

И. В. Малярчук, Н. Г. Горовенко*

*Государственное учреждение “Институт генетической и регенеративной медицины
НАМН Украины”, 04114 Киев*

**Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика
МЗ Украины, 04112 Киев*

РОЛЬ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, И ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПОДБОРЕ ДОЗЫ ВАРФАРИНА

У 155 пациентов, перенесших операцию протезирования сердечных клапанов, проведен анализ зависимости подобранной дозы варфарина от комбинаций генов *VKORC1*, *CYP2C9*, *PAI-1* и *FGB*. Изменение дозы варфарина осуществлялось на основании значений международного нормализованного отношения. Установлено, что не у всех пациентов подобранная доза варфарина была в пределах рекомендованного Управлением по контролю за продуктами питания и медикаментами (FDA, США) диапазона доз соответственно с генотипом по генам *VKORC1*, *CYP2C9*. Методом мультифакторной пространственной редукции установлено, что наибольшая часть энтропии (14,42 %) в случае уменьшенной против рекомендованной дозы связана с полиморфным вариантом G1639A гена *VKORC1*. Энтропия при совместном взаимодействии полиморфных вариантов 5G4G (*PAI-1*) и C148T (*FGB*) увеличивалась на 1,53 %. Для определения индивидуальной начальной дозы варфарина целесообразно дополнить панель исследуемых молекулярно-генетических маркеров генами системы гемостаза, в частности *PAI-1*.

Ключевые слова: ген, генотип, полиморфизм, доза, варфарин.

Проблема индивидуального подбора дозы варфарина продолжает быть актуальной и на сегодняшний день. При доказанной эффективности терапии варфарином остается ряд проблем, среди которых риск геморрагических осложнений при антикоагулянтной терапии по-прежнему занимает первое место. По данным литературы [5, 8, 13, 15, 17], общая характеристика пациента (возраст, пол, площадь поверхности тела) и средовые факторы (поступление витамина К с продуктами, одновременный прием лекарственных препаратов других групп, курение) объясняют только 12-20 % вариабельности действия терапевтической дозы варфарина, а до 45 % вносят вклад генетические факторы.

В 2007 году Управление по контролю за продуктами питания и медикаментами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) внесло изменения в инструкцию к варфарину с указанием рекомендованных диапазонов доз препарата в зависимости от полиморфизма генов *VKORC1* и *CYP2C9* у пациента [6]. Разработанные алгоритмы подбора индивидуальной дозы варфарина с учетом полиморфных вариантов данных генов позволяют значительно снизить риск геморрагических осложнений, но не избежать их полностью [1, 9]. Именно поэтому активно продолжают исследования других генов-кандидатов, а также их комбинаций для усовершенствования существующих схем подбора дозы варфарина [4, 6, 7, 11].

Н. Г. Горовенко — зав. кафедрой медицинской и лабораторной генетики НМАПО им. П. Л. Шупика МОЗ Украины, чл.-кор. НАМН Украины
И. В. Малярчук — м.н.с. отдела генетической диагностики Института генетической и регенеративной медицины НАМН Украины (ira.maliarchuk@gmail.com)

Целью нашей работы было проведение анализа зависимости подобранной дозы варфарина от комбинаций генов *VKORC1*, *CYP2C9*, *PAI-1* и *FGF*.

Обследуемые и методы. В исследование было включено 155 пациентов, перенесших операцию протезирования сердечных клапанов (105 мужчин и 50 женщин в возрасте от 17 до 80 лет). На проведение работы получено разрешение комитета по биоэтике НМАПО им. П. Л. Шупика и информированное согласие на участие в исследовании от каждого пациента.

Антикоагулянтную терапию варфарином проводили в стандартной дозе 5 мг в сутки, согласно инструкции производителя. Дозу изменяли на основании значений международного нормализованного отношения (МНО) в соответствии с рекомендованными стандартами. Период подбора дозы варфарина занимал от 5 до 18 дней. Подобранной считалась доза, при которой значения целевого уровня МНО (2,5-3,5) удерживались в двух последовательных анализах.

Условия проведения молекулярно-генетических исследований для генотипирования по полиморфным вариантам G1639A (*VKORC1*), *2,*3 (*CYP2C9*), 5G4G (*PAI-1*) и C148T (*FGF*) приведены нами в предыдущих работах [2, 3].

Анализ межгенных взаимодействий при подборе дозы варфарина у пациентов проводили с помощью биоинформатического метода *Multifactor Dimensionality Reduction*, предложенного M. D. Ritchie и соавт. [14] и реализованного в программе *MDR*, версия 2.0 (www.epistasis.org). Оценивали статистические параметры моделей: воспроизводимость (*Crossvalidation consistency*) и точность предсказания (*Testing balanced accuracy*). Метод *MDR* позволяет оценить все возможные двухфакторные (2n) комбинации однонуклеотидных полиморфизмов (*Single Nucleotide Polymorphism — SNP*), выбирая единственную лучшую двухфакторную модель, которая характеризуется наименьшей ошибкой предсказания и наивысшей воспроизводимостью. Аналогично данную процедуру применяли для расчетов 3n, 4n и 5n факторных моделей, в результате чего на

каждом этапе выбирали, соответственно, лучшие 3n, 4n и 5n комбинации *SNP*. Лучшую модель определяли среди n-локусных моделей, с использованием пермутационного теста, реализованного в программе *MDRpt-1.0_beta_2*, который проводили для определения значимости этих моделей. При помощи программы *MDR* было получено графическое изображение иерархической структуры и показан характер взаимодействий между различными генами в виде дендрограммы при подборе дозы варфарина.


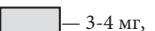
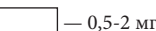
Результаты и их обсуждение. Согласно инструкции *FDA*, рекомендованный диапазон терапевтической дозы варфарина варьирует от 0,5 до 7 мг в зависимости от комбинаций генотипов *VKORC1/CYP2C9*, поскольку уровень белка *VKORC1* и активность фермента *CYP2C9* различны у лиц с определенными генотипами. Мы проанализировали соответствие подобранной дозы варфарина у наших пациентов и рекомендованной *FDA* в зависимости от комбинации генотипов *VKORC1/CYP2C9* (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у 70 пациентов величина эмпирически подобранной дозы варфарина не соответствовала рекомендованному *FDA* диапазону 5-7 мг в сутки. В подгруппе из 34 человек, у которых подобранная доза варфарина оказалась ниже рекомендованного *FDA* диапазона (5-7 мг в сутки) и составила 2,5 мг в сутки, что было в 2 раза меньше стартовой дозы, установлено преобладание генотипа 1639GA гена *VKORC1* (73,5 %). Кроме того, генотип *1*2 по полиморфному варианту *2 гена *CYP2C9* обнаружен только у двух пациентов из 9 (22,2 %). Исследование генов системы гемостаза выявило, что 15 (44,1 %) пациентов имели генотип “дикий тип” по полиморфному варианту 5G4G гена ингибитора активатора пламиногена *PAI-1*, 14 (41,2 %) — гетерозиготный генотип (5G4G) и 5 (14,7 %) — гомозиготный генотип по замене (4G4G). По результатам генотипирования по полиморфному варианту C148T гена фибриногена *FGF* у 16 человек обнаружен генотип “дикий тип”, у 15 — гетерозиготный (148CT) и только у 3 —

Таблица 1

Количество больных с соответствием (+) или несоответствием (-) подобранной дозы варфарина рекомендованному *FDA* диапазону в зависимости от комбинации генотипов генов *VKORC1*, *CYP2C9* (n)

Генотип гена <i>VKORC1</i>	Генотип гена <i>CYP2C9</i>											
	*1*1		*1*2		*1*3		*2*2		*2*3		*3*3	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1639GG	21	21	2	9	1	3	0	1	0	0	0	0
1639GA	8	40	6	8	2	6	0	0	2	0	0	0
1639AA	3	10	0	3	3	3	0	0	2	0	1	0

Примечания: рекомендуемые *FDA* диапазоны суточной дозы варфарина:  — 5-7 мг,  — 3-4 мг,  — 0,5-2 мг.

гомозиготный генотип по замене (148TT). В дальнейшем был проведен анализ комбинаций генотипов по генам *VKORC1*, *CYP2C9*, *PAI-1* и *FGB* у пациентов, у которых подобранная доза была ниже рекомендованного FDA диапазона 5-7 мг в сутки и составила 2,5 мг в сутки (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что среди пациентов, у которых подобранная доза варфарина была ниже рекомендованного FDA диапазона 5-7 мг в сутки и составила 2,5 мг, наиболее часто встречалась комбинация генотипов 1639GA(*VKORC1*)/**1*1*(*CYP2C9*2*)/**1*1*(*CYP2C9*3*)/4G4G(*PAI-1*)/148CC(*FGB*). Также среди этих пациентов не было обнаружено ни одного, у которого по всем исследуемым полиморфным вариантам генов, был бы выявлен генотип "дикий тип", тогда как в подгруппе пациентов ($n = 21$) с подобранной дозой, соответствовавшей рекомендованному FDA диапазону 5-7 мг, у трех человек был обнаружен генотип "дикий тип" по полиморфным вариантам генов *VKORC1*, *CYP2C9*, *PAI-1*, *FGB*.

Из 42 пациентов с комбинацией генотипов 1639GG(*VKORC1*)/**1*1*(*CYP2C9*2*)/**1*1*(*CYP2C9*3*) подобранная доза соответствовала рекомендованному FDA диапазону 5-7 мг в сутки только у 21 человека. У этих пациентов комбинации генотипов 5G4G(*PAI-1*)/148TT(*FGB*), 4G4G(*PAI-1*)/148CC(*FGB*) не были выявлены, комбинация генотипов 5G4G(*PAI-1*)/148CC(*FGB*) обнаружена у 9 (42,8 %) человек. В подгруппе пациентов с таким же генотипом, но с подобранной дозой меньше рекомендованного диапазона, комбинация генотипов 5G4G(*PAI-1*)/148CC(*FGB*) определена у 4 (19,0 %) человек.

У трех пациентов с комбинацией генотипов 1639AA(*VKORC1*)/**1*1*(*CYP2C9*2*)/**1*3*(*CYP2C9*3*) подобранная доза варфарина составила 2,5 мг. Со-

гласно рекомендации FDA, максимальная доза для пациентов с данной комбинацией генотипов не должна была превышать 2 мг, что подтверждается высокими цифрами МНО уже в первые дни терапии у 2 пациентов. При проведении ДНК-диагностики у этих пациентов определена комбинация генотипов генов гемостаза 5G5G(*PAI-1*)/148CT(*FGB*) и 5G4G(*PAI-1*)/148TT(*FGB*). Несмотря на наличие полиморфизма гена *FGB*, ассоциированного с повышенным уровнем фибриногена в плазме крови и склонностью к состоянию гиперкоагуляции, наличие аллеля 5G гена *PAI-1* обеспечивало регулирующую транскрипционную активность гена, кодирующего белок *PAI-1* — критического компонента фибринолитической системы [10, 12], то есть генетический полиморфизм генов системы гемостаза мог оказывать влияние на развитие чрезмерной гипокоагуляции уже в начальные дни терапии. В то же время, у третьего пациента стартовую дозу варфарина 5 мг в первые дни терапии пришлось увеличить до 6,25 мг, учитывая низкие значения уровня МНО, что свидетельствовало о гиперкоагуляции крови и риске тромбоза. И только на 9-й день терапии доза варфарина была снижена до 3,75 мг, а конечная подобранная доза составила 2,5 мг. Анализ генотипа данного пациента показал, что наряду с наличием полиморфизма генов метаболизма варфарина, что определяет проведение терапии изначально низкими дозами, наличие гомозиготного генотипа 4G4G(*PAI-1*), может быть объяснением длительной гиперкоагуляции крови из-за более высокого уровня транскрипции гена *PAI-1*.

Таким образом, помимо влияния полиморфизма генов *VKORC1*, *CYP2C9* на величину дозировки варфарина не исключено влияние полимор-

Таблица 2

Комбинации генотипов по генам *VKORC1*, *CYP2C9*, *PAI-1* и *FGB* у пациентов, у которых подобранная доза была ниже рекомендованного FDA диапазона 5-7 мг в сутки и составляла 2,5 мг в сутки

Количество пациентов	Комбинации генотипов по генам <i>VKORC1</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>PAI-1</i> , <i>FGB</i>
7	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/4G4G(<i>PAI-1</i>)/148CC(<i>FGB</i>)
5	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/4G4G(<i>PAI-1</i>)/148CT(<i>FGB</i>)
4	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G4G(<i>PAI-1</i>)/148CC(<i>FGB</i>)
4	1639GG(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G4G(<i>PAI-1</i>)/148CT(<i>FGB</i>)
3	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G4G(<i>PAI-1</i>)/148CT(<i>FGB</i>)
2	1639GG(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G4G(<i>PAI-1</i>)/148CC(<i>FGB</i>)
2	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G5G(<i>PAI-1</i>)/148CC(<i>FGB</i>)
1	1639GG(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*2</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/4G4G(<i>PAI-1</i>)/148CT(<i>FGB</i>)
1	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/4G4G(<i>PAI-1</i>)/148TT(<i>FGB</i>)
1	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G5G(<i>PAI-1</i>)/148CT(<i>FGB</i>)
1	1639GG(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*2</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G5G(<i>PAI-1</i>)/148CT(<i>FGB</i>)
1	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G4G(<i>PAI-1</i>)/148TT(<i>FGB</i>)
1	1639GG(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/4G4G(<i>PAI-1</i>)/148CC(<i>FGB</i>)
1	1639GA(<i>VKORC1</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*2</i>)/ <i>*1*1</i> (<i>CYP2C9*3</i>)/5G5G(<i>PAI-1</i>)/148TT(<i>FGB</i>)

физма генов системы гемостаза на уровень коагуляции крови и, соответственно, на особенности подбора необходимой дозы данного препарата.

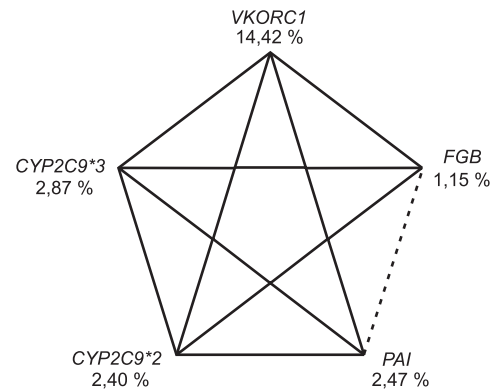
На следующем этапе нами проведено моделирование взаимодействия полиморфных вариантов генов G1639A(VKORC1), *2,*3(CYP2C9), G/4G(PAI-1) и C148T(FGB) с использованием метода мультифакторной пространственной редукции у пациентов с подобранной дозой варфарина меньше 5 мг. Полученные модели межгенного взаимодействия представлены в табл. 3.

Все модели межгенных взаимодействий с величиной подобранной дозы варфарина меньше 5 мг по данным пермутационного теста были статистически достоверными ($P < 0,05$). Кроме того, все модели межгенного взаимодействия, кроме модели CYP2C9*2, G1639A (VKORC1), характеризуются 100 % воспроизводимостью (Crossvalidation consistency — 10/10), что подтверждает влияние полиморфизма генов PAI-1 и FGB на подбор дозы варфарина.

Важная отличительная особенность MDR-анализа заключается в возможности определения направленности влияния и степени сопряженности полиморфных вариантов генов, входящих в модель. С использованием программы MDR нами построена дендрограмма межгенного взаимодействия у пациентов при подобранной дозе варфарина меньше 5 мг (рисунок).

Наибольшая часть энтропии при уменьшении дозы варфарина, достаточной для поддержания целевого МНО, связана с полиморфным вариантом G1639A гена VKORC1 и составляет 14,4 %. Наличие полиморфного варианта *2 гена CYP2C9 объясняет 4,4 % доли энтропии. При анализе дендрограммы межгенного взаимодействия также уста-

новлено, что ассоциация генов системы гемостаза и генов, кодирующих белки метаболизма варфарина, при подборе дозы варфарина имеет независимый характер. Энтропия при совместном взаимодействии полиморфных вариантов 5G/4G (PAI-1) и C148T (FGB) увеличивалась на 1,53 %, что демонстрирует синергический эффект.



Дендрограмма межгенного взаимодействия (независимые эффекты — сплошная линия, синергизм — штриховая) у пациентов при подобранной дозе варфарина меньше 5 мг.

Таким образом, на подбор величины дозы варфарина, необходимой для поддержания целевого МНО, оказывает влияние полиморфизм не только генов VKORC1, CYP2C9, но и генов PAI-1 и FGB. Для определения индивидуальной начальной дозы варфарина целесообразно дополнить панель исследуемых молекулярно-генетических маркеров генами системы гемостаза, в частности PAI-1.

Таблица 3

Модели межгенных взаимодействий при подобранной дозе варфарина меньше 5 мг

Количество локусов в модели	Комбинации локусов в модели	Воспроизводимость модели	Точность тестируемой модели, %
1	G1639A (VKORC1)	10/10	74,35
2	CYP2C9*2, G1639A (VKORC1)	9/10	69,52
3	C148T (FGB), 5G/4G,(PAI-1), G1639A (VKORC1)	10/10	77,38
4	C148T (FGB), 5G/4G,(PAI-1), CYP2C9*2, G1639A (VKORC1)	10/10	77,22
5	C148T (FGB), 5G/4G,(PAI-1), CYP2C9*2, CYP2C9*3, G1639A (VKORC1)	10/10	74,48

Список использованной литературы

1. Антонов И. М. Эффективность и безопасность применения непрямого антикоагулянта варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 24 с.
2. Малярчук І. В., Горovenko Н. Г., Крикунов О. А. та ін. Клінічне значення поліморфного варіанту G1639 гена VKORC1 в індивідуалізації терапії варфарином // Укр. кардіол. журн. — 2014. — № 2. — С. 100-105.
3. Малярчук І. В., Горovenko Н. Г., Крикунов О. А. та ін. Поліморфізм гена CYP2C9 в оптимізації терапії варфа-

- рином у пацієнтів із протезованими клапанами серця // Укр. журн. хірургії. — 2014. — № 1. — С. 16-20.
4. *Cavallari L. H., Shin J., Perera M. A.* Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants // *Pharmacotherapy*. — 2011. — **31**. — P. 1192-1207.
 5. *Elizabeth A., Sconce A., Tayyaba I.* et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen // *Blood*. — 2005. — **106**. — P. 2329-2333.
 6. *Gage B. F., Lesko L. J.* Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues // *J. Thromb. Thrombolysis*. — 2008. — **25**. — P. 45-51.
 7. *Herman D., Peternel P., Stegner M.* et al. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement // *Thromb. Haemost.* — 2006. — **95**. — P. 782-787.
 8. *Hillman M. A., Wilke R. A., Caldwell M. D.* Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to CYP2C9 genotype // *Pharmacogenetics*. — 2004. — **14**, № 8. — P. 539-547.
 9. *Kangelaris K., Bent S., Nussbaum R.* et al. Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin // *J. Gen. Intern. Med.* — 2009. — **24**. — P. 656-664.
 10. *Kohler H. P., Grant P. J.* Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — **342**, № 24. — P. 1792-1780.
 11. *Mlynarsky L., Bejarano-Achache I., Muszkat M.* et al. Factor VII R353Q genetic polymorphism is associated with altered warfarin sensitivity among CYP2C9*1/*1 carriers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2012. — **68**. — P. 617-627.
 12. *Ossei-Gerning N., Mansfield M. W., Stickland M. H.* et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — **17**, № 1. — P. 33-37.
 13. *Rieder M. J., Reiner A. P., Gage B. F.* et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — **352**. — P. 2285-2293.
 14. *Ritchie M. D., Hahn L. W., Moore J. H.* Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity // *Genetic Epidemiol.* — 2003. — **24**, № 2. — P. 150-157.
 15. *Ruano G., Tbompson P. D., Villagra D.* et al. High carrier prevalence of combinatorial CYP2C9 and VKORC1 genotypes affecting warfarin dosing // *Personal. Medicine*. — 2008. — **5**, № 3. — P. 225-232.
 16. *Wadelius M., Chen L. Y., Eriksson N.* et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism // *Hum. Genet.* — 2007. — **121**. — P. 23-34.
 17. *Zhu Y., Shennan M., Reynolds K.* et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (1639GA) and CYP2C9 genotypes // *Clin. Chem.* — 2007. — **53**, № 7. — P. 1199-1205.

Получено 7.03.2014

РОЛЬ МІЖГЕННИХ ВЗАЄМОДІЙ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ ФЕРМЕНТИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ НЕПРЯМИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ, ТА ГЕНІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПІДБОРІ ДОЗИ ВАРФАРИНУ

І. В. Малярчук, Н. Г. Горovenko*

Державна установа “Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України”, 04114 Київ
*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, 04112 Київ

У 155 хворих, які перенесли операцію протезування серцевих клапанів, проведено аналіз залежності підбраної дози варфарину від комбінацій генів *VKORC1*, *CYP2C9*, *PAI-1* і *FGB*. Зміна дози варфарину здійснювалась на підставі значень міжнародного нормалізованого відношення. Встановлено, що не в усіх пацієнтів підбрана доза варфарину була у межах рекомендованого Управлінням з контролю за продуктами харчування і лікарськими препаратами (*FDA*, США) діапазону дози відповідно з генотипом за генами *VKORC1*, *CYP2C9*. Методом мультифакторної просторової редукції встановлено, що найбільша частина ентропії (14,4 %) у випадку зменшеної проти рекомендованої дози пов'язана з поліморфним варіантом G1639A гена *VKORC1*. Ентропія при сумісній взаємодії поліморфних варіантів 5G/4G (*PAI-1*) та C148T (*FGB*) збільшувалась на 1,53 %. Для визначення індивідуальної початкової дози варфарину доцільно доповнити панель досліджуваних молекулярно-генетичних маркерів генами системи гемостазу, зокрема *PAI-1*.

**ROLE OF INTERGENIC INTERACTIONS OF GENES, WHICH ENCODE
ENZYMES OF BIOTRANSFORMATION OF INDIRECT ANTICOAGULANTS
AND HEMOSTASIS SYSTEM GENES IN WARFARIN DOSE ADJUSTMENTS**

I. V. Maliarchuk, N. G. Gorovenko*

State Institution "Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS Ukraine", 04114 Kyiv
*P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Ukraine,
04112 Kyiv

Analyzed was a dependence of warfarin maintenance dose on the combination of genes *VKORC1*, *CYP2C9*, *PAI-1* и *FGB* in 155 patients, who underwent surgery for heart valve prosthesis. Warfarin dose was adjusted based on values of the international normalized ratio. The results obtained showed that not all patients had warfarin maintenance dose corresponding to warfarin dosage range recommended by the US Food and Drug Administration according to genotype for genes *VKORC1*, *CYP2C9*. The method of multifactor dimensionality reduction helped reveal that most of the entropy (14.42 %) in case of reduced vs. recommended warfarin dose was associated with polymorphic variant of gene G1639A (*VKORC1*). Entropy incase of joint interaction of polymorphic variants 5G/4G (*PAI-1*) and C148T (*FGB*) increased by 1.53 %. To determine individual initial warfarin dose it is reasonable to supplement the test panel of molecular genetic markers with hemostasis system genes, in particular *PAI-1*.