



Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 и их ассоциация с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с хронической ревматической болезнью сердца

Георгиева К. С., Павлова С. И.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Пациентам с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) часто требуется назначение варфарина, индивидуальная чувствительность к которому определяется полиморфизмами генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Применение варфарина ассоциировано с кальцинозом артериальных сосудов, что объясняют ингибированием матричного белка MGP. Это может быть значимым при ХРБС, характерным признаком которой является кальциноз клапанов сердца.

Цель. Изучение полиморфизмов *CYP2C9* (C430T и A1075C), *VKORC1* (–1639G>A), и их ассоциации с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с ХРБС, получающих варфарин.

Методы. В исследование включены пациенты, соответствующие критериям: 18–80 лет, подтверждённая ХРБС, терапия варфарином, самоидентификация как этнического чуваша. Кальциноз клапанов подтверждали эхокардиографией. Генотипирование выполняли методом ПЦР.

Результаты. Частота аллеля А гена *VKORC1* (–1639G>A) составила 48,60 %, аллеля Т (*CYP2C9**2) — 10,15 %, а аллеля С (*CYP2C9**3) — 4,05 %. Кальциноз клапанов сердца был выявлен у 75,7 % обследованных: наиболее часто поражались аортальный (50 %) и митральный (45,9 %) клапаны, тогда как трёхстворчатый клапан вовлекался реже (4,1 %). Статистический анализ продемонстрировал достоверную ассоциацию между гомозиготным носительством аллеля А *VKORC1* (–1639G>A) и развитием кальциноза аортального клапана ($p = 0,023$), при этом разница между группами AA и GA также достигла статистической значимости ($p = 0,021$).

Выводы. Выявление генетических вариантов *VKORC1*, а также связь носительства аллеля А в гомозиготной форме с кальцинозом клапанов у пациентов с ХРБС, получающих терапию варфарином, может помочь в персонализации антикоагулянтной терапии, учитывающей как риски гипокоагуляции, так и возможное прогрессирование кальциноза клапанов сердца.

Ключевые слова: фармакогенетика; чуваша; варфарин; кальциноз; хроническая ревматическая болезнь сердца; полиморфизмы

Для цитирования:

Георгиева К. С., Павлова С. И. Полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1* и их ассоциация с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с хронической ревматической болезнью сердца. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):17–23. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-17-23>. EDN: BXYGEA.

Поступила: 11.01.2025. В доработанном виде: 15.02.2025. Принята к печати: 20.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025..

Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes and their association with calcification of heart valves in Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease

Ksenia S. Georgieva, Svetlana I. Pavlova

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Abstract

Relevance. Patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD) often require warfarin, individual sensitivity to which is determined by polymorphisms of the *CYP2C9* and *VKORC1* genes. Warfarin use is associated with arterial calcification, which is explained by inhibition of the matrix protein MGP. This may be significant in CRHD, a characteristic feature of which is calcification of the heart valves.

Objective. To study the polymorphisms of *CYP2C9* (C430T and A1075C), *VKORC1* (–1639G>A), and their association with calcification of the heart valves in Chuvash patients with CRHD receiving warfarin.

Methods. The study included patients meeting the following criteria: 18–80 years old, confirmed CRHD, warfarin therapy, self-identification as an ethnic Chuvash. Calcification of the valves was confirmed by echocardiography. Genotyping was performed by PCR.

Results. The frequency of the A allele of the *VKORC1* gene (–1639G>A) was 48.60%, the T allele (*CYP2C9**2) — 10.15%, and the C allele (*CYP2C9**3) — 4.05%. Calcification of the heart valves was detected in 75.7% of the examined patients: the aortic (50 %) and mitral (45.9 %) valves were most often affected, while the tricuspid valve was involved less often (4.1%). Statistical analysis demonstrated a significant association between homozygous carriage of the *VKORC1* (–1639G>A) allele A and the development of aortic valve calcification ($p = 0.023$), while the difference between the AA and GA groups also reached statistical significance ($p = 0.021$).

Conclusion. Identification of *VKORC1* genetic variants, as well as the association of carriage of the A allele in homozygous form with valve calcification in patients with CRHD receiving warfarin therapy, can help in personalizing anticoagulant therapy, taking into account both the risks of hypocoagulation and the possible progression of heart valve calcification.

Keywords: pharmacogenetics; Chuvash; warfarin; calcinosis; chronic rheumatic heart disease; polymorphisms

For citations:

Georgieva KS, Pavlova SI. Polymorphisms of *CYP2C9* and *VKORC1* genes and their association with calcification of heart valves in Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):17–23. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-17-23>. EDN: BXYGEA.

Received: 11.01.2025. **Revision received:** 15.02.2025. **Accepted:** 20.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) представляет собой патологический процесс, характеризующийся прогрессирующими структурными изменениями сердечных клапанов, возникающими вследствие перенесённой острой ревматической лихорадки. Особенностью данного заболевания являются поствоспалительные краевые фиброзные изменения створок клапанов с развитием деформации и утраты клапанной функции. Морфологические проявления могут включать не только фиброз, но и кальцификацию тканей клапанов сердца (особенно митрального и аортального). В результате таких изменений формируются характерные деформации клапанов: митральный стеноз и/или регургитация, а также аортальный стеноз, что способствует нарушению гемодинамики и существенно ухудшает качество жизни пациентов, нередко требует хирургического вмешательства.

Высокий риск тромбоэмболических осложнений, обусловленный наличием возможных патологических состояний, как фибрилляция предсердий, венозный тромбоз и имплантация искусственных клапанов сердца, обуславливает необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ХРБС. Варфарин остаётся наиболее часто назначаемым антикоагулянтом при ХРБС, а в случае наличия механических клапанов является безальтернативным. Важнейшую роль в эффективности и безопасности терапии варфарином играют генетические вариации, в первую очередь, полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Ген *CYP2C9* кодирует фермент цитохрома P450, являющийся ключевым участником метаболизма варфарина. Носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциировано с уменьшением каталитической активности фермента, что ведёт к замедленному метаболизму варфарина. В результате этого повышается вероятность возникновения кровотечений при стандартных дозировках [1, 2].

Ген *VKORC1* кодирует витамин-К-эпоксидредуктазу — мишень варфарина, играющую ключевую роль в восстановлении витамина К. В частности, *VKORC1* катализирует редукцию эпоксидной формы витамина К, образующейся в ходе γ -карбоксилирования белков, превращая её в активную гидрохиноновую форму. Благодаря этой функции *VKORC1* обеспечивает непрерывность цикла витамина К, что критически важно для посттрансляционной модификации ряда белков,

включая не только факторы свёртывания крови, но и Gla-белки матрикса, такие как остеокальцин и MGP. Таким образом, генетические вариации *VKORC1* могут оказывать влияние не только на систему коагуляционного гемостаза, но и процессы кальцификации различных тканей [3].

Распространённость аллелей *VKORC1* существенно варьирует в этнических группах [4–22]. Эти различия имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют предсказывать индивидуальную дозу антикоагулянтов, тем самым минимизировать риск кровотечений. Кроме того, было продемонстрировано, что T-аллель полиморфизма *VKORC1* (1173C>T) связан со значительно более высоким риском кальцификации стенки аорты у представителей белой расы [23]. В связи с чем, нами была выдвинута гипотеза о возможной взаимосвязи развития кальцификации сердечных клапанов с носительством полиморфизмов гена *VKORC1* (–1639G>A).

По результатам Всероссийской переписи населения за 2020 г. 0,82 % составляет популяция чувашей и занимает пятое место по численности в России [24], однако, сведения о генетическом статусе чувашей ограничены. В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования стало изучение полиморфизмов генов *CYP2C9* (C430T и A1075C), *VKORC1*, и их ассоциации с кальцинозом клапанов сердца у пациентов-чувашей с ХРБС. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: 1) выявить частоту встречаемости полиморфных аллелей среди пациентов-чувашей с ХРБС; 2) изучить распространённость кальциноза клапанного аппарата среди пациентов-чувашей с ХРБС; 3) изучить ассоциацию носительства полиморфизмов исследуемых генов с кальцинозом клапанов сердца у пациентов-чувашей с ХРБС.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное исследование на базе бюджетного учреждения «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии (БУ «РКД» МЗ ЧР) с мая 2023 г. по декабрь 2024 г. В исследование были включены пациенты чувашской популяции, поступившие в стационар с основным диагнозом «ХРБС». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР (АУ «РКОД», выписка из протокола № 5

от 23.05.2023 г.). От всех пациентов предварительно получено информированное согласие на участие в исследовании, а также на забор и сохранение биоматериала. Этническая принадлежность определялась путём самоотнесения с помощью оценки генеалогии участника исследования в двух и более поколениях, и отсутствия межэтнических браков. Были разработаны критерии включения и исключения из исследования. Критериями включения в исследование явились:

- самоотнесение к этническому чувашу;
- наличие оперированного дегенеративного порока клапана/клапанов сердца или ХРБС;
- терапия варфарином;
- стационарное лечение в БУ «РКД» МЗ ЧР;
- возраст пациентов 18–80 лет.

Критериями исключения явились:

- самоидентификация себя не как пациента чувашской этнической группы;
- хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 30 %;
- хроническая болезнь почек 5 стадии;
- декомпенсированная печёночная недостаточность;
- злокачественное новообразование 3–4 клинической группы с наличием отдалённых метастазов, лимфопролиферативные заболевания;
- септическое состояние пациента / острый инфекционный процесс;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- болезни накопления (в т. ч. амилоидоз);
- возраст старше 80 лет, младше 18 лет;
- дисциркуляторная энцефалопатия 3 степени и/или психические заболевания;
- беременность.

Для выявления кальциноза клапанов сердца у всех пациентов, включённых в исследование, проводили анализ результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, проводимых на базе БУ «РКД».

Генотипирование проводили на базе АУ «РКОД». Материалом для определения полиморфизмов послужили 4 мл венозной крови пациента, собранные из локтевой вены в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. В рамках исследования осуществлялось выделение ДНК и определение полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для этого использовался амплификатор «Dtlite» (ООО «НПО ДНК–Технология», Россия) и набор реагентов «ФармакоГенетика Варфарин» (регистрационный номер ФСР 2010/08633 от 01.07.24, ООО «НПО ДНК–Технология», Россия). В комплект входили 48 тестов, Таq–АТ–полимераза, минеральное масло, ПЦР–буфер и пробирки с исследуемыми полиморфизмами — *CYP2C9 (C430T и A1075C)*, *VKORC1*.

Методика предусматривала одновременное выявление двух аллельных вариантов каждого полиморфизма в одной реакции. Извлечение ДНК выполнялось

согласно инструкции к набору реагентов, при этом использовался комплект для выделения нуклеиновых кислот из биологических образцов «ПРОБА–РАПИД–ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК–Технология», Россия). Для каждого полиморфизма подготавливали необходимое число пробирок, которые затем встряхивали с амплификационной смесью и центрифугировали в течение 3 секунд на микроцентрифуге Вортекс. В каждую пробирку добавляли по 20 мкл амплификационной смеси, приготовленной из смеси ПЦР–буфера и ТехноТаq МАХ–АТ полимеразы в соотношении 10 мкл и 0,5 мкл соответственно. После перемешивания смесь центрифугировали. В каждую пробирку добавляли 10 мкл подготовленной ДНК–образца и 20 мкл минерального масла для исключения перекрёстной контаминации, после чего снова центрифугировали. Затем в каждую реакцию добавляли по 5 мкл ДНК–образца, после чего проводилась повторная центрифугирование. В качестве контроля использовали 5 мкл отрицательного образца. Все пробирки помещали в блок амплификатора «Dtlite», где запускалась программа RealTime PCR, автоматизирующая проведение реакции. В рамках программы осуществлялась начальная денатурация при 95 °С в течение 3 мин., после чего выполнялись 40 циклов: денатурация при 95 °С — 15 секунд и отжиг при 63 °С — 40 секунд. После завершения реакции регистрировались результаты. По итогам исследования для каждого участника составлялось заключение с определением генотипов для полиморфизмов *CYP2C9 (C430T и A1075C)*, *VKORC1*.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков в случае нормального распределения представлено в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), и в виде медианы с указанием 25 и 75 перцентилей ($Me [Q1; Q3]$) — при распределении отличном от нормального. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U–критерия Манна–Уитни, а Сравнение трёх и более групп — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью критерия хи–квадрат Пирсона. Апостери-

орные сравнения выполнялись с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма.

Результаты / Results

В исследование включены 74 пациента чувашской национальности с ХРБС, наблюдавшихся в БУ «РКД» г. Чебоксары в период с мая 2023 г. по февраль 2024 г. Средний возраст участников исследования составил 66,4 лет (Q1–Q3: 62,00–70,75 лет). Большинство пациентов были женского пола, их доля достигала 62,2 % ($n = 46$). В качестве сопутствующей патологии у всех обследованных была выявлена гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность, более 70 % имели фибрилляцию предсердий и гиперлипидемию. Механические протезы одного или нескольких сердечных клапанов имели более 75 % пациентов [25]. Часто выявлялся стеноз митрального клапана — у 77 % обследованных, стеноз аортального клапана диагностирован у 59,5 %, а стеноз трёхстворчатого клапана — у 18,9 %. Практически у всех участников исследования встречался кальциноз или утолщение клапанов сердца (табл. 1), нередко фиксировались поражения сразу нескольких клапанов.

Таблица 1

Частота встречаемости кальциноза клапанного аппарата сердца у исследуемых пациентов—чувашей с хронической ревматической болезнью сердца ($n = 74$)

The incidence of calcification of the valve apparatus of the heart in the studied patients—Chuvash with chronic rheumatic heart disease ($n = 74$)

Кальциноз клапанов сердца	<i>n</i>	%	95 % ДИ
Аортальный / Митральный / Трёхстворчатый	56	75,7	64,3–84,9
Аортальный	37	50,0	38,1–61,9
Митральный	34	45,9	34,3–57,9
Трёхстворчатый	3	4,1	0,8–11,4

Полученные результаты фармакогенетического тестирования (табл. 2) соответствовали ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга, $p > 0,05$ ($CYP2C9^*2$: $\chi^2 = 0,941$, $p = 0,332$; $CYP2C9^*3$: $\chi^2 = 0,132$, $p = 0,716$; $VKORC1$: $\chi^2 = 0,51$, $p = 0,821$; $CYP4F2$: $\chi^2 = 0,560$, $p = 0,454$), что свидетельствует о том, что распределение частоты генотипов в данной выборке пациентов отражает их распределение в популяции.

В рамках проведённого фармакогенотипирования по гену $VKORC1$ (–1639 G>A, $rs9923231$) доминировал гетерозиготный вариант GA, встречавшийся у 48,6 % исследуемых ($n = 36$), в то время как гомозиготный аллель AA был обнаружен у 24,3 % ($n = 18$), а «дикий» ген — у 27 % ($n = 20$). Таким образом, частота аллеля A по этому гену составила 48,6 % среди пациентов—чувашей с ХРБС.

Таблица 2

Носительство полиморфизмов генов у пациентов—чувашей с хронической ревматической болезнью сердца ($n = 74$)

Table 2

Carriage of gene polymorphisms in Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease ($n = 74$)

Ген и его варианты	Количество пациентов—чувашей (<i>n</i>) и доля (%) носителей варианта гена		
	<i>n</i>	%	95 % ДИ
CYP2C9*2: 430 C>T			
CC	59	79,7	68,8–88,2
CT	15	20,3	11,8–31,2
TT	не выявлено		
Минорный аллель T	10,15 %		
CYP2C9*3: A>C			
AA	68	91,9	83,2–97,0
AC	6	8,1	3,0–16,8
CC	не выявлено		
Минорный аллель C	4,05 %		
VKORC1: –1639 G>A			
GG	20	27,0	17,4–38,6
GA	36	48,6	36,9–60,6
AA	18	24,3	15,1–35,7
Минорный аллель A	48,6 %		

При исследовании носительства вариантов $CYP2C9^*2$ (430 C>T, $rs1799853$) выяснилось, что у 79,7 % ($n = 59$) пациентов отсутствовали полиморфные варианты, а у 20,3 % ($n = 15$) выявлены гетерозиготные формы CT. Аналогично, при анализе варианта $CYP2C9^*3$ (A>C, $rs1057910$) более чем у 91,9 % ($n = 68$) пациентов фиксировали «дикий» ген, тогда как гетерозиготный вариант AC был обнаружен у 8,1 % ($n = 6$). Следует отметить, что гомозиготных полиморфизмов по этим двум генам выявлено не было.

Дальнейший анализ включал изучение возможных ассоциаций между наличием полиморфных аллелей изучаемых генов и сопутствующими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и экстрасистолия. Статистически значимых связей обнаружено не было. Внимание привлекла ассоциация между носительством полиморфизма гена $VKORC1$ и наличия кальциноза сердечных клапанов у пациентов—чувашей с ХРБС. Так, достоверно чаще ($p = 0,014$, $r_{AA-GA} = 0,030$) встречался кальциноз клапанного аппарата у гомозиготных носителей аллеля A, чем у гетерозиготных или при отсутствии аллеля A (рис. 1).

В дальнейшем более подробное изучение продемонстрировало наличие связи гомозиготного носительства аллеля AA $VKORC1$ (–1639G>A) с кальцинозом аортального клапана ($p = 0,023$, $r_{AA-GA} = 0,021$),

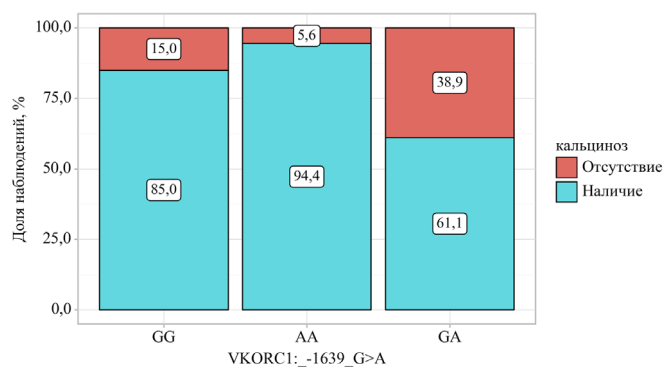


Рис. 1. Связь гомозиготного носительства аллеля AA *VKORC1* (–1639G > A) и кальциноза клапанов сердца у пациентов–чувашей с ХРБС ($n = 74$)

Fig. 1. Association between homozygous carriage of the AA allele of *VKORC1* (–1639G>A) and calcification of heart valves in Chuvash patients with CRHD ($n = 74$)

но не митрального клапана ($p = 0,030$, $p_{GG-GA} = 0,025$), тогда как достоверных ассоциаций с кальцинозом трёхстворчатого клапана выявлено не было ($p = 0,860$) (рис. 2).

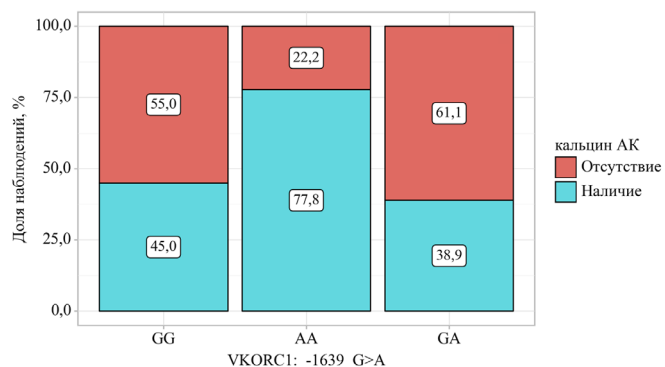


Рис. 2. Связь носительства полиморфизмов гена *VKORC1* (–1639G>A) и кальциноза аортального клапана сердца ($p = 0,023$, $p_{AA-GA} = 0,021$) у пациентов – чувашей с ХРБС ($n = 74$).

Fig. 2. Association between the carriage of *VKORC1* gene polymorphisms (–1639G>A) and calcification of the aortic valves of the heart ($p = 0.023$, $p_{AA-GA} = 0.021$) in chuvash patients with CRHD ($n = 74$).

Сокращение: кальцин АК — кальциноз аортального клапана.
Bbreviation: кальцин АК — aortic valve calcification.

Обсуждение / Discussion

Проведено проспективное исследование, которое включило 74 пациента чувашского этноса с диагнозом ХРБС, по гендерному составу преобладали женщины. Несмотря на то, что у 24,3 % пациентов протезы клапанов отсутствовали, все пациенты имели показания к антикоагулянтной терапии и получали варфарин в связи с риском тромбоза.

Хорошо известно, что чувствительность к варфарину в значительной степени связана с полиморфизмами генов *VKORC1* и *CYP2C9*, носительство которых имеют этнические и географические различия [5–23]. Литературные данные свидетельствуют о том, что минорный аллель А полиморфного варианта гена *VKORC1* (–1639G>A) очень часто (более 90 % населения) выявляется в Японии и Китае (династия Хань) [4–7], и, наоборот сравнительно редко встречается среди населения чернокожих американцев и индейцев [21].

В настоящем исследовании полиморфизмы гена *VKORC1* (–1639G>A) среди пациентов-чувашей с ХРБС встречались нередко. Результаты анализа продемонстрировали, что гетерозиготный статус GA встречался у половины участников (48,6 %), гомозиготная форма AA — у 18 %, а «дикий» вариант — у 27 %. В целом, частота минорного аллеля А гена *VKORC1* в чувашской популяции составила 48,6 %, что сопоставимо с данными для населения Аргентины, Сирии, Египта, Турции и Италии [9, 10, 13, 16, 19], где частота встречаемости А аллеля составила от 47 до 56 %.

Среди генетических факторов, повышающих чувствительность к варфарину, также большое клиническое значение имеет носительство генетических вариантов *CYP2C9*. В рамках проведённого генотипирования на носительство *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* у пациентов-чувашей с ХРБС продемонстрировано доминирование «диких» вариантов генов — 79,7 и 91,9 % над полиморфными, при этом гомозиготных полиморфизмов выявлено не было.

Отметим, что все пациенты-чуваша с ХРБС, включенные в исследование, получали антикоагулянт варфарин. Фармакодинамика этого антикоагулянта направлена на ингибирование фермента *VKORC1*. Таким образом, варфарин препятствует посттрансляционной модификации различных белков, зависящих от витамина К: может нарушать активацию не только факторов свертывания в печени, но и матриксного Gla-белка (MGP), который является мощным ингибитором кальцификации сосудов [23]. С одной стороны носительство полиморфизмов *VKORC1* повышает антикоагулянтный эффект варфарина, но с другой стороны возможно предположить, что это может быть фактором развитием кальциноза как сосудов эластического типа, так и связанными с ними клапанами сердца, которые поражаются при ХРБС.

Данные, полученные в ряде экспериментальных и клинических исследований, свидетельствуют, что снижение активности фермента *VKORC1*, может влиять на процессы кальцификации стенок сосудов. Например, исследование на крысах показало, что применение варфарина вызывает значительное увеличение концентрации кальция в тканях сосудов эластического типа, включая аорту [26]. При этом диета богатая витамином К1 замедляла прогрессирования кальциноза. Генетически обусловленное снижение активности *VKORC1* также ассоциировалось с кальцификацией сосудов. Так,

выявлена ассоциация между наличием полиморфного Т–аллеля *VKORC1* (1173 С>Т) и повышенным риском кальцификации аорты у представителей европеоидной расы [13]. Носители этого аллеля демонстрировали на 19 % более высокий риск развития кальциноза по сравнению с носителями «дикого» типа. Патогенетически это может быть связано с ингибированием образования активного MGR, способствует накоплению кальция в стенках сосудов и клапанах, что клинически проявляется в развитии кальциноза [25–28].

Практически все обследованные нами пациенты-чувашки с ХРБС имели признаки кальциноза и/или утолщения сердечных клапанов по результатам ЭхоКГ и УЗИ. В связи с этим был проведён анализ взаимосвязи носительства полиморфных вариантов изучаемых генов с наличием кальциноза клапанов сердца. Статистически значимая ассоциация кальциноза клапанов была выявлена с исследуемым полиморфизмом *VKORC1*, но не *CYP2C9*. В рамках проведенного исследования нами выявлена значимая связь между носительством гомозиготного полиморфизма гена *VKORC1* (*G1639A*) и кальцинозов клапанов сердца, а также кальцинозом аортального клапана, но не других клапанов по отдельности.

Таким образом, наши данные могут свидетельствовать, что генетически обусловленное снижение активности *VKORC1* может быть связано с повышенным риском кальциноза клапанов (преимущественно аортального) у пациентов, принимающих варфарин. Эти результаты дополнительно подчеркивают важность учета генетических и фармакологических факторов при клинической оценке сосудистых кальцинозов и могут

иметь значение для разработки индивидуализированных стратегий антикоагулянтной терапии пациентов с ХРБС.

Ограничения исследования / Study limitation

Мощность настоящего исследования следует признать недостаточной. Однако несмотря на то, что в исследовании приняли участие лишь 74 пациента, результаты фармакогенетического тестирования соответствовали ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга, что свидетельствует о возможной экстраполяции выводов на популяцию.

Основные выводы / Conclusion

1. Среди пациентов чувашской популяции с ХРБС частота встречаемости аллеля А полиморфного гена *VKORC1* ($-1639G>A$) составила 48,60 %, аллеля Т *CYP2C9*2* — 10,15 % и аллеля С *CYP2C9*3* — 4,05 %. Гомозиготные полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* среди пациентов-чувашек с ХРБС выявлены не были.

2. У 75,7 % пациентов с ХРБС был диагностирован кальциноз какого-либо сердечного клапана, чаще всего встречался кальциноз аортального (50 %) и митрального (45,9 %), реже — трёхстворчатого (4,1 %) клапана.

1. Среди гомозиготных носителей аллеля А гена *VKORC1* ($-1639G>A$) пациентов чувашского этноса с ХРБС чаще наблюдаются кальциноз клапанов сердца. Выявлена достоверная связь между гомозиготным носительством минорного аллеля А гена *VKORC1* ($-1639G>A$) и кальцинозом аортального клапана сердца ($p = 0,023$, $p_{AA-GA} = 0,021$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Георгиева К. С. — разработка стиля исследования, работа с пациентами, сбор материала для исследования, статистическая обработка, написание текста; *Павлова С. И.* — разработка стиля исследования, редактирование текста, финальное утверждение рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Georgieva KS — development of the research style, work with patients, collection of research material, statistical processing, and writing the text; *Pavlova SI* — development of the research style, editing of the text, and final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Георгиева Ксения Сергеевна — ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» Чебоксары, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: KseniaPharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>

РИНЦ SPIN-код: 1003-0910

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia S. Georgieva — Assistant Professor of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Biochemistry, I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: KseniaPharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>

RSCI SPIN code: 1003-0910

Павлова Светлана Ивановна — заведущая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» Чебоксары, Российская Федерация
e-mail: flavonoid@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>
РИНЦ SPIN-код: 3184-7363

Svetlana I. Pavlova — Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Biochemistry, I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation
e-mail: flavonoid@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>
RSCI SPIN code: 3184-7363

Список литературы / References

1. Прикладная фармакогенетика: Монография / Под ред. Д.А. Сычева. М. Тверь: ООО Издательство «Триада», 2021. [Prilkladnaya farmakogenetika: Monografiya / Ed by DA Sycheva Moscow. Tver': ООО Izdatel'stvo "Triada", 2021. (In Russ.)].
2. Teh LK, Langmia IM, Fazleen Haslinda MH, et al. Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Apr;37(2):232-6. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01262.x.
3. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Aug;25(8):1629-33. doi: 10.1161/01.ATV.0000173313.46222.43.
4. Qayyum A, Najmi MH, Mansoor Q, et al. Frequency of Common VKORC1 Polymorphisms and Their Impact on Warfarin Dose Requirement in Pakistani Population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Mar;24(2):323-329. doi: 10.1177/1076029616680478.
5. Yoshizawa M, Hayashi H, Tashiro Y, et al. Effect of VKORC1-1639 G>A polymorphism, body weight, age, and serum albumin alterations on warfarin response in Japanese patients. *Thromb Res.* 2009 Jun;124(2):161-6. doi: 10.1016/j.thromres.2008.11.011.
6. Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Aug;80(2):169-78. doi: 10.1016/j.clpt.2006.04.010.
7. Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Dec;63(12):1135-41. doi: 10.1007/s00228-007-0381-6.
8. Mazzaccara C, Conti V, Liguori R, et al. Warfarin anticoagulant therapy: a Southern Italy pharmacogenetics-based dosing model. *PLoS One.* 2013 Aug 26;8(8):e71505. doi: 10.1371/journal.pone.0071505.
9. Cini M, Legnani C, Cosmi B, et al. A new warfarin dosing algorithm including VKORC1 3730 G > A polymorphism: comparison with results obtained by other published algorithms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Aug;68(8):1167-74. doi: 10.1007/s00228-012-1226-5.
10. Scibona P, Redal MA, Garfi LG, et al. Prevalence of CYP2C9 and VKORC1 alleles in the Argentine population and implications for prescribing dosages of anticoagulants. *Genet Mol Res.* 2012 Jan 9;11(1):70-6. doi: 10.4238/2012.January.9.8.
11. Wang TL, Li HL, Tjong WY, et al. Genetic factors contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese. *Clin Chim Acta.* 2008 Oct;396(1-2):76-9. doi: 10.1016/j.cca.2008.07.005.
12. Liang R, Li L, Li C, et al. Impact of CYP2C9*3, VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Jul;34(1):120-5. doi: 10.1007/s11239-012-0725-7.
13. Botton MR, Bandinelli E, Rohde LE, et al. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Sep;72(3):442-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03942.x.
14. Altawil Y, Youssef LA. Frequencies of VKORC1-1639G>A and rs397509427 in Patients on Warfarin and Healthy Syrian Subjects. *Cardiovasc Ther.* 2023 Nov 23;2023:8898922. doi: 10.1155/2023/8898922.
15. Kumar DK, Shewade DG, Surendiran A, Adithan C. Genetic variation and haplotype structure of the gene Vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 in the Tamilian population. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Jan;4(1):53-8. doi: 10.4103/0976-500X.107683.
16. Nahar R, Deb R, Saxena R, et al. Variability in CYP2C9 allele frequency: a pilot study of its predicted impact on warfarin response among healthy South and North Indians. *Pharmacol Rep.* 2013;65(1):187-94. doi: 10.1016/s1734-1140(13)70977-0.
17. Bazan NS, Sabry NA, Rizk A, et al. Factors affecting warfarin dose requirements and quality of anticoagulation in adult Egyptian patients: role of gene polymorphism. *Ir J Med Sci.* 2014 Jun;183(2):161-72. doi: 10.1007/s11845-013-0978-y.
18. Nazami S, Azarpira N, Hendijani F, et al. The impact of genetic polymorphisms and patient characteristics on warfarin dose requirements: a cross-sectional study in Iran. *Clin Ther.* 2010 Jun;32(6):1050-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.010.
19. Özer M, Demirci Y, Hizel C, et al. Impact of genetic factors (CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2) on warfarin dose requirement in the Turkish population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Mar;112(3):209-14. doi: 10.1111/bcpt.12024.
20. Gan GG, Phipps ME, Lee MM, et al. Contribution of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in the interethnic variability of warfarin dose in Malaysian populations. *Ann Hematol.* 2011 Jun;90(6):635-41. doi: 10.1007/s00277-010-1119-6.
21. Rusdiana T, Araki T, Nakamura T, et al. Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):395-405. doi: 10.1007/s00228-012-1356-9.
22. Wang D, Chen H, Momary KM, et al. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood.* 2008 Aug 15;112(4):1013-21. doi: 10.1182/blood-2008-03-144899.
23. Teichert M, Visser LE, van Schaik RH, et al. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism and aortic calcification: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Apr;28(4):771-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159913.
24. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. Том 5. [Results of the All-Russian Population Census 2020. Volume 5. (In Russ.)]. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5_tab1_VPN-2020.xlsx
25. Георгиева К.С., Павлова С.И., Максимов М.Л. Носительство полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 у пациентов-чувшей с хронической ревматической болезнью сердца. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2024;14(4):20-29. [Georgieva KS, Pavlova SI, Maksimov ML. Carriage of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 gene polymorphisms in chuvash patients with chronic rheumatic heart disease. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny.* 2024;14(4):20-29. (In Russ.)]. doi: 10.29039/2224-6444-2024-14-4-20-29.
26. McCabe KM, Booth SL, Fu X, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):835-44. doi: 10.1038/ki.2012.477.
27. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Sep;18(9):1400-7. doi: 10.1161/01.atv.18.9.1400.
28. Lacombe J, Ferron M. Gamma-carboxylation regulates osteocalcin function. *Oncotarget.* 2015 Aug 21;6(24):19924-5. doi: 10.18632/oncotarget.5126.