

Будевич В. А.¹, Зураев А. В.¹, Жур К. В.², Моссэ И. Б.²

¹Белорусский государственный университет,

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ВАРФАРИНУ

На сегодняшний день варфарин является наиболее широко применяемым антикоагулянтом для лечения и профилактики тромбозомболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Выбор режима дозирования при его использовании проводят индивидуально для каждого пациента, так как существует риск развития геморрагических осложнений. На выбор дозы оказывают влияние как негенетические факторы, такие как возраст, индекс массы тела, рацион питания и др., так и генетически обусловленные особенности метаболизма, которые вносят существенный вклад в индивидуальную чувствительность на препарат – более 40%, а в некоторых

случаях до 90%. Большинство пациентов успешно проходят терапию варфарином, но до 10% европейцев обладают повышенной чувствительностью и при их лечении требуется применение более низких доз. В свою очередь у таких пациентов неправильный выбор режима дозирования может привести к кровотечениям различной степени выраженности, вплоть до фатальных. Причиной различий в чувствительности к варфарину является наличие однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и посттрансляционной модификации факторов свёртываемости крови (*CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX*), а также белков, участвующих в развитии фармакодинамических эффектов (*VKORC1*). Данная работа направлена на разработку программы тестирования генов, отвечающих за экспрессию специфических изоформ ферментов семейства цитохрома *P450* и других белков, влияющих на выбор режима дозирования варфарина в сторону его уменьшения.

Обследованы пациенты с различного рода сердечно-сосудистыми патологиями, которым для предотвращения и профилактики тромбоэмболических осложнений был назначен в качестве антикоагулянта варфарин. Данные о пациентах и о подобранных для них режимах дозирования были получены в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Была также создана контрольная группа, включающая людей, не принимающих варфарин, и с отсутствующими сердечно-сосудистыми патологиями. ДНК выделяли из крови на колонках при помощи набора *Thermo Fisher Scientific*. Концентрацию выделенной из образцов крови ДНК устанавливали с помощью флуориметра *Qubit Life Technologies*. Обнаружение однонуклеотидных полиморфизмов в структурах исследуемых генов проводили с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе *BioRad CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems* с применением праймеров с *TaqMan* зондами от *Applied Biosystems*: *CYP2C9* (*2 *rs1799853*, *3 *rs1057910*), *VKORC1* (*rs9923231*), *CYP4F2* (*rs2108622*), *GGCX* (*rs11676382*). В качестве буфера для проведения реакции использовали *Maxima Probe/ROX qPCR Master Mix* (2x). Для полученных данных о носительстве того и или иного генотипа проводили корреляцию относительно выбранного режима дозирования для пациентов, принимавших варфарин. Проводили сравнение частот встречаемости различных аллельных вариантов генов у больных и в контрольной группе.

Budevich V. A., Zuraev A. V., Zhur K. V., Mosse I. B.

INFLUENCE OF THE PATIENT'S GENETIC CHARACTERS ON SENSITIVITY TO WARFARIN

This work is purposed on the developing test program for gens, which respond for the expression of specific CYP450 and other enzyme isoforms, which determine increasing of the sensitivity to warfarin.