

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *CYP2C9* И *VKORC1* НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

И.В. Зотова<sup>1,2</sup>, А.Г. Никитин<sup>1</sup>, Э.Н. Фаттахова<sup>2</sup>, А.Н. Бровкин<sup>1</sup>, Д.С. Ходырев<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Лаврикова<sup>1</sup>, М.Ю. Исаева<sup>1</sup>, А.С. Косухина<sup>4</sup>, В.В. Носиков<sup>1</sup>, Д.А. Затейщиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup>Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, г. Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ "Городская больница №17", г. Москва

<sup>4</sup>ГБУЗ "Городская больница №51", г. Москва

Для изучения распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *VKORC1* у русских больных, проживающих в г. Москве, и оценки влияния генетических факторов на терапию варфарином было проведено генотипирование 400 пациентов. Дозировка варфарина, необходимая для достижения целевых значений МНО, различалась у носителей различных генотипов полиморфных маркеров гена *CYP2C9*, при этом наибольшая средняя доза требовалась для носителей генотипа *\*1/\*1*, а наименьшая – для носителей аллелей *\*2* и *\*3*. Для полиморфного маркера *G(-1639)A* гена *VKORC1* дозировка варфарина, необходимая для достижения целевых значений МНО, различалась у носителей различных генотипов, наибольшая средняя доза требовалась носителям генотипа *GG*, а наименьшая – носителям генотипа *AA*. Полученные данные позволят разработать более точный алгоритм выбора начальной дозы варфарина в зависимости от генотипов полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *VKORC1*.

**Ключевые слова:** варфарин, полиморфный маркер, индивидуальная чувствительность, фармакогенетика.

### THE AFFECT OF INFLUENCE OF GENES' POLYMORPHISMS *CYP2C9* AND *VKORC1* ON THE SAFETY OF THE THERAPY BY WARFARIN

Zotova I.V., Nikitin A.G., Fattakhova E.N., Brovkin A.N., Khodyrev D.S., Lavrikova E.Y., Isaeva M.Y., Kosukhina A.S., Nosikov V.V., Zateyshchikov D.A.

To study the distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers of genes *CYP2C9* and *VKORC1* of Russian patients who live in Moscow, and in order to assess the influence of genetic factors on warfarin therapy 400 patients have been genotyped. The dosage of warfarin which is required for achievement of INR target values has been different among owners of different genotypes of polymorphic markers of genes *CYP2C9*. Meanwhile the highest average dose has been required for genotype *\*1/\*1* and the lowest – for owners of alleles *\*2* and *\*3*. For polymorphism *G(-1639)A* of the gene *VKORC1* the dosage of warfarin which is required for achievement of the INR target values, has been different among owners of different genotypes. The highest average dose has been required for genotype *GG*, and the lowest – for genotype *AA*. The results will allow to work out more accurate algorithm of choosing of the initial dose of warfarin depending on the genotypes of polymorphic markers of genes *CYP2C9* and *VKORC1*.

**Key words:** warfarin, a polymorphic marker, individual sensitivity, pharmacogenetics.

Варфарин – самый используемый в мире  
непрямой антикоагулянт. Его основные пре-

имущества перед другими кумаринами заклю-  
чаются в более высокой прогнозируемости те-

рапевтического действия, быстром начале действия и относительно быстром прекращении действия при снижении дозы или отмене препарата.

Механизм действия варфарина основан на ингибировании витамин-К-редуктазы и витамин-К-эпоксидредуктазы. В результате в печени образуются частично декарбоксилированные, иммунологически определяемые, но биологически неактивные факторы свертывания [1-5].

Доза варфарина, стабильность его антикоагулянтного эффекта и риск кровотечений зависят от пола, возраста, сопутствующих заболеваний, количества витамина К в пище, приема лекарственных препаратов и генетических особенностей. Не так давно стало ясно, что индивидуальную чувствительность к лекарственному средству во многом формирует наследственная предрасположенность [6]. Предполагается, что генетическая вариабельность обеспечивает до 30-40% различий в действии препарата.

В настоящее время найдено более 30 генов, которые кодируют белки, оказывающие влияние на действие варфарина. Обнаружено около тысячи однонуклеотидных полиморфных маркеров этих генов.

Наибольший вклад в вариабельность действия варфарина дает полиморфизм гена цитохрома P450 2C9 (*CYP2C9*) и гена субъединицы 1 витамин-К-эпоксидредуктазы (*VKORC1*) [6, 7].

S-варфарин метаболизируется в печени цитохромом P450 2C9 (*CYP2C9*) с образованием 6-гидроксиварфарина и 7-гидроксиварфарина, которые выводятся с желчью.

Полиморфизм генов изоферментов цитохрома P450 имеет ярко выраженную этническую специфичность. Различия в действии препаратов, регистрируемые в различных этнических группах – широко известный и мало изученный факт. В последние годы появилось все больше оснований для пристального изучения таких различий, поскольку в абсолютном большинстве случаев (по крайней мере, в нашей стране) эти данные не учитываются при разработке рекомендаций.

У гомозиготных носителей нормального аллеля *CYP2C9\*1* метаболизм и элиминация S-варфарина не нарушены. Наиболее изучены два полиморфных маркера гена *CYP2C9*, приводящих к значительному снижению скорости гидроксилирования варфарина – *Arg144Cys* (аллель *CYP2C9\*2*) и *Ile359Leu* (аллель *CYP2C9\*3*) [8, 9]. Носительство всех вышеперечисленных

аллелей приводит к снижению скорости гидроксилирования варфарина, и, соответственно, к снижению его дозировки [10, 11].

Ген, кодирующий витамин-К-эпоксидредуктазу (*VKORC1*), был открыт в 2004 г. [12, 13]. Исследование полиморфизма этого гена выявило его выраженное влияние на чувствительность к непрямым антикоагулянтам.

Изучен и описан целый ряд полиморфных маркеров гена *VKORC1* [14-19], при этом большинство замен локализовано в нетранслируемых областях. При исследовании последовательности гена *VKORC1* у 11 больных, которым было достаточно низкой дозы (< 1,5 мг/сут), и 5 больных, которым требовалась высокая доза (> 6 мг/сут), выявлен промоторный полиморфизм *G(-1639)A*. Было показано, что активность промотора, содержащего аллель *-1639G*, на 44% выше, чем активность промотора с аллелем *A*. Активация транскрипции гена *VKORC1* приводит к увеличению синтеза витамин-К-эпоксидредуктазы и, соответственно, к развитию резистентности к варфарину [20].

Обнаружена выраженная ассоциация этого полиморфного маркера гена *VKORC1* с наличием резистентности или сверхчувствительности к варфарину. Например, больные с высокой чувствительностью к варфарину в 93% случаев оказались носителями аллеля *-1639A*. А среди больных с резистентностью к варфарину 86% были гомозиготными носителями аллеля *-1639G*. Частоты встречаемости этих аллелей в трех этнических группах (белые, негры, азиаты) коррелируют с межрасовыми различиями в дозах варфарина [21]. Высокая встречаемость аллеля *-1639A* у китайцев и малайцев приводит к широкой распространенности сверхчувствительности к варфарину в этих этнических группах. Напротив, аллель *-1639A* крайне редок у представителей негроидной расы, в связи с чем им чаще требуются высокие поддерживающие дозы варфарина [22].

Главная задача всех перечисленных исследований – попытка вычисления индивидуальной дозы варфарина, и в большинстве работ получены сходные результаты – гены *VKORC1* и *CYP2C9* в сочетании с фенотипическими факторами определяют 50-60% вариабельности дозы варфарина [7, 23]. На основании метаанализа многочисленных работ, посвященных фармакокинетике и фармакодинамике варфарина, принято считать, что определение полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *VKORC1*

может быть оправдано перед началом терапии варфарином и может существенно снизить риски такой терапии, однако существуют и противоположные точки зрения [24], и на сегодняшний день не получено окончательного ответа на вопрос о целесообразности использования генетических тестов для определения дозы варфарина, особенно для российской популяции, где большая часть исследований проводилась на выборках, не превышающих нескольких десятков человек.

В настоящей работе была поставлена задача изучить распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *VKORC1* у русских больных, проживающих в г. Москве, и оценить влияние генетических факторов на терапию варфарина.

**Материал и методы.** В исследование было включено 400 больных (247 мужчин и 153 женщины), госпитализированных в кардиологические стационары г. Москвы. Средний возраст составил  $62,2 \pm 4,9$  лет, среди обследованных мерцание предсердий зарегистрировано у 348 (87%) больных, трепетание предсердий – у 52 (13%).

В исследование не включались больные с вторичной мерцательной аритмией (МА,) у 8 больных (1,8%) МА была расценена как идиопатическая. У подавляющего большинства больных – 296 (74%), наблюдалась тахисистолическая форма МА. У 260 (65%) больных данное нарушение ритма было выявлено впервые. У 140 (35%) больных эпизод мерцательной аритмии был очередным, из них у 124 (31%) рецидивы МА были раз в месяц и чаще. Средняя длительность настоящего периода МА составила  $137,3 \pm 36,30$  дней. У 80 больных определить длительность периода МА не удалось. У 96 (24%) больных МА была выявлена случайно, при посещении врача по другому (не кардиологическому) поводу. Остальные пациенты имели симптомы аритмии, или признаки сердечной недостаточности (СН), которые и послужили причиной обращения к врачу.

Избыточная масса тела (ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ ) отмечалась у 300 (75%) больных. 76 (19%) больных курили на момент обследования, у 148 человек (37%) курение отмечено в анамнезе.

В исследование не включались пациенты с некомпенсированным гипо- или гипертиреозом (по результатам анализа крови на ТТГ, Т4 и Т3). Среди обследованных было 32 человека (8%) с

заболеваниями щитовидной железы – 13 больных с узловым зобом и 4 – с тиреоидитом. На момент обследования у всех больных был достигнут эутиреоз.

Из клинических факторов риска тромбоэмболических осложнений у включенных в исследование отмечены следующие: большинство страдали артериальной гипертензией – 364 (91%), 144 (36%) больных имели ИБС в анамнезе, 15 (3,7%) – инфаркт миокарда, 17 (4,2%) пациентов страдали облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. 40 человек (9,8%) были старше 75 лет. Признаки сердечной недостаточности наблюдались у 276 (69%) больных, из них почти у трети (27%) на момент обследования класс по NYHA был III и более. Из числа обследованных больных инсульт в анамнезе имели 15 (3,7%), сахарный диабет – 68 (17%). Индекс  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  отмечался у 340 (85%) больных, больные с индексом  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=0$  в исследование не включались. Распределение по значению индекса  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  оказалось следующим: 1 балл – 60 (15%) пациентов, 2 балла – 264 (66%) пациента, 3 балла – 64 (16%) пациента, 4 балла – 8 (1,9%) пациентов, 5 баллов – 4 (0,9%) пациента.

На основании клинических и лабораторных (гематологический и биохимический анализы крови, коагулограмма) параметров рассчитывалось значение индекса HAS-BLED. Значение индекса  $\text{HAS-BLED} \geq 3$  (высокий геморрагический риск) выявлено у 52 (13%) больных.

До включения в исследование почти треть больных (28%) не получали терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Среди остальных больных только 25% получали антиагреганты (аспирин в суточной дозе 75-125 мг). До включения в исследование антикоагулянты никто из обследованных больных не получал. Всем пациентам проводился подбор поддерживающей дозы варфарина (целевое МНО 2,0-3,0). Диапазон поддерживающих доз варфарина варьировал от 1,25 мг до 15 мг. Эпизоды избыточной гипокоагуляции (МНО  $>3$ ) в период подбора дозы варфарина отмечались у 26% больных. Тяжелых кровотечений не отмечалось, частота не тяжелых кровотечений в период подбора дозы варфарина составила 8,4% (18 случаев: 5 – макрогематурия, 7 – носовые кровотечения, 4 – кровотокающий геморрой, 2 – множественные спонтанные подкожные гематомы).

Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством экстракции фенолом-

хлороформом после инкубации образцов крови с протеиназой К в присутствии 0,1% додецилсульфата натрия [25].

Аmplификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили с помощью ПЦР «в реальном времени» на термоциклере «ABI StepOnePlus» (Applied Biosystems) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ Трис-НСl, рН 8,8, 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01%-ный Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров, 250 нМ флуоресцентных зондов, 1,5 ед. Таq ДНК-полимеразы (термостабильная ДНК-полимераза Таq производства ЗАО «Евроген», г. Москва, олигонуклеотидные праймеры синтезированы ЗАО «Евроген», г. Москва, флуоресцентные зонды синтезированы ООО «ДНК-Синтез», г. Москва), 50-100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагментов ДНК: 95°C/2 мин – 1-й цикл; 94°C/10 сек, 54-66°C/60 – 40 циклов, условия ПЦР, последовательности праймеров, флуоресцентных зондов и метод детекции генотипов для исследованных локусов приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Последовательности праймеров, флуоресцентных зондов и особенности амплификации полиморфных участков генов CYP2C9, VKORC1**

Ген	Полиморфный маркер	Метод генотипирования	Последовательность праймеров, 5'-3'	Последовательность зондов, 5'-3'	Температура отжига, °С
CYP2C9	rs1799853	ТаqMan	cctgttaggaattgtttca cacccttggttttctca	cattgaggacCgtgttcaag cattgaggacTgtgttcaag	58
	rs1057910	ТаqMan	ccaggaagagattgaacg gggaatgagatagtttctga	tccagagatacAttgaccttct tccagagatacCttgaccttct	58
VKORC1	rs9923231	ТаqMan	ctaggattataggcgtgag ggaagtcaagcaagagaa	cgcaccCggccaat cgcaccTggccaat	60

Используемые в зондах флуоресцентные красители – FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX (гексахлорофлуоресцеин), тушитель флуоресценции – BHQ-1, в последовательности зонда позиция полиморфизма синтезирована с применением модификации LNA (locked nucleic acid).

Обозначения полиморфных маркеров даны в соответствии с базой данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Статистический анализ распределения частот генотипов проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Вычисления производили с помощью программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай-контроль"» [26] и пакета статистических программ SPSS версии 17.

### Результаты и обсуждение

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров генов VKORC1 и CYP2C9 в группе пациентов соответствовало распределению Харди-Вайнберга, что говорит об отсутствии ошибок в формировании выборки и при генотипировании.

Существенных отличий от частот аллелей и генотипов в европейской популяции обнаружено не было (табл. 2-4).

Дозировка варфарина, необходимая для достижения целевых значений МНО, различалась у носителей различных генотипов полиморфных маркеров гена CYP2C9 (табл. 5), при этом, наибольшая средняя доза требовалась для носителей генотипа \*1/\*1, а наименьшая – для носителей аллелей \*2 и \*3. Статистически значимые различия были обнаружены между группами пациентов с генотипами \*1/\*1 и носителями других вариантов, в то время как при сравнении групп носителей \*2 и \*3 уровень значимости был больше 0,05 из-за малого количества пациентов с такими генотипами.

В большом числе работ установлено, что носители аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 нуждаются в более низких суточных дозах варфарина [11, 27-31]. Например, у больных, получавших низкую дозу варфарина (10,5 мг/нед), частота выявления аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 была в 6 раз выше, чем у получавших среднюю дозу [11]. Установлено, что у носителей аллелей

*CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* существенно снижен клиренс S-варфарина (клиренс R-варфарина не различался) [32].

По результатам мета-анализа 9 исследований установлено, что носительство аллелей *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* приводит к снижению суточной дозы варфарина на 17 и 37% соответственно. Полиморфизм *CYP2C9* приводит к 2-

3-кратному увеличению риска кровотечений в период подбора дозы варфарина [33, 34], но не повышает риск кровотечений при поддерживающей терапии [35]. Это наблюдение свидетельствует в пользу того, что фармакогенетические данные важны для подбора дозы варфарина и не имеют существенного значения в последующем периоде лечения.

Таблица 2

**Сравнение частот генотипов полиморфного маркера *Arg144Cys* гена *CYP2C9* в обследованной выборке с рассчитанными по равновесию Харди-Вайнберга (тест хи-квадрат,  $df = 1$ )**

Генотипы	Случаи	HWE	$\chi^2$	$p$
	n = 400	n = 400		
Генотип <i>Arg/Arg</i>	329/0,823	326/0,814	0,36	0,55
Генотип <i>Arg/Cys</i>	64/0,159	70/0,176		
Генотип <i>Cys/Cys</i>	7/0,018	4/0,01		

Таблица 3

**Сравнение частот генотипов полиморфного маркера *Ile359Leu* гена *CYP2C9* в обследованной выборке с рассчитанными по равновесию Харди-Вайнберга (тест хи-квадрат,  $df = 1$ )**

Генотипы	Случаи	HWE	$\chi^2$	$p$
	n = 400	n = 400		
Генотип <i>Ile/Ile</i>	363/0,908	359/0,899	2,306	0,13
Генотип <i>Ile/Leu</i>	32/0,081	40/0,099		
Генотип <i>Leu/Leu</i>	5/0,012	1/0,003		

Таблица 4

**Сравнение частот генотипов полиморфного маркера *G(-1639)A* гена *VKORC1* в обследованной выборке с рассчитанными по равновесию Харди-Вайнберга (тест хи-квадрат,  $df = 1$ )**

Генотипы	Случаи	HWE	$\chi^2$	$p$
	n = 400	n = 400		
Генотип <i>GG</i>	148/0,369	152/0,38	0,21	0,64
Генотип <i>GA</i>	197/0,494	189/0,473		
Генотип <i>AA</i>	55/0,137	59/0,147		



Для полиморфного маркера *G(-1639)A* гена *VKORC1* дозировка варфарина, необходимая для достижения целевых значений МНО, различалась у носителей различных генотипов, наибольшая средняя доза требовалась носителям генотипа *GG*, а наименьшая – носителям генотипа *AA*, между группами носителей генотипа *GG* и генотипов *GA* и *AA* были обнаруже-

ны статистически значимые различия (табл. 6).

Для исключения возможного влияния генотипов полиморфных маркеров гена *CYP2C9* отдельно была проанализирована группа носителей генотипа *\*1\*/1*, в которой дозы варфарина оказались выше, но соотношение между генотипами маркера *G(-1639)A* гена *VKORC1* не изменилось (данные не показаны).

Таблица 5

**Зависимость поддерживающей дозы варфарина  
от генотипов полиморфных маркеров гена *CYP2C9***

Генотипы	Доза варфарина, мг/сут	Уровень значимости
Генотип <i>*1*/1</i>	5,20±1,68	p = 0,023
Генотип <i>*1*/2</i>	3,84±1,79	p > 0,05
Генотип <i>*1*/3</i>	3,78±1,83	p > 0,05
Генотип <i>*2*/3</i>	3,32±1,19	p > 0,05
Генотип <i>*2*/2</i>	3,23±1,41	p > 0,05
Генотип <i>*3*/3</i>	3,29±1,22	p > 0,05

Таблица 6

**Зависимость поддерживающей дозы варфарина  
от генотипов полиморфного маркера *G(-1639)A* гена *VKORC1***

Генотипы	Доза варфарина, мг/сут	Уровень значимости
Генотип <i>GG</i>	5,62±1,12	p = 0,015
Генотип <i>GA</i>	4,31±1,92	p > 0,05
Генотип <i>AA</i>	4,06±1,79	p > 0,05

Полученные нами результаты подтверждают более ранние данные отечественных авторов на малых выборках и позволят разработать более

точный алгоритм выбора начальной дозы варфарина, в зависимости от генотипов полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *VKORC1*.

### Литература

1. Prendergast F G, Mann K G. Differentiation of metal ion-induced transitions of prothrombin fragment 1. *J. Biol. Chem.* 1977; 252 (3): 840-50.
2. Borowski M, Furie B C, Bauminger S, Furie B. Prothrombin requires two sequential metal-dependent conformational transitions to bind phospholipid. Conformation-specific antibodies directed against the phospholipid-binding site on prothrombin. *J. Biol.*

*Chem.* 1986; 261 (32): 14969-75.

3. Nelsestuen G L. Role of gamma-carboxyglutamic acid. An unusual protein transition required for the calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *J. Biol. Chem.* 1976; 251 (18): 5648-56.

4. Nelsestuen G L, Zytkevich T H, Howard J B. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 (19): 6347-50.

5. Choonara I A, Malia R G, Haynes B P et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 25 (1): 1-7.
6. Owen Ryan P, Gong Li, Sagreiya Hersh, Klein Teri E., Altman Russ B. VKORC1 Pharmacogenomics Summary. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20 (10): 642-44.
7. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J*. 2007; 7 (2): 99-111.
8. Schwarz U I. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33 Suppl 2: 23-30.
9. Tai Guoying, Farin Frederico, Rieder Mark J et al. In-vitro and in-vivo effects of the CYP2C9\*11 polymorphism on warfarin metabolism and dose. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15 (7): 475-81.
10. Muszkat Mordechai, Blotnik Simcha, Elami Amir, Krasilnikov Irena, Caraco Yoseph. Warfarin metabolism and anticoagulant effect: a prospective, observational study of the impact of CYP2C9 genetic polymorphism in the presence of drug-disease and drug-drug interactions. *Clin Ther*. 2007; 29 (3): 427-37.
11. Higashi Mitchell K, Veenstra David L, Kondo L Midori et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002; 287 (13): 1690-98.
12. Li Tao, Chang Chun-Yun, Jin Da-Yun et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004; 427 (6974): 541-44.
13. Rost Simone, Fregin Andreas, Ivaskevicius Vytautas et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004; 427 (6974), 537-41.
14. Obayashi Kyoko, Nakamura Katsunori, Kawana Junichi et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80 (2): 169-78.
15. Loebstein Ronen, Dvoskin Ilana, Halkin Hillel et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood*. 2007;109 (6): 2477-80.
16. D'Andrea Giovanna, D'Ambrosio Rosa Lucia, Di Perna Pasquale et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005; 105 (2): 645-49.
17. Rieder Mark J, Reiner Alexander P, Gage Brian F et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005; 352 (22): 2285-93.
18. Harrington Dominic J, Underwood Sarah, Morse Colin et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost*. 2005; 93 (1): 23-26.
19. Bodin L, Horellou M H, Flaujac C, Lorient M A, Samama M M. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost*. 2005;3 (7): 1533-35.
20. Yuan Hsiang-Yu, Chen Jin-Jer, Lee M T Michael et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet*. 2005;14 (13): 1745-51.
21. Geisen Christof, Watzka Matthias, Sittlinger Katja et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2005; 94 (4): 773-9.
22. Aquilante Christina L., Langaee Taimour Y., Lopez Larry M. et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79 (4): 291-302.
23. Takahashi Harumi, Wilkinson Grant R, Nutescu Edith A et al. 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. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16 (2): 101-110.
24. Hynicka Lauren M, Cahoon William D Jr, Bukaveckas Bonny L. Genetic testing for warfarin therapy initiation. *Ann Pharmacother*. 2008; 42 (9): 1298-1303.
25. Johns M B, Paulus-Thomas J E. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol. *Anal Biochem*. 1989; 180 (2): 276-8.
26. Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» [[http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)].
27. Lindh Jonatan D, Lundgren Stefan, Holm Lennart, Alfredsson Lars, Rane Anders. Several-fold increase in risk of overanticoagulation by CYP2C9 mutations. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78 (5): 540-50.
28. Peyvandi Flora, Spreafico Marta, Siboni Simona Maria, Moia Marco, Mannucci Pier Mannuccio. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75 (3): 198-203.
29. Joffe Hylton V, Xu Ruliang, Johnson F Bradley et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost*. 2004; 91(6): 1123-28.

30. Leung A Y, Chow H C, Kwong Y L et al. Genetic polymorphism in exon 4 of cytochrome P450 CYP2C9 may be associated with warfarin sensitivity in Chinese patients. *Blood*. 2001;98 (8): 2584-87.

31. Tabrizi Arash Rafii, Zehnbauer Barbara A, Borecki Ingrid B et al. The frequency and effects of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms in patients receiving warfarin. *J Am Coll Surg*. 2002; 194 (3): 267-73.

32. Scordo Maria Gabriella, Pengo Vittorio, Spina Edoardo et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72 (6): 702-10.

33. Visser Loes E, van Vliet Martin, van Schaik Ron H N et al. The risk of overanticoagulation in patients with cytochrome P450 CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Pharmacogenetics*. 2004; 14 (1): 27-33.

34. Voora Deepak, Eby Charles, Linder Mark W et al. Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype. *Thromb Haemost*. 2005; 93 (4):700-705.

35. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000; 96 (5): 1816-19.

#### Информация об авторах:

И.В. Зотова – с.н.с. лаборатории генетики ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ "Учебно-научный медицинский центр" УД Президента РФ, к.м.н.  
E-mail: irinazotova@bk.ru

А.Г. Никитин – зав. лабораторией генетики ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.б.н.  
E-mail: avidn@gmail.com

Э.Н. Фаттахова – врач-кардиолог по оказанию неотложной помощи ГБУЗ г. Москвы Городская больница №17 ДЗМ  
А.Н. Бровкин – с.н.с. лаборатории генетики ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.б.н.

Д.С. Ходырев – с.н.с. лаборатории генетики ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.б.н.

Е.Ю. Лаврикова – с.н.с. лаборатории генетики ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.б.н.

М.Ю. Исаева – врач-кардиолог консультативно-диагностического центра ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.м.н.

В.В. Носиков – зав. лабораторией молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научного центра РФ "ГосНИИ генетика"; в.н.с. лаборатории генетики ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, д.б.н., профессор.  
E mail: nosikov@genetika.ru

Д.А. Затейщиков – профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ "Учебно-научный медицинский центр" УД Президента РФ, в.н.с. лаборатории генетики ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, д.м.н.  
E mail: dz@bk.ru