

Влияние носительства полиморфных аллелей гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом

Кантемирова Б.И.^{1*}, Чернышева Е.Н.¹, Орлова Е.А.¹, Абдуллаев М.А.¹,
Петрова О.В.^{1,2}, Ростошвили Г.А.¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия;

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Астрахань, Россия

Реферат

Актуальность. Известна роль полиморфизма гена VKORC1 (1639G>A, rs9923231) в повышенной чувствительности к варфарину и гипокоагуляции. Доказано, что полиморфизмы в гене VKORC1 могут приводить к прогрессированию атеросклероза и гиперкоагуляции, и, следовательно, могут быть факторами, способствующими развитию острого коронарного синдрома.

Цель. Изучить влияние носительства полиморфных генотипов гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели пациентов с острым коронарным синдромом.

Материал и методы исследования. В пилотном обсервационном одномоментном исследовании приняли участие 77 пациентов, которые находились под наблюдением в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани и сосудистого центра Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань) в период с октября 2020 г. по май 2021 г. Генотипирование по CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 проводили на ПЦР-анализаторе. Для статистической обработки определяли критерии Харди–Вайнберга и Стьюдента; 95% доверительный интервал с использованием программ Statistica Trial 13 и IBM SPSS Statistics 26.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Существенные отличия касались частоты гемодинамически значимого стеноза у гомозиготных носителей GG гена VKORC1 по сравнению с группой носителей GA генотипа — 3 (8,8%) против 7 (22,5%); $p = 0,0058$. У носителей генотипов GA и GG наиболее часто диагностировали инфаркт миокарда (Q- и не Q-образующий). У носителей генотипа AA чаще устанавливали впервые возникшую или прогрессирующую стенокардию. Уровень гипергликемии и триглицеридемии был наиболее высоким в группе пациентов с генотипом AA гена VKORC1.

Вывод. Установлены статистически значимые различия в клинико-лабораторных показателях пациентов с острым коронарным синдромом, носителей различных генотипов гена VKORC1.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, полиморфизм генов, чувствительность к варфарину, гиперкоагуляция.

Для цитирования: Кантемирова Б.И., Чернышева Е.Н., Орлова Е.А., Абдуллаев М.А., Петрова О.В., Ростошвили Г.А. Влияние носительства полиморфных аллелей гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):737–743. DOI: 10.17816/KMJ2022-737.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-737

The effect of polymorphic alleles carriage of the VKORC1 gene on clinical and laboratory parameters in patients with acute coronary syndrome

Kantemirova B.I.^{1*}, Chernysheva E.N.¹, Orlova E.A.¹, Abdullaev M.A.¹, Petrova O.V.^{1,2}, Rostoshvili G.A.¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

*Для переписки: belakantemirova@rambler.ru

Поступила 14.12.2021; принята в печать 01.03.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: belakantemirova@rambler.ru

Submitted 14.12.2021; accepted 01.03.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. The role of the VKORC1 (1639G>A, rs9923231) gene polymorphism in hypersensitivity to warfarin and hypocoagulation is known. It has been proven that polymorphisms in the VKORC1 gene can lead to the progression of atherosclerosis and hypercoagulability, and, therefore, can be factors contributing to the development of acute coronary syndrome.

Aim. To study the effect of polymorphic genotypes carriage of the VKORC1 gene on the clinical and laboratory parameters of patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. The pilot observational cross-sectional study involved 77 patients who were under observation in the conditions of the Federal Center for Cardiovascular Surgery in Astrakhan and the vascular center of Kirov City Hospital No. 3 (Astrakhan), from October 2020 to May 2021. Genotyping for CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 on a PCR analyzer was performed. For statistical processing, the Hardy–Weinberg and Student criteria; 95% confidence interval were determined using Statistica Trial 13 and IBM SPSS Statistics 26.0. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Significant differences related to the frequency of hemodynamically significant stenosis in homozygous carriers of the GG gene for VKORC1 compared with the group of carriers of the GA genotype — 3 (8.8%) versus 7 (22.5%); $p = 0.0058$. Carriers of the GA and GG genotypes were most often diagnosed with myocardial infarction (*Q*- and non-*Q*-forming). Carriers of the AA genotype were more likely to have new or progressive angina pectoris. The level of hyperglycemia and triglyceridemia was the highest in the group of patients with the AA genotype, VKORC1 gene.

Conclusion. Statistically significant differences were established in the clinical and laboratory parameters of patients with acute coronary syndrome, carriers of different genotypes of the VKORC1 gene.

Keywords: acute coronary syndrome, gene polymorphism, warfarin sensitivity, hypercoagulability.

For citation: Kantemirova BI, Chernysheva EN, Orlova EA, Abdullaev MA, Petrova OV, Rostoshvili GA. The effect of polymorphic alleles carriage of the VKORC1 gene on clinical and laboratory parameters in patients with acute coronary syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):737–743. DOI: 10.17816/KMJ2022-737.

Актуальность

Роль витамина К (ВК) в механизмах активации свёртывающей системы крови известна давно. ВК участвует в синтезе протромбина, факторов свёртывания крови VII, IX, X, антикоагуляционных протеинов С, S и Z, остеокальцина в костной ткани [1].

В организм человека ВК поступает преимущественно в неактивной форме, инертной для процессов гиперкоагуляции. Перевод ВК в активную форму осуществляется ферментом эпоксидредуктазой. После приобретения функциональной активности ВК начинается посттрансляционное карбоксилирование ВК-зависимых белков. Незрелость или дефицит фермента эпоксидредуктазы могут приводить к тотальному снижению активности всех ВК-зависимых факторов свёртывания крови. Дефекты активности эпоксидредуктазы могут иметь наследственные причины. Субъединица 1 комплекса эпоксидредуктазы ВК кодируется геном VKORC1 [2].

Генетические полиморфизмы гена VKORC1, участвующего в превращении ВК, могут влиять не только на риск тромбозов и кровотечений, но и на формирование индивидуального ответа на пероральные антикоагулянты [3, 4].

Некоторые полиморфизмы гена VKORC1 уменьшают количество функционального фер-

мента VKORC1, необходимого для активации ВК-зависимых свёртывающих белков. Наиболее распространённый полиморфизм гена VKORC1, известный как VKORC1A, представляет собой изменение одного нуклеотида в промоторной области VKORC1, приводящее к изменению сайта связывания фактора транскрипции. В частности, нуклеотид гуанин заменён аденином (1639G>A, rs9923231), что приводит к снижению синтеза белка VKORC1, необходимого для преобразования ВК в функционально зрелую форму, способную активировать белки свёртывания [5, 6]. Носители этого полиморфизма реагируют на более низкие дозы варфарина и подвергаются более высокому риску побочных эффектов, связанных с чрезмерной гипокоагуляцией [5–9]. Выявлены этнические особенности в частоте носительства полиморфизма 1639G>A, rs9923231 гена VKORC1 [10–12].

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) в качестве базисной терапии, поддерживающей реологические свойства крови, в большинстве своём получают двойную антиагрегантную терапию, включающую ингибиторы тиенопиридинов или тикагрелор и ацетилсалициловую кислоту. По показаниям, после проведения чрескожного коронарного вмешательства, с учётом лабораторных

изменений активности свёртывающей системы крови и наличия сопутствующих заболеваний, пациентам могут быть назначены антикоагулянты, в том числе и пероральные формы. В связи с чем возможность генотипирования пациентов с ОКС по генам, обеспечивающим антиагрегантный и антикоагуляционный ответ в 1-е сутки после поступления в стационар, для получения ургентной терапии представляется важным диагностическим исследованием.

В то же время, встречаются отдельные публикации, свидетельствующие о роли носительства полиморфных генотипов VKORC1 на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании Wang и соавт. было обнаружено, что наличие аллеля С локуса +2255 увеличивает риск сосудистых заболеваний почти вдвое: 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,58 до 2,41, $p < 0,001$ для инсульта; ДИ от 1,24 до 2,38, $p < 0,01$ для ишемической болезни сердца и ДИ от 1,04 до 3,48, $p < 0,05$ для аневризмы аорты [13].

Авторы предположили, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у носителей генотипов не ТТ гена VKORC1, вероятно, связан с низким уровнем недокарбоксилированного остеокальцина, индуцированного отсутствием ВК. В этих условиях снижается депонирование кальция в костной ткани, что увеличивает риск кальцификации сосудов и способствует прогрессированию атеросклероза [14].

Подобные результаты, видимо, послужили основанием для проведения в 2009 г. исследования, касающегося изучения ассоциативной связи носительства однонуклеотидного полиморфизма VKORC1 (rs2359612) с клиническими исходами у пациентов, перенёвших имплантацию стента с лекарственным покрытием [15].

Проспективно была выделена геномная дезоксирибонуклеиновая кислота у 764 пациентов, перенёвших чрескожное коронарное вмешательство с сентября 2003 г. по декабрь 2006 г. Первичная конечная точка включала атеротромботические события, такие как сердечная смерть, инфаркт миокарда и негеморрагический инсульт. Средняя продолжительность наблюдения составила 631 ± 251 день. Оказалось, что генотип ТТ определялся у 83,8% пациентов, генотип без ТТ — у 16,2% больных. Группа без ТТ показала больше составных событий, чем группа с генотипом ТТ (7,3% против 3,0%, $p = 0,032$). В регрессионном анализе Кокса не ТТ генотип гена VKORC был значимым предиктором атеротромботических событий (ДИ 1,14–5,78) [15].

Интересна, на наш взгляд, работа А.О. Рубаненко и соавт., где носительство генотипов

VKORC1 у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий рассмотрена с позиции возможности усиления тромбообразования [16]. Гиперкоагуляция в данном случае объясняется способностью ВК-зависимых факторов свёртывания крови, например проконвертина, активировать тромбин с последующим усилением физиологической роли активируемого тромбином ингибитора фибринолиза. Было показано, что у пациентов с генотипом СС гена VKORC1, ассоциированного с более высокой концентрацией фермента внутри клетки, следует ожидать увеличения концентрации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более 210% в 1,4 раза чаще, чем у пациентов с генотипами ТТ и СТ [16]. Роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза у пациентов с ОКС с позиции маркера образования тромбов и ингибирования воспаления также рассматривалась в литературе [17].

Таким образом, изучение носительства полиморфных генотипов гена VKORC1 у пациентов с ОКС имеет свою диагностическую значимость, является обоснованным и актуальным.

Цель

Цель исследования — изучить влияние носительства полиморфных генотипов гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели пациентов с ОКС.

Материал и методы исследования

Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом» (2021–2023).

В работе с больными соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000), есть заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ Минздрава России» (протокол №2 от 14.04.2021). В пилотном наблюдательном одномоментном исследовании приняли участие 77 пациентов с ОКС, которым потребовалось чрескожное коронарное вмешательство в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани и сосудистого центра Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань) в период с октября 2020 г. по май 2021 г.

Клинические группы сравнения были стратифицированы по носительству аллелей гена VKORC1. Первая группа из 34 человек —

пациенты с ОКС, носители NM-генотипа (GG) гена VKORC1. Вторая группа из 31 человека — носители генотипа GA гена VKORC1. Третья группа была представлена пациентами с ОКС, носителями генотипа AA гена VKORC1 (12 человек).

Результаты генотипирования биологического материала (венозной крови) сопоставляли с клинико-лабораторными показателями у пациентов с ОКС при поступлении. Средний возраст больных составил $64,13 \pm 14,45$ года. Женщин было 35 (45,4%), мужчин — 42 (54,6%). Пациенты находились на двойной дезагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота + производное тиенопиридинов или ацетилсалициловая кислота + тикагрелор.

Определение полиморфных последовательностей гена VKORC1 (по идентификатору snp rs9923231) проводили на ПЦР-анализаторе¹ BioRad CFX96 в научно-исследовательском центре ФГБОУ ВО «Астраханского ГМУ Минздрава России» г. Астрахани. Детекцию генотипов VKORC1 у пациентов с ОКС осуществляли с помощью диагностического набора «ГенТест CYP2C9, VKORC1, CYP4F2» производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва).

Статистическая обработка результатов выполнена методами параметрической и непараметрической статистики. Определение соответствия частот генотипов в случайной выборке по частотам полиморфизмов в популяциях равновесию Харди–Вайнберга проводили методом χ^2 . Для определения средних величин, стандартных отклонений и достоверности групповых различий для совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерий Стьюдента (Т). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения частоты признаков в группах сравнения применяли программы статистической обработки Statistica Trial 13 и IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Переменные факторы были проанализированы с помощью скорректированного 95% ДИ.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных в общей выборке составил $64,13 \pm 14,45$ года (95% ДИ 35,23–93,03). Среди обследованных пациентов женщин было 35 (45,4%; 95% ДИ 0,34–0,56), мужчин — 42 (54,6%; ДИ 0,43–0,65). Практически у всех больных зарегистрирован избыточный индекс массы тела. Средний его показатель составил

$29,0 \pm 5,0$ кг/м² в общей группе наблюдения (95% ДИ 19–39).

Частоты генотипов гена VKORC1 проверяли на соответствие уравнению Харди–Вайнберга: $\chi^2=0,5757$; $p=0,4580$. Дикий генотип GG гена VKORC1 определён у 34 (44,2%) пациентов, промежуточный генотип GA — у 31 (40,3%), полиморфный генотип AA — у 12 больных (15,6%).

Влияние носительства генотипов VKORC1 (rs9923231) на клинико-лабораторные особенности пациентов с ОКС представлены в табл. 1.

По гендерному признаку пациенты с ОКС распределились в подгруппах наблюдения, с учётом генетических особенностей VKORC1, равномерно ($p_1=0,449$; $p_2=0,8627$).

В группе пациентов с ОКС, носителей генотипа AA гена VKORC1, вошедших в исследование, в структуре диагноза при поступлении наиболее часто фигурировала впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия: 9 (75%) против 3 (25%), $p=0,0489$ ($p < 0,05$). В то время как в группе гетерозиготных носителей генотипа GA и гомозиготных носителей генотипа GG поражение миокарда было наиболее выраженным. У пациентов этих подгрупп наиболее часто диагностировали инфаркт миокарда (Q- и не Q-образующий) — 2 (6,4%) против 15 (48,3%), $p=0,000$; 13 (38,2%) против 21 (62,2%), $p=0,015$ ($p < 0,05$).

Статистически значимые отличия касались частоты гемодинамически значимого стеноза (с закрытием просвета стента на 50–70%) в подгруппе гомозиготных носителей GG гена VKORC1 по сравнению с группой носителей генотипа GA — 3 (8,8%) против 7 (22,5%), $p_2=0,0058$.

Сопутствующий сахарный диабет одинаково часто встречался во всех подгруппах наблюдения. При этом уровень гипергликемии существенно различался и был наиболее высоким у пациентов с ОКС, носителей генотипа AA гена VKORC1. В группе пациентов, носителей полиморфного генотипа AA гена VKORC1 уровень триглицеридов был также наиболее высоким. По-видимому, гипергликемия и гипертриглицеридемия — дополнительные модифицируемые факторы риска повышенного тромбообразования для пациентов, носителей генотипа AA гена VKORC1. Однако считаем, что для формирования окончательных выводов необходимо исследование на большей по численности выборке больных.

Среди показателей свёртывающей системы крови только активированное частичное тромбопластиновое время имело статистически значимые различия между пациентами-носителями различных генотипов гена VKORC1.

¹ ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Таблица 1. Влияние носительства генотипов VKORC1 (rs9923231) на клинико-лабораторные особенности пациентов с острым коронарным синдромом

Клинико-лабораторные показатели	Гомозиготный генотип GG, n=34, абс. (%)	Гетерозиготный генотип GA, n=31, абс. (%)	Гомозиготный генотип AA, n=12, абс. (%)	p
Тромбоз стента:	9 (26,47) 95% ДИ 0,12–0,39	14 (45,1) 95% ДИ 0,3–0,6	2 (16,6) 95% ДИ 0,02–0,35	$p_1=0,0828$; $p_2=0,4934$
– I: гемодинамически незначимый стеноз (до 50% просвета сосуда)	—	3 (9,6) 95% ДИ 0,02–0,16	1 (8,3) 95% ДИ 0,1–0,15	$p_1=0,8949$ $p_2=0,0058$ $p_1=0,6728$ $p_2=0,7429$
– II: гемодинамически значимый стеноз (50–70%)	3 (8,8) 95% ДИ 0,01 — 0,21	7 (22,5) 95% ДИ 0,09 — 0,35;	—	$p_2=0,8627$
– III: критический стеноз (70% и более)	6 (17,6) 95% ДИ 0,06–0,28	4 (12,9) 95% ДИ 0,07–0,17	1 (8,3) 95% ДИ 0,01–0,2	$p_2=0,1742$
Глюкоза крови, ммоль/л (M±σ)	6,79±1,94 95% ДИ 2,91–10,67	8,39±1,84 95% ДИ 4,71–12,07	10,29±2,36 95% ДИ 5,57–15,01	$p_1=0,054$ $p_2=0,0000$
Активированное частичное тромбопластиновое время, с (M±σ)	48,56±20,89 95% ДИ 6,78–90,34	52,33±21,65 95% ДИ 9,03–95,63	91,65±40,52 95% ДИ 10,61–172,69	$p_1=0,113$ $p_2=0,0061$
Триглицериды, ммоль/л (M±σ)	1,79±0,78 95% ДИ 0,23–3,35	1,58±0,97 95% ДИ 0,3 — 3,46	2,32±0,8 95% ДИ 0,72–3,92	$p_1=0,0343$ $p_2=0,418$

Примечание: p_1 — сравнение носителей гомозиготного генотипа AA и гетерозиготного генотипа GA гена VKORC1; p_2 — сравнение носителей гомозиготного генотипа AA и нормального генотипа GG гена VKORC1.

Максимально выраженным в численном значении оно было у пациентов-носителей полиморфного генотипа AA гена VKORC1, предполагающего снижение активности ВК-зависимых факторов свёртывания крови. Количество тромбоцитов, протромбиновое время, международное нормализованное отношение были сопоставимы во всех подгруппах наблюдения и статистически значимо не различались в группах носительства различных генотипов гена VKORC1.

Таким образом, у пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства, носителей генотипов GA и GG гена VKORC1 наиболее часто диагностировали инфаркт миокарда (Q- и не Q-образующий) ($p < 0,05$). В то время как у носителей генотипа AA статистически значимо чаще регистрировали первые возникшую или прогрессирующую стенокардию ($p < 0,05$). У гомозиготных носителей GG гена VKPRC1 по сравнению с гетерозиготными носителями генотипа GA статистически значимо чаще выявляли гемодинамически значимый стеноз стента ($p < 0,05$). Уровень гипергликемии и триглицеридемии был наиболее высоким в группе пациентов с полиморфным генотипом AA гена VKORC1. Активированное частичное тромбопластиновое время статистически значимо в численном значении было выше у носителей генотипа AA гена

VKORC1 по сравнению с носителями генотипа GG ($p_2=0,0061$).

По нашему мнению, исследование нуждается в продолжении изучения данных особенностей на большей по выборке пациентов с ОКС для дальнейшей систематизации и динамического наблюдения.

Вывод

Установлены статистически значимые различия в клинико-лабораторных показателях пациентов с острым коронарным синдромом, носителей различных генотипов гена VKORC1.

Участие авторов. Б.И.К. — руководство работой; Е.Н.Ч. — проведение исследования; Е.А.О. — построение дизайна научного исследования; О.В.П. — отбор больных и интерпретация полученных результатов; М.А.А. — статистическая обработка результатов; Г.А.Р. — генотипирование образцов крови пациентов с острым коронарным синдромом.

Источник финансирования. Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петкова Н.И., Петрова К.Б., Близнакова М.И., Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т. Новый образ витамина К — больше, чем фактор свёртывания крови. *Нефрология*. 2018;22(1):29–37. [Petkova NI, Petrova KB, Bliznakova MI, Paskalev DN, Galunska BT. The new face of vitamin K — more than blood clotting factor. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(1):29–37. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-29-37.
2. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):393–406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
3. Арсланбекова С.М., Голухова Е.З., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Кузнецова Е.В. Особенности подбора терапевтических доз варфарина у пациентов с полиморфизмом гена VKORC1-G3673A, после протезирования клапанов сердца, в условиях полифармакотерапии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2014;15(S3):130. [Arslanbekova SM, Goluhova EZ, Sychev DA, Kazakov RE, Kuznetsova EV. Features of the selection of therapeutic doses of warfarin in patients with VKORC1-G3673A gene polymorphism, after heart valve replacement, under polypharmacotherapy. *Byulleten NCSSH im AN Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2014;15(S3):130. (In Russ.)] EDN: SFUXSZ.
4. Turner RM, de Koning EM, Fontana V, Thompson A, Pirmohamed M. Multimorbidity, polypharmacy, and drug-drug-gene interactions following a non-ST elevation acute coronary syndrome: Analysis of a multicentre observational study. *BMC Med*. 2020;18(1):1–15. DOI: 10.1186/s12916-020-01827-z.
5. Shaw K, Amstutz U, Kim RB, Lesko LJ, Turgeon J, Michaud V, Hwang S, Ito S, Ross C, Carleton BC. Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in Warfarin therapy. *Ther Drug Monit*. 2015;37(4):428–36. DOI: 10.1097/FTD.000000000000192.
6. Fedorinov DS, Mirzaev KB, Ivashchenko DV, Temirbulatov II, Sychev DA, Maksimova NR, Chertovskih JV, Popova NV, Tayurskaya KS, Rudykh ZA. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C9 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Drug Metab Pers Ther*. 2018;33(2):91–98. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0004.
7. Dong OM, Wheeler SB, Cruden G, Lee CR, Voora D, Dusetzina SB, Wiltshire T. Cost-effectiveness of multigene pharmacogenetic testing in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Value Health*. 2020;23(1):61–73. DOI: 10.1016/j.jval.2019.08.002.
8. Tang W, Shi Q, Ding F, Yu M, Hua J, Wang Y. Impact of VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: A novel systematic review and meta-analysis of 53 studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(4):304–321. DOI: 10.5414/CP202833.
9. Velizarova M, Hristova J, Svinarov D, Ivanova S, Jovinska S, Abedinov P. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms in anticoagulant therapy management after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Pharmacia*. 2021;68(1):269–273. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e63409.
10. Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С., Чернышева Е.Н., Абдуллаев М.А., Сычев Д.А. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):392–404. [Kantemirova BI, Orlova EA, Polunina OS, Chernysheva EN, Abdullaev MA, Sychev DA. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups. *Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8(6):392–404. (In Russ.)] DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.
11. Vesa SC, Trifa AP, Crisan S, Buzoianu AD. VKORC1-1639 G>A Polymorphism in Romanian patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(8):760–764. DOI: 10.1177/1076029615585993.
12. Wzorek J, Wypasek E, Awsiuk M, Potaczek D, Undas A. Genetic causes of resistance to vitamin K antagonists in Polish patients: a novel p.Ile123Met mutation in VKORC1 gene. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(5):429–434. DOI: 10.1097/MBF.0000000000000737.
13. Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Yang Y, Sun L, Hu S, Chen J, Zhang C, Zheng Y, Zhen Y, Sun K, Fu C, Yang T, Wang J, Sun J, Wu H, Wayne C, Hui R. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection). *Circulation*. 2006;113(12):1615–1621. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580167.
14. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. *Ожирение и метаболизм*. 2013;10(2):11–18. [Pankratova YuV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix gla-protein and extra osseous effects. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):11–18. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2071-8713-4818.
15. Suh JW, Baek SH, Park JS, Kang HJ, Chae IH, Choi DJ, Park HJ, Kim PJ, Seung KB, Kim HS. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene polymorphism is associated with atherothrombotic complication after drug-eluting stent implantation: 2-Center prospective cohort study. *Am Heart J*. 2009;157(5):908–912. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.02.001.
16. Рубаненко А.О., Дьячков В.А., Кириченко Н.А., Сергеева Т.А., Щукин Ю.В. Генотип CC гена VKORC1 ассоциируется с гиперкоагуляцией и снижением активности системы фибринолиза у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Медицина*. 2019;7(2):1–8. [Rubanenko AO, Dyachkov VA, Kirichenko NA, Sergeeva TA, Shchukin YuV. Genotype CC VKORC1 is associated with hypercoagulation and decreasing of fibrinolytic activity in patients with permanent atrial fibrillation. *Meditsina*. 2019;7(2):1–8. (In Russ.)] DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-2-1-8.
17. Pang H, Zhang C, Liu F, Gong X, Jin X, Su C. Reduced thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and enhanced inflammatory markers in ACS. *Minerva Cardio-angiol*. 2016;41(8):475–482. DOI: 10.1016/j.medin.2016.10.008.

Сведения об авторах

Кантемирова Бэла Исмаиловна, докт. мед. наук, проф., каф. фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; belakantemirova@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Чернышева Елена Николаевна, докт. мед. наук, доц., зав. каф., каф. кардиологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; lena.chernysheva@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

Орлова Екатерина Алексеевна, канд. мед. наук, доц., зав. каф., каф. фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; eorlova56@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович, аспирант, каф. фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; abdullaev-musalitdin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

Петрова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, зав., клинико-диагностическая лаборатория, ФГБОУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России; доц., каф. сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; students_asma@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3544-2266>

Ростошвили Георгий Александрович, зав., лаборатория многофункционального медицинского клинического центра, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; kdlmmkc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7296-4798>

Author details

Bela I. Kantemirova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; belakantemirova@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Elena N. Chernysheva, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Cardiology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; lena.chernysheva@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

Ekaterina A. Orlova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; eorlova56@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Musalitdin A. Abdullaev, PhD Student, Depart. of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; abdullaev-musalitdin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

Olga V. Petrova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Assoc. Prof., Depart. of Cardiovascular Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; students_asma@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3544-2266>

Giorgi A. Rostoshvili, Head, Laboratory of the Multifunctional Medical Clinical Center, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; kdlmmkc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7296-4798>