

Запорожский медицинский журнал



Том 23, № 4(127), июль – август 2021 г.

Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап

проф. А.В. Абрамов (Запорожье)
проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллин, Эстония)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
проф. В.Н. Клименко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.И. Коваленко (Запорожье)
проф. С.Н. Коваль (Харьков)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. И.А. Мазур (Запорожье)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
проф. С.Н. Недельская (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
проф. А.И. Панасенко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
проф. В.А. Туманский (Запорожье)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap

A.V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Koziolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
H.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
S.M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.I. Panasenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)
V.O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
N.H. Zavorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

Издаётся с сентября 1999 года.
Периодичность выхода –
1 раз в два месяца.
Свидетельство о регистрации
КВ №20603-10403ПР
от 27.02.2014 г.
Подписной индекс – 90253.

Аттестован как научное
профессиональное издание
Украины категории «А»,
в котором публикуются результаты
диссертаций на соискание учёных
степеней доктора философии,
доктора и кандидата наук.
Область знаний –
охрана здоровья (22);
специальности: медицина – 222,
педиатрия – 228, стоматология –
221, фармация, промышленная
фармация – 226
(приказ МОН Украины
№ 1301 от 15.10.2019 г.)

Журнал включён в
WEB OF SCIENCE™
и другие международные
научометрические базы данных.
Статьи рецензируются
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати
Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 12 от 23.06.2021 г.
Подписан в печать
27.07.2021 г.

Редакция:
Начальник редакционно-
издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полупан

Адрес редакции и издателя:
Украина, 69035, г. Запорожье,
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
e-mail: med_jur@zsmu.zp.ua
<http://zmj.zsmu.edu.ua>

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18
e-mail: xpresszp@gmail.com
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
© Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 7/21.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 23 No. 4 July – August 2021

Scientific Medical Journal. Established in September 1999
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE
e-mail: med_jur@zsmu.zp.ua
<http://zmj.zsmu.edu.ua>

Оригинальные исследования

Сиволап В. В., Лисенко В. А.

Внесок хронічної серцевої недостатності в ремоделювання серця в пацієнтів із фібриляцією передсердь

Бідзіля П. П., Каджарян В. Г.

Структурно-функціональні зміни серця при хронічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі зайвої ваги залежно від наявності та форми фібриляції передсердь

Колесник М. Ю., Михайловський Я. М.

Поширеність поліморфізмів генів, що впливають на фармакокінетику варфарину, серед жителів Запорізького регіону

Сиволап В. Д., Земляний Я. В., Лашкул Д. А.

Гендерні особливості структурно-функціональних змін серця, рівнів копептину та NTproBNP у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда за наявності легеневої гіпертензії

Гогаєва О. К.

Визначення індексу коморбідності в пацієнтів з ішемічною хворобою серця високого ризику перед кардіохірургічною операцією

Руденко К. В., Невмержицька Л. О., Кожанов М. В., Трегубова М. О., Данченко П. А.

Міждисциплінарний підхід до хірургічного лікування пацієнтів з обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії

Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсеєнко І. О., Колногуз А. В.

Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена α -аддуцина

Марушко Ю. В., Костинська Н. Г., Гищак Т. В.

Толерантність до фізичного навантаження при артеріальній гіпертензії в дітей шкільного віку залежно від маси тіла

Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Ігнатєва В. І., Полянська М. О., Опімах С. Г., Зволь І. В., Москаленко С. М., Гуменюк Г. Л., Власова Н. А., Галай Л. А.

Порівняльна ефективність застосування модифікатора лейкотриснів та інгаляційних кортикостероїдів у комплексному лікуванні стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень із нейтрофільним типом запалення

Телушко Я. В., Перцов В. І., Савченко С. І.

Сучасні аспекти діагностики та хірургічного лікування гострих абсцесів легень

Original research

462 Syvolap V. V., Lysenko V. A.

The impact of chronic heart failure on heart remodeling in patients with atrial fibrillation

469 Bidzilya P. P., Kadzharian V. H.

Structural and functional changes of the heart in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with excess body weight depending on the presence and form of atrial fibrillation

476 Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskiy Ya. M.

Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region

480 Syvolap V. D., Zemlianyi Ya. V., Lashkul D. A.

Gender features of structural and functional changes of the heart and levels of copeptin and NTproBNP in patients with acute Q-myocardial infarction in the presence of pulmonary hypertension

485 Gogayeva O. K.

Determination of comorbidity index for high-risk patients with coronary artery disease before cardiac surgery

492 Rudenko K. V., Nevmerzhytska L. O., Kozhanov M. V., Tregubova M. O., Danchenko P. A.

Interdisciplinary approach to surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy

503 Yermolenko S. A., Orlovskiy V. F., Orlovskiy O. V., Zharkova A. V., Moiseienko I. O., Kolnohuz A. V.

The efficacy of diuretics in complex treatment of patients with hypertension according to the Gly460Trp polymorphism of the α -adducin gene

509 Marushko Yu. V., Kostynska N. H., Hyshchak T. V.

Exercise tolerance in school-age children with hypertension based on body weight

516 Feshchenko Yu. I., Yashyna L. O., Ihnatieva V. I., Polianska M. O., Opimakh S. H., Zvol I. V., Moskalenko S. M., Humeniuk H. L., Vlasova N. A., Halai L. A.

Comparative efficacy of leukotriene modifier and inhaled corticosteroids in the complex treatment of steroid-naive patients with bronchial asthma combined with chronic obstructive pulmonary disease with neutrophilic type of inflammation

524 Tielushko Ya. V., Pertsov V. I., Savchenko S. I.

Current aspects of diagnostics and surgical treatment of acute lung abscesses

Оригинальные исследования

Вітомський В. В.

Порівняння впливу трьох підходів до респіраторної фізичної терапії на відновлення легеневої функції в кардіохірургічних пацієнтів на стаціонарному етапі

**Білий О. М., Мітряєва Н. А.,
Красносельський М. В., Гребіник Л. В.**

Особливості секреції про- і протизапальних цитокінів у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози

**Гречана О. В., Сербін А. Г., Руднік А. М.,
Шевченко І. М., Салій О. О.**

Порівняльне оцінювання вмісту амінокислот деяких видів бобових флори півдня України

**Рожко С. М., Куцик Р. В.,
Палійчук І. В.**

Формування біоплівки представниками оральної мікрофлори на поверхнях базисних матеріалів

Обзоры

**Бугерук В. В., Волошина О. Б.,
Балашова І. В.**

Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19)

**Музиченко П. Ф., Мінченко Ж. М.,
Гавриленко Т. І., Черняк В. А., Демідов С. В.,
Рижкова Н. О., Підгайна О. А.**

Роль екзосом у механізмах розвитку запалення у хворих на серцево-судинну патологію та внесок у терапевтичний потенціал стовбурових клітин

**Возіанов С. О., Сагалевиц А. І.,
Бойко А. І., Гайсенюк Ф. З., Когут В. В.,
Джурян Б. В., Соснін М. Д.**

Сучасний погляд на бездренажну перкутанну нефролітотрипсію

**Слонецький Б. І., Тутченко М. І.,
Вербицький І. В., Коцюбенко В. О.**

Сучасні тенденції діагностико-лікувальної тактики в пацієнтів із защемленими вентральними грижами

Воровський О. О.

Сучасні аспекти алогерніопластики післяопераційних вентральних гриж (огляд літератури)

**Колеснік О. П., Шевченко А. І., Каджоян А. В.,
Левик О. М., Чернявський Д. Є., Кузьменко В. О.,
Литвиненко Л. С.**

Вагітність і рак молочної залози: оптимальна тактика ведення пацієнтів (огляд літератури)

Original research

531 Vitomskiy V. V.

Comparison of three respiratory physical therapy techniques and their impact on pulmonary function restoration among cardiac surgery patients in hospital settings

**536 Bilyi O. M., Mitriaieva N. A.,
Krasnoselskiy M. V., Hrebinyk L. V.**

The pattern of pro- and anti-inflammatory cytokine secretion in patients with secondary edematous breast cancer

**541 Hrechana O. V., Serbin A. H., Rudnik A. M.,
Shevchenko I. M., Saliy O. O.**

Comparative assessment of the amino acids content of some legumes species in Southern Ukraine

**547 Rozhko S. M., Kutsyk R. V.,
Paliichuk I. V.**

Formation of biofilms by representatives of the oral microflora on the surfaces of basic materials

Review

**555 Buheruk V. V., Voloshyna O. B.,
Balashova I. V.**

Inflammatory damage to the myocardium in patients with novel coronavirus disease (COVID-19)

**566 Muzychenko P. F., Minchenko Zh. M.,
Havrylenko T. I., Cherniak V. A., Demidov S. V.,
Ryzhkova N. O., Pidhaina O. A.**

The role of exosomes in the mechanisms of inflammation development in patients with cardiovascular pathology and the contribution to therapeutic potential of stem cells

**575 Vozianov S. O., Sahalevych A. I.,
Boiko A. I., Haiseniuk F. Z., Kohut V. V.,
Dzhuran B. V., Sosnin M. D.**

A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy

**583 Slonetskiy B. I., Tutchenko M. I.,
Verbytskyi I. V., Kotsiubenko V. O.**

Current trends in diagnostic and treatment tactics in patients with strangulated ventral hernias

590 Vorovskyi O. O.

Modern aspects of allohernioplasty of postoperative ventral hernias (a literature review)

**599 Kolesnik O. P., Shevchenko A. I.,
Kadzhoyan A. V., Levyk O. M., Cherniavskiy D. Ye.,
Kuzmenko V. O., Lytvynenko L. S.**

Pregnancy and breast cancer: optimal patient management tactics (a literature review)

Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region

M. Yu. Kolesnyk¹A,E,F, Ya. M. Mykhailovskiy¹*B,C,D

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Key words:

warfarin,
pharmacogenetics,
genes, prevalence.

Zaporizhzhie
medical journal
2021; 23 (4), 476-479

*E-mail:
yarikzgm@gmail.com

The aim of the study: to establish the frequencies of polymorphisms in VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes among residents of the Zaporizhzhia region.

Materials and methods. A total of 150 persons (62 male, 88 female) with a median age of 46 years (26; 58) undergoing preventive examination at the Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU). The CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in atrial fibrillation patients were determined in the Department of Molecular Genetic Studies of the ZSMU Medical Laboratory Center. Amplification of DNA fragments containing polymorphic regions was performed using multiplex real time polymerase chain reaction with Warfarin Pharmacogenetics kits (LLC NPO DNA Technology) in a CFX-96 thermocycler (BioRad) with a fluorescence detection scheme.

Results. It was determined that among Zaporizhzhia region residents, the frequencies of CYP2C9*2 genotypes were: C/C – 77.3 %, C/T – 22.7 %, T/T – 0; CYP2C9*3 genotypes: A/A – 88.7 %, A/C – 10.7 %, C/C – 0.6 %; CYP4F2 genotypes: C/C – 56.0 %, C/T – 35.3 %, T/T – 8.7 %; VKORC1 genotypes: G/G – 38.0 %, G/A – 50.0 %, A/A – 12.0 %. There were no statistically significant differences in the distribution of genotype frequencies between males and females and between different age groups. The frequencies of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotypes in different populations were compared. Their variability in different geographic regions was established.

Conclusions. CYP4F2 and VKORC1 genes polymorphisms are more common in the Zaporizhzhia region, while the prevalence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 genes polymorphisms is much lower. It is necessary to take into account the prevalence of genes polymorphisms that affect warfarin metabolism for each individual population to select its dose by pharmacogenetic testing.

Ключові слова:

варфарин,
фармакогенетика,
гени, поширеність.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 476-479

Поширеність поліморфізмів генів, що впливають на фармакокінетику варфарину, серед жителів Запорізького регіону

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловський

Мета роботи – встановити частоту поширення поліморфізмів генів, що впливають на фармакокінетику варфарину (ВФ), серед жителів Запорізького регіону.

Матеріали та методи. Обстежили 150 осіб віком 46 (26; 58) років (62 чоловіки, 88 жінок), які проходили профілактичний огляд у Діагностичному центрі «Здоров'я» на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ. Ампліфікацію фрагментів ДНК, що містять поліморфні ділянки, виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції наборами SNP-експрес-фармакогенетика (ТОВ «НПО ДНК-Технологія») в ампліфікаторі CFX-96 (BioRad) із флуоресцентною схемою детекції.

Результати. Встановили, що в жителів Запорізької області частота виявлення генотипів за поліморфним варіантом гена CYP2C9*2 становить: C/C – 77,3 %, C/T – 22,7 %, T/T – не виявлено; гена CYP2C9*3: A/A – 88,7 %, A/C – 10,7%, C/C – 0,6 %; гена CYP4F2: C/C – 56,0 %, C/T – 35,3 %, T/T – 8,7 %; гена VKORC1: G/G – 38,0 %, G/A – 50,0 %, A/A – 12,0 %. Статистично вірогідних відмінностей за розподілом частот генотипів між чоловіками та жінками, групами осіб різних вікових груп не виявили. Зіставили частоту реєстрації поліморфних варіантів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у популяціях, встановили їхню варіабельність у різних географічних регіонах.

Висновки. У Запорізькому регіоні більш поширені поліморфізми генів CYP4F2 і VKORC1, поширеність поліморфізмів генів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 суттєво менша. Застосовуючи фармакогенетичне тестування для визначення дози варфарину, потрібно враховувати поширеність поліморфізму генів, що впливають на його метаболізм, для кожної окремої популяції.

Ключевые слова:

варфарин,
фармакогенетика,
гены, распростра-
ненность.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 476-479

Распространённость полиморфизмов генов, влияющих на фармакокинетику варфарина, среди жителей Запорожского региона

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловский

Цель работы – установить частоту распространения полиморфизмов генов, влияющих на фармакокинетику варфарина (ВФ), среди жителей Запорожского региона.

Материалы и методы. Обследовали 150 человек в возрасте 46 (26; 58) лет (62 мужчины, 88 женщин), которые проходили профилактический осмотр в Диагностическом центре «Здоровье» на базе ННМЦ «Университетская клиника» Запорожского

государственного медицинского университета. Полиморфизмы генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в отделе молекулярно-генетических исследований учебного медико-лабораторного центра ЗГМУ. Амплификация фрагментов ДНК, содержащих полиморфные участки, проведена с помощью полимеразной цепной реакции наборами SNP экспресс-фармакогенетика (ООО «НПО ДНК-Технология») в амплификаторе CFX-96 (BioRad) с флуоресцентной схемой детекции.

Результаты. Установлено, что у жителей Запорожской области частота выявления генотипов по полиморфному варианту гена CYP2C9*2 составляет: C/C – 77,3 %, C/T – 22,7 %, T/T – не обнаружен; гена CYP2C9*3: A/A – 88,7 %, A/C – 10,7 %, C/C – 0,6 %; гена CYP4F2: C/C – 56,0 %, C/T – 35,3 %, T/T – 8,7 %; гена VKORC1: G/G – 38,0 %, G/A – 50,0 %, A/A – 12,0 %. Статистически достоверные различия по распределению частот генотипов между мужчинами и женщинами, разными возрастными группами не установлены. Сопоставили частоту регистрации полиморфных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяциях, установили их вариабельность в различных географических регионах.

Выводы. В Запорожском регионе более распространены полиморфизмы генов CYP4F2 и VKORC1, распространённость полиморфизмов генов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 значительно меньше. При использовании фармакогенетического тестирования для определения дозы варфарина нужно учитывать распространённость полиморфизма генов, влияющих на его метаболизм, для каждой отдельной популяции.

The global aspect that determines the safety of drug interventions, minimizing the occurrence of side effects, are the genetic characteristics of a patient, especially the polymorphism in genes involved in drug metabolism. Therefore, today a new area of personalized medicine is pharmacogenetics, which allows to optimize pharmacotherapy for individual patients [1,2]. In real clinical practice, pharmacogenetic testing is recommended for long-term use of drugs with a narrow therapeutic range, variable pharmacokinetics and a significant severity of side effects [2–4].

Such drugs include warfarin (WF) – an oral anticoagulant used to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation (AF) [3,5,6]. Today, a whole range of genes that affect WF metabolism and cause different sensitivity to the drug is known. The largest contribution to WF dose variability make polymorphisms in the cytochrome P450 2C9 gene (CYP2C9), the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) and the gene encoding an enzyme that is thought to inactivate vitamin K (CYP4F2) [7,8]. In this regard, the scientific literature describes algorithms for calculating the initial dose of WF based on the results of pharmacogenetic testing [9]. It is necessary to emphasize that genetic testing in practical medicine should take into account the population characteristics of the selected genetic variants prevalence, as well as their contribution to the dosage and the development of side effects in a particular population. [2]. In the Zaporizhzhia region, the prevalence of polymorphisms of the VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes was not studied.

Aim

To establish the frequencies of polymorphisms in VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes among residents of the Zaporizhzhia region.

Materials and methods

A total of 150 persons (62 male, 88 female) with a median age of 46 years (26; 58) undergoing preventive examination at the Medical Educational and Scientific Center “University Clinic” of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU).

All persons gave their informed consent to participate.

CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms were determined in the Department of Molecular Genetic Research of the Training Medical and Laboratory Center of ZSMU (director – Prof. A. V. Abramov). Peripheral blood samples were obtained from each participant and transferred to ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) containing tubes in order to prevent clotting. DNA samples were extracted from whole blood leukocytes using a set of reagents TEST-RAPID-GENETICS (“DNA-Technology”). Amplification of DNA fragments containing polymorphic regions was performed using a real-time polymerase chain reaction with Warfarin Pharmacogenetics kits (“DNA Technology”) in a CFX-96 thermocycler (BioRad) with a fluorescent detection scheme. 20 µl of pre-centrifuged suitable mixture for amplification were added to the test tubes. A 20:1 mixture of PCR buffer with Taq-AT polymerase was prepared separately and centrifuged for 1–3 seconds. 10 µl of a mixture of PCR buffer with Taq-AT polymerase were added to the test tubes with the amplification mixture. 1 drop of mineral oil was added to each test tube. 5 µl of DNA was added to the appropriate tubes with aerosol barrier tips. The same manipulations were performed with the control sample. After centrifugation for 1–3 seconds, amplification was performed. PCR results were recorded automatically by software.

The principles of bioethics were observed in the study: the basic provisions of the European Council Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), GCP (1996), the World Medical Association’s Helsinki Declaration

Table 1. Comparison of the CYP2C9, CYP4F2 and VKORC1 genotypes frequencies with calculated frequencies according to the Hardy–Weinberg equilibrium (HWE)

Genotypes		Cases	HWE	χ^2	P
		n = 150	n = 150		
CYP2C9*1	C/C	116/0.773	118/0.786	2.45	0.29
	C/T	34/0.227	30/0.201		
	T/T	0/0	2/0.013		
CYP2C9*2	A/A	133/0.887	133/0.884	0.44	0.80
	A/C	16/0.107	16/0.112		
	C/C	1/0.006	1/0.004		
CYP4F2	C/C	84/0.560	81/0.543	1.20	0.55
	C/T	53/0.353	58/0.388		
	T/T	13/0.087	10/0.069		
VKORC1	G/G	57/0.380	60/0.397	0.79	0.67
	G/A	75/0.500	70/0.467		
	A/A	18/0.120	20/0.137		

Table 2. The prevalence of the CYP2C9 alleles among different ethnic groups

Polymorphism	Region	Allele frequency		P-value
C/T	Our study	C = 0.887	T = 0.113	–
	Ukraine [10]	C = 0.915	T = 0.085	P > 0.05
	America [11]	C = 0.992	T = 0.008	P < 0.05
	East Asia [11]	C = 0.998	T = 0.002	P < 0.05
	South Asia [11]	C = 0.929	T = 0.071	P > 0.05
	Europe [11]	C = 0.873	T = 0.127	P > 0.05
	Central Asia [11]	C = 0.840	T = 0.160	P < 0.05
	Oceania [11]	C = 1.000	T = 0	P < 0.05
	Africa [11]	C = 0.995	T = 0.005	P < 0.05
A/C	Our study	A = 0.931	C = 0.069	–
	Ukraine [10]	A = 0.925	C = 0.074	P > 0.05
	America [11]	A = 0.984	C = 0.016	P > 0.05
	East Asia [11]	A = 0.957	C = 0.043	P > 0.05
	South Asia [11]	A = 0.899	C = 0.101	P > 0.05
	Europe [11]	A = 0.914	C = 0.086	P > 0.05
	Central Asia [11]	A = 0.933	C = 0.067	P > 0.05
	Oceania [11]	A = 0.953	C = 0.065	P > 0.05
	Africa [11]	A = 1.000	C = 0	P < 0.05

Table 3. The prevalence of VKORC1 gene polymorphism among different ethnic groups

Polymorphism	Region	Allele frequency		P-value
G/A	Our study	G = 0.630	A = 0.370	–
	Ukraine [12]	G = 0.610	A = 0.390	P > 0.05
	African Americans [13]	G = 0.900	A = 0.100	P < 0.05
	Europe [14]	G = 0.578	A = 0.422	P > 0.05
	Latin America [15]	G = 0.670	A = 0.330	P > 0.05
	Japane [16]	G = 0.080	A = 0.920	P < 0.05
	Egypt [17]	G = 0.555	A = 0.445	P > 0.05
	India [18]	G = 0.908	A = 0.092	P < 0.05

Table 4. The prevalence of CYP4F2 gene polymorphism among different ethnic groups

Polymorphism	Region	Allele frequency		P-value
C/T	Our study	C = 0.737	T = 0.263	–
	Worldwide [19]	C = 0.763	T = 0.237	P > 0.05
	America [19]	C = 0.762	T = 0.268	P > 0.05
	East asia [11]	C = 0.708	T = 0.292	P > 0.05
	South Asia [19]	C = 0.587	T = 0.413	P > 0.05
	Europe [19]	C = 0.710	T = 0.290	P > 0.05
	Central Asia [11]	C = 0.597	T = 0.403	P < 0.05
	Oceania [11]	C = 0.387	T = 0.613	P < 0.05
	Africa [11]	C = 0.930	T = 0.070	P < 0.05

on Ethical principles of bioethics, Principles for Scientific and Human Research (1964–2000) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 of 01.11.2000.

Statistical data processing was performed using the program Statistica 13.0 for Windows (StatSoft Inc., license No. JPZ8041382130ARCN10-J). Comparison of qualitative indicators and assessment of the genotype distributions conformity to the expected Hardy–Weinberg equilibrium values were performed using the Yates-adjusted criterion χ^2 . The differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results

According to the results of the CYP2C9*2 gene polymorphism genotyping, wild allele (genotype C/C) homozygotes were found in 116 (77.3 %) cases, heterozygotes (C/T) – in 34 (22.7 %), mutant allele (T/T) homozygotes were not observed. The C allele frequency was 88.7 %, T allele – 11.3 %. In the study of the CYP2C9*3 gene polymorphism, wild allele (A/A) homozygotes were found in 133 (88.7 %) cases, heterozygotes (A/C) – in 16 (10.7 %), mutant allele (C/C) homozygotes – in 1 (0.6 %) case. The A allele frequency was 94.0 %, C allele – 6.0 %.

The most common CYP4F2 genotype was C/C – 84 (56.0 %) cases. There were 53 (35.3 %) and 13 (8.7 %) subjects carrying the C/T or T/T genotype in the CYP4F2 gene, respectively. The C allele frequency was 73.7 %, allele T – 26.3 %.

According to the VKORC1 genotyping results, 57 (38.0 %) persons had the G/G genotype, 75 (50.0 %) – A/A genotype, 18 (12.0 %) – A/A genotype. The G allele frequency was 63.0 %, A allele – 37.0 %.

As shown in Tables 1, 2, 3, 4, no significant deviations from the Hardy–Weinberg equilibrium were observed.

There were no statistically significant differences in the distribution of genotype frequencies between males and females and between different age groups.

Discussion

We compared the obtained genotype frequencies with the all-Ukrainian population and other ethnic groups studied by a number of authors. The prevalence of the CYP2C9 gene polymorphisms is shown in Table 2.

As can be seen from the table, the prevalence of CYP2C9 C/T gene polymorphism was the same in Zaporizhzhia, all-Ukrainian population, Europe and South Asia. At the same time, the C allele was more common in America, East Asia, Oceania, and Africa compared with our study, and the T allele was more common in Central Asia. The A/C polymorphism did not show a significant difference in allele frequencies between different geographical regions, except Africa, where the C allele did not occur.

The prevalence of VKORC1 gene polymorphisms among different ethnic groups is shown in Table 3.

The G and A alleles of the VKORC1 gene prevalence varies in different geographical regions. Thus, the mutant A allele dominates in Japanese, is less common in Egyptians, Ukrainians (in our study and in the general population), Europeans and Latinos, is very rare in African Americans and is almost non-existent in Indians.

The prevalence of CYP4F2 gene polymorphism is shown in Table 4.

The frequency of polymorphic alleles of the CYP4F2 gene is comparable in our study, Europe, East and South Asia. The C allele is more common in America and Africa, and the T allele is more common in Central Asia and Oceania than in the Zaporizhzhia region.

Conclusions

1. The frequency of genes polymorphisms that affect the pharmacokinetics of warfarin varies in different geo-

graphical regions, which determines the feasibility of study on the genotypes distribution for each population.

2. CYP4F2 and VKORC1 genetic polymorphisms are more common in the Zaporizhzhia region, while the prevalence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 genetic polymorphisms is much lower.

Prospects for further research. Due to the widespread prevalence of genetic polymorphisms affecting WF pharmacokinetics, further research will focus on comparing the efficacy and safety of traditional and pharmacogenetic approaches to WF dosing.

Funding

The study was performed within the interdepartmental scientific research of Zaporizhzhia State Medical University "Comorbid conditions, cardiovascular and oncological diseases in general clinical practice: development of modern diagnostic and therapeutic agents", state registration No. 0120U101587.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2021
Після доопрацювання / Revised: 15.04.2021
Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2021

Information about the authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7566-1899](https://orcid.org/0000-0001-7566-1899)

Mykhailovskiy Ya. M., MD, PhD-student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1310-8585](https://orcid.org/0000-0002-1310-8585)

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Михайловський Я. М., PhD-аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Михайловский Я. М., PhD-аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- Abdullah-Koolmees, H., van Keulen, A. M., Nijenhuis, M., & De neer, V. (2021). Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgX Guidelines. *Frontiers in Pharmacology*, 11, Article 595219. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595219>
- Francis Lam, Y. W., & Scott, Stuart A. (Eds.). (2019). *Pharmacogenomics. Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation* (2nd ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-03878-0>
- Picard, N., Boyer, J. C., Etienne-Grimaldi, M. C., Barin-Le Guellec, C., Thomas, F., Lorient, M. A., & French National Network of Pharmacogenetics (RNPgX). (2017). Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPgX). *Therapie*, 72(2), 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.014>
- Sychev, D. A. (2011). Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoi praktike [Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice]. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, (1), 3-10. https://www.clinvest.ru/jour/article/view/135?locale=ru_RU [in Russian].
- Graham, D. J., Baro, E., Zhang, R., Liao, J., Wernecke, M., Reichman, M. E., Hu, M., Illoh, O., Wei, Y., Goulding, M. R., Chillarige, Y., Southworth, M. R., MaCurdy, T. E., & Kelman, J. A. (2019). Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, 132(5), 596-604.e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>
- Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Stein, C. M., Scott, S. A., Lee, M. T., Gage, B. F., Kimmel, S. E., Perera, M. A., Anderson, J. L., Pirmohamed, M., Klein, T. E., Limdi, N. A., Cavallari, L. H., & Wadelius, M. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2021). A network meta-analysis of CYP2C9, CYP2C9 with VKORC1 and CYP2C9 with VKORC1 and CYP4F2 genotype-based warfarin dosing strategies compared to traditional. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(3), 640-648. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13334>
- Sun, X., Yu, W. Y., Ma, W. L., Huang, L. H., & Yang, G. P. (2016). Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical Reports*, 4(4), 498-506. <https://doi.org/10.3892/br.2016.599>
- Asiimwe, I. G., Zhang, E. J., Osanlou, R., Jorgensen, A. L., & Pirmohamed, M. (2021). Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(4), 1717-1729. <https://doi.org/10.1111/bcp.14608>
- Levkovich, N. M., & Gorovenko, N. G. (2013). Chastota rozposviudzhennia alelnykh variantiv *2 i *3 hena CYP2C9 u naselennia Ukrainy [Allele frequency distribution of CYP2C9 gene in Ukrainian population]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (2), 23-28. [in Ukrainian].
- Ross, K. A., Bigham, A. W., Edwards, M., Gozdzik, A., Suarez-Kurtz, G., & Parra, E. J. (2010). Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *Journal of Human Genetics*, 55(9), 582-589. <https://doi.org/10.1038/hjg.2010.73>
- Maliarchuk, I. V., Gorovenko, N. G., Krykunov, A. O., & Babochkina, A. R. (2014). Klinichne znachennia polimorfnoho variantu G1639A hena VKORC1 v indyvidualizatsii terapii varfarynom [The clinical significance of G1639A polymorphic variants of VKORC1 gene for individualized therapy with warfarin]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (2), 100-105. [in Ukrainian].
- Ohara, M., Suzuki, Y., Shinohara, S., Gong, I. Y., Schmerk, C. L., Tirona, R. G., Schwarz, U. I., Wen, M. S., Lee, M., Mihara, K., Nutescu, E. A., Perera, M. A., Cavallari, L. H., Kim, R. B., & Takahashi, H. (2019). Differences in Warfarin Pharmacodynamics and Predictors of Response Among Three Racial Populations. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(8), 1077-1089. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00745-5>
- Buzoianu, A. D., Trifa, A. P., Mureşanu, D. F., & Crişan, S. (2012). Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1-1639G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(12), 2919-2924. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x>
- Cavallari, L. H., Momary, K. M., Patel, S. R., Shapiro, N. L., Nutescu, E., & Viana, M. A. (2011). Pharmacogenomics of warfarin dose requirements in Hispanics. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 46(2), 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.11.005>
- Kimura, R., Miyashita, K., Kokubo, Y., Akaiwa, Y., Otsubo, R., Nagatsuka, K., Otsuki, T., Okayama, A., Minematsu, K., Naritomi, H., Honda, S., Tomoike, H., & Miyata, T. (2007). Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thrombosis Research*, 120(2), 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.09.007>
- Bedewy, A., Sheweita, S. A., Mostafa, M. H., & Kandil, L. S. (2018). The Influence of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms on the Response to Warfarin in Egyptians. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34(2), 328-336. <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0725-4>
- Harikrishnan, S., Koshy, L., Subramanian, R., Sanjay, G., Vineeth, C. P., Nair, A. J., Nair, G. M., & Sudhakaran, P. R. (2018). Value of VKORC1 (-1639G>A) rs9923231 genotyping in predicting warfarin dose: A replication study in South Indian population. *Indian Heart Journal*, 70(Suppl. 3), S110-S115. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.07.006>
- EMBL-EBI. (n.d.). *rs2108622. SNP. Ensembl.org*. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:15879121-15880121.v=rs2108622.vdb=variation.vf=202396216