0,008	p < 0,05
	Східна Азія [15]	C = 0,998	T = 0,002	p < 0,05
	Південна Азія [15]	C = 0,929	T = 0,071	p > 0,05
	Європа [15]	C = 0,873	T = 0,127	p > 0,05
	Центральна Азія [15]	C = 0,840	T = 0,160	p < 0,05
	Океанія [15]	C = 1,000	T = 0	p < 0,05
	Африка [15]	C = 0,995	T = 0,005	p < 0,05
А/С	Наше дослідження	A = 0,947	C = 0,053	–
	Україна [11]	A = 0,925	C = 0,074	p > 0,05
	Америка [15]	A = 0,984	C = 0,016	p > 0,05
	Східна Азія [15]	A = 0,957	C = 0,043	p > 0,05
	Південна Азія [15]	A = 0,899	C = 0,101	p > 0,05
	Європа [15]	A = 0,914	C = 0,086	p > 0,05
	Центральна Азія [15]	A = 0,933	C = 0,067	p > 0,05
	Океанія [15]	A = 0,953	C = 0,065	p > 0,05
	Африка [15]	A = 1,000	C = 0	p < 0,05

Таблиця 6. Поширеність алелів гена VKORC1 серед різних етнічних груп

Полі-морфізм	Регіон	Частота алелів		р-рівень
G/A	Наше дослідження	G = 0,648	A = 0,351	–
	Україна [10]	G = 0,610	A = 0,390	p > 0,05
	Афроамериканці [16]	G = 0,900	A = 0,100	p < 0,05
	Європейці [14]	G = 0,578	A = 0,422	p > 0,05
	Латиноамериканці [17]	G = 0,670	A = 0,330	p > 0,05
	Японці [18]	G = 0,080	A = 0,920	p < 0,05
	Єгиптяни [19]	G = 0,540	A = 0,460	p > 0,05
	Індійці [20]	G = 0,960	A = 0,040	p < 0,05

Статистично вірогідні відмінності за розподілом частот генотипів між особами чоловічої, жіночої статі та між групами осіб різних вікових груп не виявили.

Наступний етап дослідження – порівняльне оцінювання отриманих частот генотипів у населення України та в інших етнічних групах, які досліджені низкою авторів.

Поширеність поліморфізму гена CYP2C9 наведена в таблиці 5.

За даними таблиці 5, частота реєстрації алелів за поліморфізмом С/Т була однаковою в запорізькій, за-

гальноукраїнській популяції, Європі та Південній Азії. Порівняно з нашим дослідженням в Америці, Східній Азії, Океанії та Африці був більш поширеним алель С, а в центральній Азії – алель Т. За поліморфізмом А/С вірогідна різниця частот алелів між різними іншими географічними регіонами не встановлена, крім Африки, де алель С не визначили.

Поширеність поліморфізмів гена VKORC1 серед різних етнічних груп наведена в таблиці 6.

Поширеність алелів G та A гена VKORC1 варіює в різних географічних регіонах. Так, мутантний алель A домінує в японців, рідше трапляється в єгиптян, українців (у нашому дослідженні та загалом у популяції), європейців і латиноамериканців, дуже рідко – в афроамериканців, майже не виявили в індійців.

Поширеність поліморфізму гена CYP4F2 наведена в таблиці 7.

Таблиця 7. Поширеність алелів гена CYP4F2 серед різних етнічних груп

Полі-морфізм	Регіон	Частота алелів		р-рівень
С/Т	Наше дослідження	C = 0,702	T = 0,298	–
	Америка [15]	C = 0,902	T = 0,098	p < 0,05
	Східна Азія [15]	C = 0,708	T = 0,292	p > 0,05
	Південна Азія [15]	C = 0,650	T = 0,350	p > 0,05
	Європа [15]	C = 0,703	T = 0,297	p > 0,05
	Центральна Азія [15]	C = 0,597	T = 0,403	p < 0,05
	Океанія [15]	C = 0,387	T = 0,613	p < 0,05
	Африка [15]	C = 0,930	T = 0,070	p < 0,05

Частота поліморфних алелів гена CYP4F2 зівставна в нашому дослідженні Європі, Східній та Південній Азії. В Америці та Африці частіше визначали алель С, в Центральній Азії та Океанії – алель Т порівняно з Запорізьким регіоном.

Цей генотип почали активно вивчати нещодавно, що потребує здійснення комплексних наукових досліджень щодо визначення його поширеності у представників різних рас і національностей, а також впливу на режим дозування непрямих антикоагулянтів.

Висновки

1. У Запорізькому регіоні більш поширеними є поліморфізми генів CYP4F2 (C/C – 50,0 %, C/T – 40,4 %, T/T – 9,6 %) і VKORC1 (G/G – 40,4 %, G/A – 49,0 %, A/A – 10,6 %), а поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 (C/C – 80,9 %, C/T – 19,1 %, T/T – 0,0 %) і CYP2C9*3 (A/A – 89,0 %, A/C – 11,0 %, C/C – 0,0 %) значно менша.

2. Частота реєстрації поліморфних варіантів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 варіює в різних географічних регіонах, що обґрунтовує доцільність визначення цих генотипів для кожної популяції.

3. Перспективною є імплементація фармакогенетичного тестування для підбору дози варфарину, враховуючи поліморфізм генів, що впливають на його метаболізм.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет. Михайловський Я. М., лікар-інтерн, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, Україна.

Сведения об авторах:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина. Михайловский Я. М., врач-интерн, Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Information about authors:

Kolesnik M. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Family Medicine, Internal Medicine, Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Mykhailovskiy Ya. M., MD, Intern of Training-Scientific Medical Center "University Clinic ZSMU", Educational and Scientific Medical Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. – 2011. – №1. – С. 4–10.

[2] Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях / Е.В. Гаврисюк, Д.А. Сычев, Р.Е. Казаков и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С. 60–62.

[3] Сичов О.С. Предикторы виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, Д.А. Бородай, Е.С. Бородай // Український кардіологічний журнал. – 2016. – №6. – С. 64–75.

[4] Дзяк Г.В. Фібриляція передсердь / Г.В. Дзяк, О.Й. Жарінов. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.

[5] Целуйко В.И. Распространенность факторов риска тромбоемболических и геморрагических осложнений среди больных с фибрилляцией предсердий / В.И. Целуйко, Н.А. Ополонская // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №7(54). – С. 65–69.

[6] Daly A.K. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms / A.K. Daly // Arch Toxicol. – 2013. – Vol. 87. – Issue 3. – P. 407–20.

[7] Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing / J.A. Johnson, L. Gong, M. Whirl-Carrillo et al. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2011. – Vol. 90. – Issue 4. – P. 625–629.

[8] Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin / L.K. Teh, I.M. Langmia, M.H. Fazleen Haslinda, et al. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37. – Issue 2. – P. 232–236.

[9] Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes / Y. Zhu, M. Shennan, K.K. Reynolds, et al. // Clinical Chemistry. – 2007. – Vol. 53. – Issue 7. – P. 1199–1205.

[10] Клінічне значення поліморфного варіанта G1639A гена VKORC1 в індивідуалізації терапії варфарином / І.В. Малярчук, Н.Г. Горюченко, О.А. Крикунов, А.Р. Бабочкіна // Український кардіологічний журнал. – 2014. – №2. – С. 100–105.

[11] Левкович Н.М. Частота розповсюдження алейних варіантів *2 і *3 гена CYP2C9 у населення України / Н.М. Левкович, Н.Г. Горюченко // Одеський медичний журнал. – 2013. – №2. – С. 23–28.

[12] Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population / T. Rusdiana, T. Araki, T. Nakamura, et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2012. – Vol. 69. – Issue 3. – P. 395–405.

[13] CYP4F2 Is a Vitamin K Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant / M.G. McDonald, M.J. Rieder, M. Nakano, et al. // Mol Pharmacol. – 2009. – Vol. 75. – Issue 6. – P. 1337–46.

[14] Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe / A. D. Buzoianu, A. P. Trifa, D. F. Muresanu et al. J. Cell. Mol. Med. 2012. – Vol. 16. – Issue 12. – P. 2919–2924.

[15] Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements / K.A. Ross, A.W. Bigham, M. Edwards, et al. // Journal of Human Genetics. – 2010. – Vol. 55. – Issue 10. – P. 582–589.

[16] Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans / H. Takahashi, G.R. Wilkinson, E.A. Nutescu, et al. // Pharmacogenetics and Genomics. – 2006. – Vol. 16. – Issue 2. – P. 101–110.

[17] Pharmacogenomics of warfarin dose requirements in Hispanics / L.H. Cavallari, K.M. Momary, S.R. Patel, et al. // Blood cells, molecules and diseases. – 2011. – Vol. 46. – Issue 2. – P. 147–150.

[18] Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients / R. Kimura, K. Miyashita, Y. Kokubo, et al. // Thrombosis research. – 2007. – Vol. 120. – Issue 2. – P. 181–186.

[19] Frequency of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms and their influence on warfarin dose in Egyptian pediatric patients / MA Kamal El-Din, M.S. Farhan, R.I. El Shiha, et al. // Pediatric drugs. – 2014. – Vol. 16. – Issue 4. – P. 337–41.

[20] Allele and Genotype frequencies of VKORC1 -1639G>A polymorphism in three different ethnic groups in Malaysia / G. Gan, M. Lee, R. Subramaniam, et al. // As Pac J Mol Biol Biotechnol. – 2012. – Vol. 20. – P. 19–23.

References

[1] Sychov, D. A. (2011) Rekomendacii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike [Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 1, 4–10. [in Russian].

[2] Gavrisyuk, E. V., Sychev, D. A., Kazakov, R. E., Kossovskaya, A. V., & Marinin, V. F. (2015) Opyt ispol'zovaniya farmakogeneticheskogo testirovaniya dlya personalizacii dozirovaniya varfarina v poliklinicheskikh usloviyakh [Experience in the use of pharmacogenetic testing for personalizing warfarin dosing in outpatient conditions]. *Tikhookeanskij medicinskij zhurnal*, 1, 60–62. [in Russian].

[3] Sychov, O. S., Borodai, A. O., & Borodai, E. S. (2016) Prediktory vynyknennia serdtsevo-sudynnykh podii u patsientiv z fibrillyatsiieiu ta tripotinniam perdserd neklapannoho pokhodzhennia [Predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 64–75. [in Ukrainian].

[4] Dziak, H. V., & Zharinov, O. Y. (2011). *Fibrilliatsia perdserd [Atrial fibrillation]*. Kyiv: Schetverta khvylia. [in Ukrainian].

[5] Tseluyko, V. I., & Opolonskaya, N. A. (2013) Rasprostranennost' faktorov riska tromboembolicheskikh i gemorragicheskikh oslozhenij s fibrillyaciej perdserdij [The Prevalence of Risk Factors for Thromboembolic and Hemorrhagic Complications among Patients with Atrial Fibrillation] *Medycyna neotlozhnykh sostoyanij*, 7(54), 65–69. [in Russian].

[6] Daly, A. (2013). Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms. *Archives of Toxicology*, 87(3), 407–420. doi: 10.1007/s00204-013-1013-9

[7] Johnson, J. A., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gage, B. F., Scott, S. A., Stein, C. M., et al. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(4), 625–629. doi: 10.1038/clpt.2011.185

[8] Teh, L., Langmia, I., Fazleen Haslinda, M. H., Ngow, H. A., Roziah, M. J., Harun, R., et al. (2012). Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin.

- Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(2), 232–236. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01262.x
- [9] Zhu, Y., Shennan, M., Reynolds, K. K., Johnson, N. A., Herrnberger, M. R., Valdes, R. Jr., & Linder, M. W. (2007). Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. *Clinical Chemistry*, 53(7), 1199–1205. doi: 10.1373/clinchem.2006.078139
- [10] Maliarchuk, I. V., Gorovenko, N. G., Krykunov, A. O., & Babochkina, A. R. (2014). Klinichne znachennia polimorfnoho varianta G1639A hena VKORC1 v indyvidualizatsii terapii varfarynom [The clinical significance of G1639A polymorphic variants of VKORC1 gene for individualized therapy with warfarin]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 2, 100–105. [in Ukrainian].
- [11] Levkovich, N. M., & Gorovenko, N. G. (2013). Chastota rozpovsiudzhennia alelnykh variantiv *2 i *3 hena CYP2C9 u naselennia Ukrainy [Allele frequency distribution of CYP2C9 gene in Ukrainian population]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 2, 23–28. [in Ukrainian].
- [12] Rusdiana, T., Araki, T., Nakamura, T., Subarnas, A., & Yamamoto, K. (2012). Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(3), 395–405. doi: 10.1007/s00228-012-1356-9
- [13] McDonald, M., Rieder, M., Nakano, M., Hsia, C., & Rettie, A. (2009). CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant. *Molecular Pharmacology*, 75(6), 1337–1346. doi: 10.1124/mol.109.054833
- [14] Buzoianu, A., Trifa, A., Mureşanu, D., & Crişan, S. (2012). Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1-1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(12), 2919–2924. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x
- [15] Ross, K., Bigham, A., Edwards, M., Gozdzik, A., Suarez-Kurtz, G., & Parra, E. (2010). Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *Journal of Human Genetics*, 55(9), 582–589. doi: 10.1038/jhg.2010.73
- [16] Takahashi, H., Wilkinson, G. R., Nutescu, E. A., Morita, T., Ritchie, M. D., Scordo, M. G., et al. (2006). Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenetics and Genomics*, 16(2), 101–110. doi: 10.1097/01.fpc.0000184955.08453.a8
- [17] Cavallari, L. H., Momary, K. M., Patel, S. R., Shapiro, N. L., Nutescu, E., & Viana, M. A. (2011). Pharmacogenomics of Warfarin dose requirements in Hispanics. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 46(2), 147–150. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.11.005
- [18] Kimura, R., Miyashita, K., Kokubo, Y., Akaiwa, Y., Otsubo, R., Nagatsuka, K., et al. (2007). Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thrombosis Research*, 120(2), 181–186. doi: 10.1016/j.thromres.2006.09.007
- [19] Kamal El-Din, M. A., Farhan, M. S., El Shiha, R. I., El-Kaffas, R. M., & Mousa, S. M. (2014). Frequency of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms and Their Influence on Warfarin Dose in Egyptian Pediatric Patients. *Pediatric Drugs*, 16(4), 337–341. doi: 10.1007/s40272-014-0073-5
- [20] Gan, G., Lee, M., Subramaniam, R., et al. (2012). Allele and Genotype frequencies of VKORC1 -1639G>A polymorphism in three different ethnic groups in Malaysia. *Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 20, 19–23.