

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

Фармакогенетика варфарина: обзор литературы

Н.В. Изможерова, М.А. Шамбатов, А.А. Попов, Д.Е. Жук, В.А. Солодченко

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Варфарин представляет собой пероральный антикоагулянт непрямого действия, который широко применяется для предотвращения тромбозомболических явлений. Наиболее перспективным подходом к персонализации использования непрямых антикоагулянтов является фармакогенетическое тестирование. Цель данного обзора — предоставление сведений о том, как генетическая предрасположенность больных влияет на фармакокинетику варфарина, что определяет разные режимы дозирования у пациентов. Для правильной интерпретации данных в клинических условиях необходимо разработать алгоритмы выбора оптимального режима дозирования, учитывающие возраст, пол, вес, рост, состояние здоровья и генетические особенности пациента. Эти алгоритмы помогают определить оптимальную дозу, повышают приверженность пациента к лечению и уверенность врача в безопасности терапии. Алгоритмы, учитывающие SNP в генах *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*, более эффективны в прогнозировании доз варфарина, но их эффективность варьирует в зависимости от расовой принадлежности.

Ключевые слова: варфарин; фармакогенетика; *CYP2C9*; *VKORC1*; *CYP4F2*.

Для цитирования:

Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Попов А.А., Жук Д.Е., Солодченко В.А. Фармакогенетика варфарина: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 211–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

Pharmacogenetics of warfarin: A literature review

Nadezhda V. Izmozherova, Muraz A. Shambatov, Artem A. Popov, Daria E. Zhuk, Victoria A. Solodchenko

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Warfarin is an oral indirect anticoagulant that is widely used for the prevention of thromboembolic events. Pharmacogenetic testing is the most promising approach to personalizing warfarin treatment. In this review, we aimed to summarize how the patients' genetic predispositions affect the pharmacokinetics of warfarin, which determines the different dosing regimens for patients. To correctly interpret data in clinical settings, algorithms for selecting the optimal dosing regimen need to be developed that consider the patient's age, sex, weight, height, health status, and genetic characteristics. These algorithms could help determine the optimal dose, enhance patient adherence to treatment, and increase the physician's confidence in the treatment safety. Furthermore, although algorithms that consider SNPs in the *CYP2C9*, *VKORC1*, and *CYP4F2* genes are more effective in predicting warfarin doses, their effectiveness varies according to race.

Keywords: warfarin; pharmacogenetics; *CYP2C9*; *VKORC1*; *CYP4F2*.

To cite this article:

Izmozherova NV, Shambatov MA, Popov AA, Zhuk DE, Solodchenko VA. Pharmacogenetics of warfarin: A literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(3):211–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

Received: 12.05.2024

Accepted: 19.08.2024

Published online: 29.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Варфарин — непрямой антикоагулянт, применяемый для лечения и профилактики венозного тромбоза и тромбозомболических осложнений. Варфарин был разрешён к использованию в клинической практике с 1954 года, но в России он был зарегистрирован значительно позднее — в конце 2001 года и сразу начал широко применяться отечественными врачами: кардиологами, ангиологами, пульмонологами и кардиохирургами [1–3].

Механизм действия варфарина был полностью расшифрован лишь спустя 30 лет после открытия препарата: он конкурентно ингибирует эпоксидредуктазный комплекс витамина K1 (VKORC1) — фермента, необходимого для активации витамина K, доступного в организме [4]. Благодаря этому механизму варфарин может истощать функциональные запасы филлохинона и снижать синтез активных факторов свёртывания крови. Синтез факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а также протеинов C и S осуществляется в печени и требует присутствия витамина K, который играет ключевую роль в этом процессе как кофактор [4].

Варфарина натриевая соль является смесью рацематов — активных (S)- и (R)-энантиомеров. Активность S-варфарина значительно выше активности R-варфарина. Печёночный метаболизм S-варфарина происходит под действием изоформы цитохрома CYP2C9, в результате чего образуется 7-гидроксис-варфарин, в виде которого варфарин и удаляется из организма [5].

Факторы, определяющие дозировку варфарина, можно разделить на индивидуальные и генетические. К индивидуальным относят возраст, пол, площадь поверхности тела, этническую принадлежность, особенности питания, наличие сопутствующих заболеваний и использование других медикаментов. В совокупности эти факторы определяют примерно 12–20% вариаций в дозировке антикоагулянта. Более высокая доля вариабельности дозы варфарина определяется генетическими факторами [4].

Наиболее частыми побочными явлениями, наблюдаемыми при терапии варфарином, являются кровотечения и кровоизлияния в различные органы и ткани, в первую очередь внутримозговые кровоизлияния. Риск кровотечений при применении варфарина возрастает с увеличением массы тела [6].

При нарушении функции печени увеличение риска кровотечений объясняется снижением синтеза активных факторов свёртывания крови и нарушением метаболизма антикоагулянта. Риск кровотечений увеличивается при следующих патологических состояниях: снижении скорости клубочковой фильтрации, тромбоцитопении, язвенной болезни, остром диссеминированном внутрисосудистом свёртывании (ДВС-синдром), варикозном расширении вен пищевода и прямой кишки, аневризмах сосудов [6].

Сложности приёма варфарина заключаются в необходимости регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), широком потенциале межлекарственного и пищевого взаимодействия [1, 7].

Начальная доза в 5 мг, несмотря на относительную безопасность, представляет собой нагрузочную дозу и при применении у пациента, которому требуется поддерживающая доза всего 1–2 мг, может привести к выраженной избыточной антикоагуляции при отсутствии контроля уровня МНО [7]. Как правило, значительное изменение МНО наблюдается на третий или четвёртый день после начала приёма варфарина независимо от начальной дозы. После двух последовательных измерений МНО с результатами в целевом диапазоне можно увеличивать интервалы измерения лабораторного показателя в зависимости от его стабильности. После определения оптимальной дозы варфарина и достижения целевых значений МНО интервал между тестами можно увеличить до 4–6 недель, но не более [8].

Цель работы — на основании анализа научной литературы определить роль фармакогенетического тестирования при назначении варфарина.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Отбор статей проводился в базах данных путём тематического поиска в период с января по май 2024 г. Глубина поиска источников — с 1990 по 2024 г.

Проведён обзор предметного поля. Поиск статей производился через три онлайн-базы данных (Pubmed, Google Scholar и Научная электронная библиотека [ПУНЭБ, eLIBRARY.RU]). Для поиска использовались следующие ключевые слова: pharmacogenetics OR polymorphism OR CYP2C9 OR VKORC1 OR CYP4F2 AND warfarin.

Статьи изучались независимо двумя исследователями с учётом критериев включения и исключения.

Критерии включения: полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках, исследования, в которых сообщалось об эффективности и фармакогенетике варфарина, и клинические исследования. Критериями исключения были тезисы конференций, несистематические обзоры литературы, редакционные статьи, информационные бюллетени, книги и главы книг.

Всего было получено 400 статей из трёх онлайн-баз данных: PubMed (201), Google Scholar (121) и eLIBRARY.RU (78). Удалено 156 дубликатов. После оценки названия и аннотации статей 68 работ были исключены. Полные тексты остальных 88 статей были получены и тщательно проверены. Из этих 88 статей только 46 консенсусом всех авторов были отобраны для включения в данное исследование. Стратегия поиска и отбора публикаций представлена в виде блок-схемы PRISMA (рис. 1).

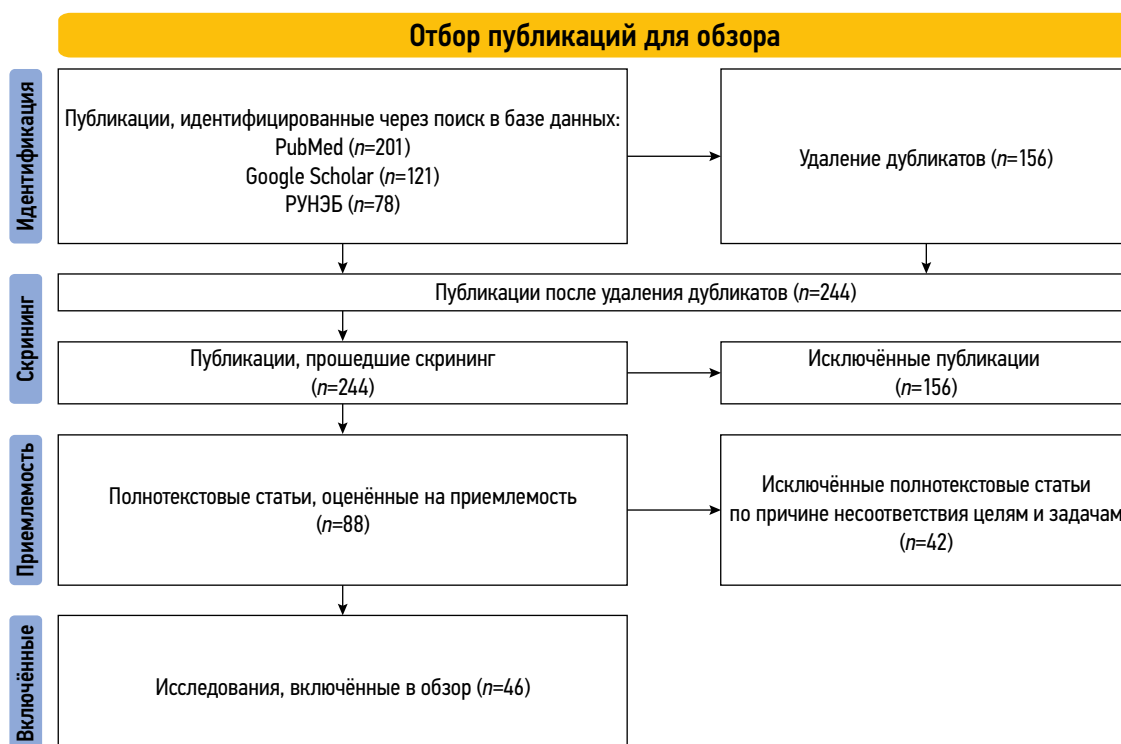


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора публикаций.

Fig. 1. Strategy for searching and selecting publications.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значение генетических полиморфизмов CYP2C9, VKORC1, CYP4F2

Генетический полиморфизм — это наличие различных аллельных вариантов одного гена у индивидов внутри одной популяции. Он может быть вызван мутациями в гене или изменениями частоты аллелей. Генетические полиморфизмы имеют важное значение для понимания индивидуальной чувствительности к лекарствам и их побочных эффектов.

CYP2C9 — это ген, который кодирует фермент цитохром P450 CYP2C9, участвующий в метаболизме ряда лекарственных препаратов и токсинов. Наличие генетических полиморфизмов этого гена может влиять на эффективность лечения и безопасность применения некоторых лекарств [9].

Многочисленные исследования подтверждают, что различные полиморфизмы цитохрома P450 CYP2C9 влияют на метаболизм варфарина, что объясняется ключевой ролью данного фермента в его окислении [9–11]. Также известно, что передозировка варфарина может привести к серьёзным геморрагическим осложнениям, что объясняется различной чувствительностью к препарату [12, 13].

В зависимости от генотипа все пациенты могут быть классифицированы как экстенсивные метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы или медленные метаболизаторы варфарина [14].

Носители гомозиготного дикого генотипа *1-аллеля гена фермента CYP2C9 являются экстенсивными

метаболизаторами с нормальной ферментативной активностью и средними значениями клиренса варфарина. Носители гетерозиготного генотипа являются промежуточными метаболизаторами. Носителей генотипов *2/*2, *2/*3, *3/*3 относят к медленным метаболизаторам [15].

Основную сложность в терапии варфарином представляет необходимость поддержания МНО в терапевтическом «окне», которое находится в пределах от 2,0 до 3,0 [16]. По данным когортного исследования 4886 пациентов, получающих варфарин, выявлены значимые различия в распределении препарата в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ), сопутствующей терапии. Потребность в дозе варфарина была значительно выше среди представителей негроидной расы и ниже среди монголоидов по сравнению с европеоидами [16].

K. Sridharan и соавт. исследовали генетические полиморфизмы 236 пациентов, принимавших варфарин в специализированной клинике [17]. При наличии *2 или *3 аллелей CYP2C9 по сравнению с генотипом *1/*1 требовалось уменьшение дозы препарата. Наибольшее влияние генетических полиморфизмов отмечалось в начальный период терапии варфарином, когда часто наблюдались колебания МНО за пределами терапевтического диапазона. Следовательно, перед началом терапии разумно провести рекомендуемое генетическое тестирование, которое повысит вероятность скорейшего достижения соответствующей дозы варфарина. Исследование свидетельствует о том, что оценка генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 до начала приёма варфарина оптимизирует терапевтический ответ [17].

В работе, посвящённой оценке распространённости генотипов и аллелей генов *CYP2C9* и *VKORC1* в популяции бурят, в выборке из 197 человек частота обнаружения аллеля А гена *VKORC1* составила 85,28%. Частота гомо- и гетерозиготного генотипа по аллелю *CYP2C9**1 составила 95,94 и 4,06% соответственно, а по аллелю *CYP2C9* *3 — 93,90 и 6,10% соответственно. Установлено, что носители *CYP2C9* *2 и *CYP2C9* *3 требуют назначения более низких доз варфарина [18].

С.С. Akdeniz и соавт. оценили распространённость аллелей *CYP2C9* *2 и *3, а также гомо- и гетерозиготные полиморфизмы генотипов *VKORC1* [19]. Полученные результаты подтверждают данные предыдущих исследований, демонстрирующих снижение активности фермента у носителей аллелей *2 и *3 [20–22].

Установлено, что *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2* объясняют только около 40% межиндивидуальных различий в реакции на варфарин [23]. Данный факт свидетельствует в пользу гипотезы о необходимости поиска дополнительных генетических факторов, которые могут влиять на эффективность и безопасность терапии варфарином.

В качестве потенциального фармакогенетического фактора рассматривается полиморфизм гена *CYP4F2*. Патфизиологически это может объясняться тем, что этот ген кодирует лейкотриен В4 омега-гидроксилазы 1 из семейства цитохрома Р450, участвующей в метаболизме витамина К [8]. *CYP4F2* является оксидазой витамина К и важным аналогом *VKORC1*. Установлено, что при лечении пациентов с аллельным вариантом ТТ требуется примерно на 1 мг в сутки больше варфарина, чем у пациентов с аллелями СС [24].

Пациентам с гомозиготным аллельным вариантом ТТ требовалась доза варфарина в размере 44,59 мг в месяц по сравнению с 35,87 мг в месяц для пациентов с аллелями дикого типа (СС) на начальных этапах терапии [25].

Следовательно, пациенты, являющиеся носителями аллеля Т, имеют низкую активность фермента *CYP4F2* и им требуется увеличение дозы варфарина [26]. Продemonстрировано, что среднесуточная доза варфарина у носителей генотипов СТ/ТТ гена *CYP4F2* на 28,2% выше, чем у имеющих генотип СС [27]. Авторами уточняется, что если наблюдалось влияние SNP в гене *CYP4F2*, то оно было относительно небольшим по сравнению с влиянием полиморфизма *CYP2C9* и *VKORC1*.

Алгоритмы дозирования

Алгоритмы дозирования основаны на учёте различных факторов, таких как возраст, пол, вес, рост, состояние здоровья и генетические особенности. Целью разработки алгоритмов дозирования является достижение максимальной эффективности лечения при минимальном риске побочных эффектов [1–3].

Алгоритм дозирования варфарина включает несколько этапов. Сначала проводится анализ генетических полиморфизмов фермента цитохрома Р450 *CYP2C9* [4, 9].

Затем определяется оптимальная доза варфарина на основе результатов анализа. Для этого используются различные методы, такие как моделирование кинетики метаболизма и оценка влияния генетических полиморфизмов на метаболизм препарата.

После определения оптимальной дозы варфарина пациент должен регулярно контролировать уровень МНО. Если свёртываемость крови становится слишком низкой или высокой, дозу варфарина необходимо скорректировать.

Алгоритм дозирования варфарина является важным инструментом обеспечения безопасности и эффективности лечения. Он позволяет учитывать генетические особенности каждого пациента и оптимизировать дозировку препарата для достижения максимального эффекта при минимальном риске побочных эффектов.

Мы изучили множество предложенных алгоритмов дозирования на основе генотипа пациента. Одним из наиболее цитируемых вариантов оказался алгоритм Гейджа (www.warfarindosing.org) [28]. Он представляет собой расширенный алгоритм дозирования в виде калькулятора, полученный на основе выборки более чем 1000 пациентов (83% из которых — европеоидной расы). Данные об эффективности обсуждаемого алгоритма в российской популяции отсутствуют.

Алгоритмы, учитывающие однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в трёх генах — *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*, показывают более точное прогнозирование дозировки варфарина по сравнению с алгоритмами, которые учитывают антропометрические показатели и полиморфизмы только одного из ферментов [17].

Для повышения эффективности алгоритмов дозирования I.G. Asiwewe и соавт. подчёркивают важность идентификации и учёта всех этнических вариантов, влияющих на требования к дозе варфарина [29]. Варфарин является самым распространённым в Африке антикоагулянтом. Этот факт привёл к необходимости анализа исследований с участием пациентов негроидной расы и разработки более совершенных клинических и генетических алгоритмов дозирования для улучшения качества антикоагулянтов. В метаанализе 11 исследований обнаружено, что основанный на фармакогенетике подбор дозы значимо, а именно на 52%, снижает число случаев крупных кровотечений [30].

На дозировку варфарина может влиять множество факторов, включая генетические и негенетические (клинические) факторы, каждый из которых объясняет более половины вариабельности требований к дозированию препарата. Помимо генетических, также подробно изучено и влияние негенетических факторов на эффективность варфарина.

Возраст — один из самых ранних выявленных факторов, влияющих на дозировку варфарина [31]. М. Redwood и соавт. пришли к выводу, что в сравнении с лицами моложе 30 лет пациентам старше 70 лет требуются более низкие (на 25–30%) дозы препарата [32]. В исследовании J.H. Gurwitz и соавт. также оценивалось влияние старения на требования к дозировке пероральных

антикоагулянтов [33]. Пациентам старшей возрастной группы чаще всего требовалась более низкая доза варфарина [34]. Кроме того, у лиц в возрасте от 50 до 70 лет средняя доза варфарина была ниже на 10% по сравнению с пациентами моложе 50 лет (7,2 мг против 8,1 мг). В подгруппе пациентов старше 70 лет наблюдалась более высокая частота кровотечений по сравнению с участниками моложе 50 лет. В. Gage, С. Eby, J. Johnson и соавт. выяснили, что с каждым прожитым человеком десятилетием поддерживающая доза варфарина снижается на 7–13% [28].

Уровень альбумина и ИМТ пациента — ещё два широко изученных фактора, которые связаны с вариабельностью дозы варфарина. Согласно алгоритму В. F. Gage, доза варфарина увеличивалась примерно на 15% при повышении альбумина на 0,26 г/м² [28]. Другое исследование продемонстрировало, что увеличение ИМТ на одну единицу связано с повышением потребности в дозе варфарина на 0,69 мг в неделю [35]. Также анализируемое нами исследование показало, что ИМТ >40 кг/м² (патологическое ожирение) был значимо связан с более высокими требованиями к дозированию варфарина по сравнению с лицами, имеющими меньшее значение индекса массы тела [36].

Как отмечено ранее, расовая принадлежность также является важным фактором, влияющим на вариабельность дозы варфарина. В исследовании R. K. Absher и соавт. приняли участие 146 пациентов из местной больницы и амбулаторной антикоагулянтной клиники [37]. Афроамериканская раса пациента представляет собой один из пяти факторов, связанных с приёмом дозы варфарина выше 5 мг. Кроме того, афроамериканским пациентам требовалась дополнительная суточная доза варфарина 1,3 мг по сравнению с лицами европеоидной расы. В другой ретроспективной когорте 345 пациентов самые низкие средние дозы варфарина были у азиатов, а самые высокие — у афроамериканских пациентов, за ними следовали европеоиды и латиноамериканцы.

Межлекарственные взаимодействия варфарина

Лекарственное взаимодействие — ещё один фактор, влияющий на дозу варфарина. В случае с варфарином оно представляет собой либо фармакокинетические, либо фармакодинамические взаимодействия. Фармакокинетические взаимодействия в основном обусловлены индукцией или ингибированием CYP2C9, который является основным ферментом в метаболизме варфарина. Пациентам, получающим стабильную поддерживающую дозу варфарина и начавшим принимать сильнодействующие лекарственные средства, обычно требуется изменение дозы варфарина [38]. Чаще всего в алгоритмы поддерживающей дозы варфарина включены амиодарон, азольные противогрибковые препараты, фенитоин, рифампицин, триметоприм, статины [39]. Однако количественная оценка влияния взаимодействующего лекарственного средства на дозу варфарина сложна и варьирует в зависимости

от природы лекарственного средства, генетических вариантов, влияющих на ответственный метаболизирующий фермент, и других межиндивидуальных вариаций. Например, при назначении амиодарона рекомендуется снизить дозу варфарина на 30–50%, тогда как при приёме фенофибрата рекомендуется снижение дозы на 25–33% [40].

Исследователи W. Wong, J. Wilson Norton и A. K. Wittkowsky провели анализ пациентов с целью определения влияния режима дозирования на развитие побочных эффектов [41]. Оказалось, что тип режима не повлиял на клинические и мониторинговые результаты антикоагулянтной терапии, то есть при выборе конкретного типа схемы необходимо учитывать специфические для пациента риски путаницы и ошибок дозирования, а также связанные с этим затраты, практическую и точность корректировки дозировки. Таким образом, лучше выбирать ежедневный тип дозирования в одной конкретной дозировке, так как при приёме различных доз в зависимости от дня недели (5 мг по понедельникам и четвергам и 7,5 мг во все остальные дни) высок риск того, что у пациента возникнет путаница и приём более высоких доз приведёт к развитию внутренних кровотечений.

В проспективном когортном исследовании оценён эффект генетических вариаций на реакцию пациентов, нуждающихся в варфарине для лечения фибрилляции предсердий или венозной тромбоэмболии. Использовался новый протокол фармакогенетической инициации (WRAPID), особенностью которого является назначение начальных доз, основанных на генетических данных и клинических переменных [42]. Представленные результаты свидетельствуют о том, что дозирование в соответствии с генотипами *VKORC1* и *CYP2C9* является достаточным. Это противоречило недавнему исследованию J. E. Zhang и соавт., в котором изучалась роль *CYP4F2* как генетической детерминанты во время начала терапии у пациентов, получавших дозу в соответствии со стандартными методами [43]. Авторы объясняют это тем, что генотип *CYP4F2* обуславливает лишь небольшую часть наблюдаемой вариабельности поддерживающей дозы (0–4%).

E. Danese, S. Raimondi, M. Montagnana провели мета-анализ, который показал, что у носителей аллеля Т гена *CYP4F2* доза кумарина была увеличена почти на 8%. Было также обнаружено возможное межгенное взаимодействие и влияние расы на генетический эффект [44]. Несмотря на низкую величину эффекта, *CYP4F2* в настоящее время считается третьим наиболее влиятельным генетическим локусом в отношении поддерживающей дозы препарата варфарин. Однако более ранние исследования, в которых фармакогенетические алгоритмы сравнивались либо с клиническими алгоритмами, либо с подходом, который заключался в фиксировании дозы, показали возможное улучшение прогноза только в отдельных подгруппах. Тем не менее включение *CYP4F2* в существующие модели дозирования может повысить точность прогнозирования дозы препарата [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наиболее перспективным подходом для персонализации применения непрямых антикоагулянтов как с медицинской, так и с экономической точки зрения является фармакогенетическое тестирование. Однако необходимо разработать алгоритмы выбора оптимального режима дозирования, чтобы врач мог правильно интерпретировать данные в реальных клинических условиях.

Алгоритмы дозирования основаны на учёте различных факторов, таких как возраст, пол, вес, рост, состояние здоровья и генетические особенности. Они играют важную роль в определении оптимальной дозы лекарственных препаратов для каждого пациента. Для достижения максимальной эффективности лечения при минимальном риске побочных эффектов врач должен учитывать генетические полиморфизмы ферментов, влияющих на фармакокинетику препарата. Учёт алгоритмов дозирования также повышает приверженность пациента к лечению и уверенность врача в эффективности и безопасности лекарственного препарата, в том числе варфарина.

Алгоритмы, включающие SNP в трёх генах — *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*, позволяют эффективнее прогнозировать дозы варфарина по сравнению с алгоритмами, основанными исключительно на клинических и демографических факторах. Однако эффективность различается

в зависимости от расовой принадлежности: более высокая доля изменчивости дозы наблюдается у людей европеоидной расы, у монголоидов она ниже, у негроидов — самая низкая.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.В. Изможерова, М.А. Шамбатов — идея исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи, финальное редактирование текста; А.А. Попов — обсуждение результатов, написание статьи, финальное редактирование текста; Д.Е. Жук, В.А. Солодченко — поиск и отбор источников, написание статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. N.I. Izmozherova, M.A. Shambatov — research idea, search and selection of sources, discussion of results, article writing, final text editing; A.A. Popov — discussion of results, article writing, final text editing; D.E. Zhuk, V.A. Solodchenko — search and selection of sources, article writing.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 5. С. 699–705. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705
2. Сычёв Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача // Consilium Medicum. 2013. Т. 15, № 10. С. 111–115. EDN: RRWGCZ
3. Сычёв Д.А., Иващенко Д.В., Русин И.В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 4. С. 64–71. EDN: SVPGNB
4. Biss T.T., Avery P.J., Brandão L.R., et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children // Blood. 2012. Vol. 119, N. 3. P. 868–873. doi: 10.1182/blood-2011-08-372722
5. Kim S.Y., Kang J.Y., Hartman J.H., et al. Metabolism of R- and S-warfarin by CYP2C19 into four hydroxywarfarins // Drug Metab Lett. 2012. Vol. 6, N. 3. P. 157–164. doi: 10.2174/1872312811206030002
6. Almas T., Muhammad F., Siddiqui L., et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in comparison with warfarin across different BMI ranges: A systematic review and meta-analysis // Ann Med Surg (Lond). 2022. Vol. 77. P. 103610. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103610
7. Tideman P.A., Tirimacco R., St John A., Roberts G.W. How to manage warfarin therapy // Aust Prescr. 2015. Vol. 38, N. 2. P. 44–48. doi: 10.18773/austprescr.2015.016
8. Duarte J.D., Cavallari L.H. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy // Nat Rev Cardiol. 2021. Vol. 18, N. 9. P. 649–665. doi: 10.1038/s41569-021-00549-w
9. Adcock D.M., Koftan C., Crisan D., Kiechle F.L. Effect of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 gene on warfarin anticoagulation // Arch Pathol Lab Med. 2004. Vol. 128, N. 12. P. 1360–1363. doi: 10.5858/2004-128-1360-EOPITC
10. Jia L., Wang Z., Men J., et al. Polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 are associated with warfarin sensitivity in Chinese population // Ther Clin Risk Manag. 2017. Vol. 13. P. 421–425. doi: 10.2147/TCRM.S130198
11. Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations // J Pers Med. 2017. Vol. 8, N. 1. P. 1. doi: 10.3390/jpm8010001
12. Fihn S.D., Callahan C.M., Martin D.C., et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics // Ann Intern Med. 1996. Vol. 124, N. 11. P. 970–979. doi: 10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00004
13. Moyer T.P., O’Kane D.J., Baudhuin L.M., et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience // Mayo Clin Proc. 2009. Vol. 84, N. 12. P. 1079–1094. doi: 10.4065/mcp.2009.0278

14. Perini J.A., Struchiner C.J., Silva-Assunção E., et al. Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for brazilian patients // *Clin Pharmacol Ther.* 2008. Vol. 84, N. 6. P. 722–728. doi: 10.1038/clpt.2008.166
15. Asiimwe I.G., Zhang E.J., Osanlou R., et al. Warfarin dosing algorithms: A systematic review // *Br J Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 87, N. 4. P. 1717–1729. doi: 10.1111/bcp.14608
16. Limdi N.A., Wadelius M., Cavallari L., et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups // *Blood.* 2010. Vol. 115, N. 18. P. 3827–3834. doi: 10.1182/blood-2009-12-255992
17. Sridharan K., Al Banna R., Malalla Z., et al. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study // *Pharmacol Rep.* 2021. Vol. 73, N. 5. P. 1405–1417. doi: 10.1007/s43440-021-00256-w
18. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В., и др. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят // *Генетика.* 2020. Т. 56, № 12. С. 1427–1434. doi: 10.31857/S0016675820120127
19. Akdeniz C.S., Cevik M., Canbolat I.P., et al. The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dose in Turkish cardiac patients // *Future Cardiol.* 2020. Vol. 16, N. 6. P. 645–654. doi: 10.2217/fca-2020-0027
20. Farzamikia N., Sakhinia E., Afrasiabirad A. Pharmacogenetics-based warfarin dosing in patients with cardiac valve replacement: The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms // *Lab Med.* 2017. Vol. 49, N. 1. P. 25–34. doi: 10.1093/labmed/lmx072
21. Caldwell M.D., Berg R.L., Zhang K.Q., et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction // *Clin Med Res.* 2007. Vol. 5, N. 1. P. 8–16. doi: 10.3121/cmr.2007.724
22. Shalia K.K., Doshi S.M., Parikh S., et al. Prevalence of VKORC1 and CYP2C9 gene polymorphisms in Indian population and its effect on warfarin response // *J Assoc Physicians India.* 2012. Vol. 60. P. 34–38.
23. Li X., Li D., Wu J.C., et al. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies // *Pharmacogenomics J.* 2019. Vol. 19, N. 3. P. 219–229. doi: 10.1038/s41397-019-0083-3
24. Caldwell M.D., Awad T., Johnson J.A., et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose // *Blood.* 2008. Vol. 111, N. 8. P. 4106–4112. doi: 10.1182/blood-2007-11-122010
25. Al-Eitan L.N., Almasri A.Y., Alnaamneh A.H., et al. Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan // *Int J Med Sci.* 2021. Vol. 18, N. 3. P. 826–834. doi: 10.7150/ijms.51546
26. Jarrar Y., Alkhalili M., Alhawari H., et al. The frequency of cytochrome 4F2 rs2108622 genetic variant and its effects on the lipid profile and complications of type II diabetes among a sample of patients in Jordan: A pilot study // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023. Vol. 165. P. 106715. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106715
27. Nakamura K., Obayashi K., Araki T., et al. CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects // *J Clin Pharm Ther.* 2012. Vol. 37, N. 4. P. 481–485. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01317.x
28. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin // *Clin Pharmacol Ther.* 2008. Vol. 84, N. 3. P. 326–331. doi: 10.1038/clpt.2008.10
29. Asiimwe I.G., Zhang E.J., Osanlou R., et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Black-African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin Pharmacol Ther.* 2020. Vol. 107, N. 6. P. 1420–1433. doi: 10.1002/cpt.1755
30. Wang Z.Q., Zhang R., Zhang P.P., et al. Pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm decreases time to stable anticoagulation and the risk of major hemorrhage: an updated meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015. Vol. 65, N. 4. P. 364–370. doi: 10.1097/FJC.0000000000000204
31. Dobrzanski S., Duncan S.E., Harkiss A., Wardlaw A. Age and weight as determinants of warfarin requirements // *J Clin Hosp Pharm.* 1983. Vol. 8, N. 1. P. 75–77. doi: 10.1111/j.1365-2710.1983.tb00899.x
32. Redwood M., Taylor C., Bain B.J., Matthews J.H. The association of age with dosage requirement for warfarin // *Age Ageing.* 1991. Vol. 20, N. 3. P. 217–220. doi: 10.1093/ageing/20.3.217
33. Gurwitz J.H., Avorn J., Ross-Degnan D., et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy // *Ann Intern Med.* 1992. Vol. 116, N. 11. P. 901–904. doi: 10.7326/0003-4819-116-11-901
34. Shendre A., Parmar G.M., Dillon C., et al. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage // *Pharmacotherapy.* 2018. Vol. 38, N. 6. P. 588–596. doi: 10.1002/phar.2089
35. Mueller J.A., Patel T., Halawa A., et al. Warfarin dosing and body mass index // *Ann Pharmacother.* 2014. Vol. 48, N. 5. P. 584–588. doi: 10.1177/1060028013517541
36. Tellor K.B., Nguyen S.N., Bultas A.C., et al. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018. Vol. 12, N. 8. P. 207–216. doi: 10.1177/1753944718781295
37. Absher R.K., Moore M.E., Parker M.H. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements // *Ann Pharmacother.* 2002. Vol. 36, N. 10. P. 1512–1517. doi: 10.1345/aph.1C025
38. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141(2 Suppl). P. e44S–e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292
39. Salem M., Eljilany I., El-Bardissy A., Elewa H. Genetic Polymorphism Effect on Warfarin-Rifampin Interaction: A Case Report and Review of Literature // *Pharmgenomics Pers Med.* 2021. Vol. 14. P. 149–156. doi: 10.2147/PGPM.S288918
40. Wang M., Zeraatkar D., Obeda M., et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 87, N. 11. P. 4051–4100. doi: 10.1111/bcp.14833
41. Wong W., Wilson Norton J., Wittkowsky A.K. Influence of warfarin regimen type on clinical and monitoring outcomes in stable patients in an anticoagulation management services // *Pharmacotherapy.* 1999. Vol. 19, N. 12. P. 1385–1391. doi: 10.1592/phco.19.18.1385.30894
42. Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update // *Clin Pharmacol Ther.* 2017. Vol. 102, N. 3. P. 397–404. doi: 10.1002/cpt.668
43. Zhang J.E., Jorgensen A.L., Alfirevic A., et al. Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy // *Pharmacogenet Genomics.* 2009. Vol. 19, N. 10. P. 781–789. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283311347
44. Danese E., Raimondi S., Montagnana M., et al. Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in influencing coumarin dose: A single-patient data meta-analysis in more than 15,000 individuals // *Clin Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 105, N. 6. P. 1477–1491. doi: 10.1002/cpt.1323
45. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N., et al.; International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360, N. 8. P. 753–764. doi: 10.1056/NEJMoa0809329

REFERENCES

1. Martsevich SYu, Lukina YV. Warfarin and its importance in the era of new oral anticoagulants. Issues of monitoring the effectiveness and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):699–705. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705
2. Sychev DA, Kukes VG. Domestic experience in the use of pharmacogenetic testing to personalize the dosage of warfarin: a real opportunity for a Russian doctor. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):111–115. EDN: RRWGCZ
3. Sychev DA, Ivashchenko DV, Rusin IV. Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: The first meta-analysis of Russian prospective studies. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):64–71. EDN: SVPGNB
4. Biss TT, Avery PJ, Brandão LR, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children. *Blood*. 2012;119(3):868–873. doi: 10.1182/blood-2011-08-372722
5. Kim SY, Kang JY, Hartman JH, et al. Metabolism of R- and S-warfarin by CYP2C19 into four hydroxywarfarins. *Drug Metab Lett*. 2012;6(3):157–164. doi: 10.2174/1872312811206030002
6. Almas T, Muhammad F, Siddiqui L, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in comparison with warfarin across different BMI ranges: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103610. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103610
7. Tideman PA, Tirimacco R, St John A, Roberts GW. How to manage warfarin therapy. *Aust Prescr*. 2015;38(2):44–48. doi: 10.18773/austprescr.2015.016
8. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649–665. doi: 10.1038/s41569-021-00549-w
9. Adcock DM, Koftan C, Crisan D, Kiechle FL. Effect of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 gene on warfarin anticoagulation. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(12):1360–1363. doi: 10.5858/2004-128-1360-EOPITC
10. Jia L, Wang Z, Men J, et al. Polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 are associated with warfarin sensitivity in Chinese population. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:421–425. doi: 10.2147/TCRM.S130198
11. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med*. 2017;8(1):1. doi: 10.3390/jpm8010001
12. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*. 1996;124(11):970–979. doi: 10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00004
13. Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(12):1079–1094. doi: 10.4065/mcp.2009.0278
14. Perini JA, Struchiner CJ, Silva-Assunção E, et al. Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for Brazilian patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(6):722–728. doi: 10.1038/clpt.2008.166
15. Asiiimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, et al. Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):1717–1729. doi: 10.1111/bcp.14608
16. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood*. 2010;115(18):3827–3834. doi: 10.1182/blood-2009-12-255992
17. Sridharan K, Al Banna R, Malalla Z, et al. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study. *Pharmacol Rep*. 2021;73(5):1405–1417. doi: 10.1007/s43440-021-00256-w
18. Sambialova AY, Bairova TA, Belyaeva EV, et al. Polymorphism of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes in the Buryat population. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(12):1427–34. doi: 10.31857/S0016675820120127
19. Akdeniz CS, Cevik M, Canbolat IP, et al. The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dose in Turkish cardiac patients. *Future Cardiol*. 2020;16(6):645–654. doi: 10.2217/fca-2020-0027
20. Farzamikia N, Sakhinia E, Afrasiabirad A. pharmacogenetics-based warfarin dosing in patients with cardiac valve replacement: The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms. *Lab Med*. 2017;49(1):25–34. doi: 10.1093/labmed/lmx072
21. Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ, et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clin Med Res*. 2007;5(1):8–16. doi: 10.3121/cmr.2007.724
22. Shalia KK, Doshi SM, Parikh S, et al. Prevalence of VKORC1 and CYP2C9 gene polymorphisms in Indian population and its effect on warfarin response. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:34–38.
23. Li X, Li D, Wu JC, et al. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(3):219–229. doi: 10.1038/s41397-019-0083-3
24. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*. 2008;111(8):4106–4112. doi: 10.1182/blood-2007-11-122010
25. Al-Eitan LN, Almasri AY, Alnaamneh AH, et al. Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):826–834. doi: 10.7150/ijms.51546
26. Jarrar Y, Alkhalili M, Alhawari H, et al. The frequency of cytochrome 4F2 rs2108622 genetic variant and its effects on the lipid profile and complications of type II diabetes among a sample of patients in Jordan: A pilot study. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2023;165:106715. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106715
27. Nakamura K, Obayashi K, Araki T, et al. CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(4):481–485. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01317.x
28. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):326–331. doi: 10.1038/clpt.2008.10
29. Asiiimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Black-African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(6):1420–1433. doi: 10.1002/cpt.1755
30. Wang ZQ, Zhang R, Zhang PP, et al. Pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm decreases time to stable anticoagulation and the risk of major hemorrhage: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(4):364–370. doi: 10.1097/FJC.0000000000000204
31. Dobrzanski S, Duncan SE, Harkiss A, Wardlaw A. Age and weight as determinants of warfarin requirements. *J Clin Hosp Pharm*. 1983;8(1):75–77. doi: 10.1111/j.1365-2710.1983.tb00899.x

32. Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing*. 1991;20(3):217–220. doi: 10.1093/ageing/20.3.217
33. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1992;116(11):901–904. doi: 10.7326/0003-4819-116-11-901
34. Shendre A, Parmar GM, Dillon C, et al. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):588–596. doi: 10.1002/phar.2089
35. Mueller JA, Patel T, Halawa A, et al. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):584–588. doi: 10.1177/1060028013517541
36. Tellor KB, Nguyen SN, Bultas AC, et al. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(8):207–216. doi: 10.1177/1753944718781295
37. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1512–1517. doi: 10.1345/aph.1C025
38. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S–e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292
39. Salem M, Eljilany I, El-Bardissy A, Elewa H. Genetic Polymorphism Effect on Warfarin-Rifampin Interaction: A Case Report and Review of Literature. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;14:149–156. doi: 10.2147/PGPM.S288918
40. Wang M, Zeraatkar D, Obada M, et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4051–4100. doi: 10.1111/bcp.14833
41. Wong W, Wilson Norton J, Wittkowsky AK. Influence of warfarin regimen type on clinical and monitoring outcomes in stable patients in an anticoagulation management services. *Pharmacotherapy*. 1999;19(12):1385–1391. doi: 10.1592/phco.19.18.1385.30894
42. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397–404. doi: 10.1002/cpt.668
43. Zhang JE, Jorgensen AL, Alfirevic A, et al. Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(10):781–789. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283311347
44. Danese E, Raimondi S, Montagnana M, et al. Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in influencing coumarin dose: A single-patient data meta-analysis in more than 15,000 individuals. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1477–1491. doi: 10.1002/cpt.1323
45. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al.; International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753–764. doi: 10.1056/NEJMoa0809329

ОБ АВТОРАХ

*** Изможерова Надежда Владимировна**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: 0000-0001-7826-9657;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Шамбатов Мураз Акбар оглы, ассистент;
ORCID: 0000-0001-7312-415X;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: shambatovma@gmail.com

Попов Артём Анатольевич, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6216-2468;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Жук Дарья Евгеньевна, студент;
ORCID: 0009-0000-0046-433X;
eLibrary SPIN: 3371-2489;
e-mail: zhukdaria-2002@mail.ru

Солодченко Виктория Александровна, студент;
ORCID: 0009-0008-2464-2071;
eLibrary SPIN: 7711-2598;
e-mail: vika.solodch@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Nadezhda I. Izmozherova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), assistant professor;
address: 3 Repina str., 620028 Yekaterinburg, Russia;
ORCID: 0000-0001-7826-9657;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Muraz A. Shambatov, MD, assistant;
ORCID: 0000-0001-7312-415X;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: shambatovma@gmail.com

Artem A. Popov, MD, Dr. Sci. (Medicine), assistant professor;
ORCID: 0000-0001-6216-2468;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Daria E. Zhuk, student;
ORCID: 0009-0000-0046-433X;
eLibrary SPIN: 3371-2489;
e-mail: zhukdaria-2002@mail.ru

Viktoria A. Solodchenko, student;
ORCID: 0009-0008-2464-2071;
eLibrary SPIN: 7711-2598;
e-mail: vika.solodch@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author