

УДК 616: 616-01: 615: 615-03



Роль фармакогенетики в персонализации антикоагулянтной терапии: данные Астраханского региона

А.Н. Романова, Б.И. Кантемирова, О.В. Комарова, Н.В. Тимофеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

E-mail: alex973005@mail.ru

Получена 09.12.2025

После рецензирования 16.06.2026

Принята к печати 06.07.2026

Особенности метаболизма антикоагулянтов во многом зависят от генетических характеристик пациента — обуславливают вариабельность фармакологического ответа на препараты и риск возникновения побочных реакций. Одними из ключевых генов, кодирующих работу ферментов, отвечающих за метаболизм антикоагулянтов, являются *CYP2C9* и *VKORC1*. Они оказывают значительное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику как не прямых, так и прямых пероральных антикоагулянтов, что определяет эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. В условиях клинической практики имплементация фармакогенетического тестирования перед назначением антикоагулянтов значительно снижает риск развития осложнений и повышает терапевтическую эффективность.

Цель. Оценка частоты встречаемости клинически значимых полиморфизмов генов *CYP2C9* (rs1799853), *VKORC1* (rs9912121) и *CES1* (rs2244613) у пациентов, жителей Астраханского региона.

Материалы и методы. Исследуемую выборку составили 90 пациентов, жителей Астраханского региона, получивших стационарное лечение в связи с подтверждённой коронавирусной инфекцией COVID-19, которым назначали антикоагулянты. Исследовали венозную кровь, собранную в пробирки с ЭДТА: диагностические наборы «Arg144Cys гена *CYP2C9* (rs1799853)» (ООО «НПФ Синтол», Россия), «G1639A (G3673A) гена *VKORC1* (rs9923231)» (ООО «НПФ Синтол», Россия) и «ГенТест *CES1* C(-33)A (rs2244613)» (ООО «НМТ», Россия). После выделения ДНК и амплификации образцы крови генотипировали посредством ПЦР. Исследование проведено с оценкой соблюдения равновесия Харди–Вайнберга ($p > 0.05$).

Результаты. В результате установлено, что частота полиморфизмов гена *VKORC1* встречается у 60 (66,7%) пациентов (ДИ 95%: [56,96–76,44]; $p > 0,05$), гена *CES1* — у 55 (61,1%) (ДИ 95%: [51,03–71,17]; $p > 0,05$), гена *CYP2C9* — у 24 (26,7%) (ДИ 95%: [17,56–35,84], $p > 0,05$).

Заключение. Полученные результаты выявили высокую частоту распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с изменённым фармакологическим ответом на антикоагулянтную терапию, у пациентов — жителей Астраханского региона. Это акцентирует внимание на возможности внедрения в клиническую практику регионального здравоохранения фармакогенетического тестирования для персонализированного подхода, оптимизации дозирования и снижения рисков неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: фармакогенетика; антикоагулянты; варфарин; новые прямые пероральные антикоагулянты; *CES1*; *CYP2C9*; *VKORC1*

Список сокращений: АКТ — антикоагулянтная терапия; АКП — антикоагулянтные препараты; МНО — международное нормализованное отношение; НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

The role of pharmacogenetics in personalizing anticoagulant therapy: data from the Astrakhan region

A.N. Romanova, B.I. Kantemirova, O.V. Komarova, N.V. Timofeeva

Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia, 414000

E-mail: alex973005@mail.ru

Received 09 Dec 2025

After peer review 16 June 2026

Accepted 06 July 2026

Для цитирования: А.Н. Романова, Б.И. Кантемирова, О.В. Комарова, Н.В. Тимофеева. Роль фармакогенетики в персонализации антикоагулянтной терапии: данные Астраханского региона. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-377-386

© А.Н. Романова, Б.И. Кантемирова, О.В. Комарова, Н.В. Тимофеева, 2026

For citation: A.N. Romanova, B.I. Kantemirova, O.V. Komarova, N.V. Timofeeva. The role of pharmacogenetics in personalizing anticoagulant therapy: data from the Astrakhan region. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-377-386

The metabolic characteristics of anticoagulants largely depend on the patient's genetic profile, determining the variability of pharmacological response to drugs and the risk of adverse reactions. Among the key genes encoding enzymes responsible for anticoagulant metabolism are *CES1*, *CYP2C9*, and *VKORC1*. They significantly influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of both indirect and direct oral anticoagulants, which dictates the effectiveness and safety of anticoagulant therapy. In clinical practice, the implementation of pharmacogenetic testing before prescribing anticoagulants will significantly reduce the risk of complications and improve therapeutic efficacy.

The aim. To assess the frequency of clinically significant polymorphisms of the *CYP2C9* (rs1799853), *VKORC1* (rs9912121), and *CES1* (rs2244613) genes in patients residing in the Astrakhan region.

Materials and Methods. The study sample consisted of 90 patients residing in the Astrakhan region who received inpatient treatment for confirmed coronavirus infection COVID-19 and were receiving anticoagulants. Venous blood collected in EDTA tubes was examined: diagnostic kits "*CYP2C9* gene Arg144Cys (rs1799853)" (NPF Sintol LLC, Russia), "*VKORC1* gene G1639A (G3673A) (rs9923231)" (NPF Sintol LLC, Russia), and "*CES1* gene C(-33)A (rs2244613) GenTest" (NMT LLC, Russia). After DNA isolation and amplification, blood samples were genotyped by PCR. The study was conducted with an assessment of Hardy–Weinberg equilibrium ($p > 0.05$).

Results. The results showed that the frequency of *VKORC1* gene polymorphisms occurred in 60 (66.7%) patients (95% CI: [56.96–76.44]; $p > 0.05$), *CES1* gene in 55 (61.1%) (95% CI: [51.03–71.17]; $p > 0.05$), and *CYP2C9* gene in 24 (26.7%) (95% CI: [17.56–35.84], $p > 0.05$).

Conclusion. The obtained results revealed a high frequency of distribution of polymorphic variants of genes associated with altered pharmacological response to anticoagulant therapy in patients residing in the Astrakhan region. This highlights the potential for implementing pharmacogenetic testing in the regional healthcare clinical practice for a personalized approach, optimized dosing, and reduced risks of adverse outcomes.

Keywords: pharmacogenetics; anticoagulants; warfarin; novel direct oral anticoagulants; *CES1*; *CYP2C9*; *VKORC1*

Abbreviations: ACT — anticoagulant therapy; ACDs — anticoagulant drugs; INR — international normalized ratio; NOACs — new oral anticoagulants.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы антикоагулянтная терапия (АКТ) заняла одно из центральных мест в практической медицине в связи со своей важнейшей задачей — профилактикой и лечением тромбоэмболических событий. Нарушение функционирования системы гемостаза и тромбообразования, например, тромбоэмболия легочной артерии, системные эмболии, тромбозы вен, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, ишемический инсульт относятся к числу основных факторов смертности и инвалидизации во всем мире и ежегодно уносят 17,9 млн жизней^{1,2}. Венозная тромбоэмболия поражает около 10 млн человек в мире при заболеваемости 1–2 случая на 1000 населения в год, а фибрилляцией предсердий страдает порядка 60 млн человек, при этом заболевание повышает риск ишемического инсульта в 4–5 раз [1, 2]. Пандемия COVID-19 продемонстрировала один из ключевых патофизиологических звеньев тяжёлого течения заболевания — развитие гемокоагуляционных осложнений, связанных с повышенным свертыванием крови [3–5]. Синдром гиперкоагуляции, наблюдаемый у пациентов с коронавирусной инфекцией, сопровождался увеличением уровня D-димера, фибриногена и тромбоза сосудов, что требовало переосмысления

подходов к профилактике и терапии тромботических осложнений. В связи с этим, в период пандемии антикоагулянтные препараты (АКП) стали неотъемлемой частью лечения как стационарных, так и в амбулаторных больных, что отражено во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» V пересмотра³ [6, 7]. Терапия АКП занимает центральное место в клинической практике, ориентированной на снижение заболеваний сердечно-сосудистой системы, улучшение прогнозов у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных тромботических событий. Кроме того, немаловажной проблемой является подбор дозы препаратов с учётом наличия коморбидной патологии со стороны элиминирующих органов и систем, а также клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

На протяжении многих десятилетий варфарин являлся «золотым стандартом» АКТ при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Но одновременно с его высокой эффективностью, применение препарата обусловлено рядом ограничений, таких как узкий терапевтический индекс, необходимость постоянного мониторинга показателя

¹ Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. / Росстат. — М., 3-46 2023. — 179 с.

² Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). Сердечно-сосудистые заболевания. — [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации / С.А. Краевой, Н.А. Костенко, Е.Г. Камкин [и др.]. Том Версия 3. — Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2020. — 63 с. EDN: NKZMOV

международного нормализованного отношения (МНО), а также множественные клинически значимые взаимодействия с лекарственными препаратами [8–10]. В этих условиях актуальным является вопрос об индивидуальном подходе дозирования варфарина для достижения высоких показателей эффективности и безопасности АКТ. Непредсказуемый фармакокинетический и фармакодинамический ответ на применение варфарина детерминирован, помимо прочего, генетическими особенностями пациентов, что является основой для внедрения фармакогенетических стратегий в терапии АКП [11, 12].

На современном этапе в клинической практике активно используются новые пероральные антикоагулянты (НОАК), такие как дабигатран, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан. У этих препаратов имеется более предсказуемый фармакологический профиль, отсутствует необходимость постоянного лабораторного мониторинга, они высокоселективны и меньше вызывают клинически значимых лекарственных взаимодействий [13, 14]. В целом эти достоинства дают НОАК преимущества во многих клинических случаях, в связи с чем они рассматриваются в качестве альтернативы варфарину. Однако, несмотря на эти преимущества, имеющаяся индивидуальная чувствительность к ним также влияет на эффективность и безопасность терапии, что подчёркивает необходимость изучения фармакогенетических, немодифицируемых особенностей пациентов, влияющих на траекторию фармакологического ответа.

Для варфарина клинически значимыми генами являются *CYP2C9* и *VKORC1*, полиморфизмы которых несут за собой изменение фармакологического ответа на действие препарата. Ген *CYP2C9* кодирует изофермент системы цитохрома P450, участвующего в метаболизме большинства лекарственных препаратов, включая варфарин. Полиморфный вариант гена *CYP2C9* — *CYP2C9*2*, rs1799853 (430C>T), ассоциирован со сниженной функциональной активностью фермента, что может привести к накоплению препарата, повышению его терапевтической концентрации и избыточной антикоагуляции [15], что, безусловно, требует титрования дозы в сторону ее уменьшения.

Ген *VKORC1*, в свою очередь, кодирует витамин-К-зависимую эпиксидредуктазу, ключевой фермент метаболизма витамина К. Он превращает окисленную форму витамина в восстановленную, которая необходима для γ-карбоксилирования факторов свертывания крови. Варфарин ингибирует *VKORC1*, что ведёт к снижению синтеза этих факторов и гипокоагуляции. Мутация rs9923231 (-1639G>A) связана с необходимостью уменьшения дозы варфарина для достижения целевого уровня

МНО, что связано с замедлением работы фермента и увеличением чувствительности к препарату из-за сниженного уровня активированного витамина К [16, 17]. Это наиболее значимо для лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, одним из которых является варфарин, где даже незначительное изменение дозировки может привести к развитию побочных эффектов.

Из группы НОАК одним из наиболее часто применяемых является дабигатран, который применяется для профилактики и лечения тромботических осложнений. Дабигатран является пролекарством, поэтому в организм он поступает в виде неактивного соединения дабигатрана этексилата, который в процессе метаболизма превращается в свою активную форму под действием специальных ферментов эстераз, а именно карбоксилэстеразы 1 (CES1) и карбоксилэстеразы 2 (CES2). Основную работу выполняет фермент CES 1, экспрессируемый в печени, тогда как кишечная CES2 частично восполняет работу при снижении активности CES1. На рисунке 1 представлена схема метаболизма дабигатрана этексилата под воздействием ферментов CES1 и CES2 [18].

В настоящее время особый интерес представляет изучение полиморфизмов гена *CES1*, которые способны изменять активность фермента, что может отразиться на эффективности и безопасности АКТ. Несмотря на предсказуемый фармакологический профиль дабигатрана и возможность его применения в терапевтических дозах, полиморфизмы *CES1* способны влиять на его фармакокинетические и фармакодинамические параметры. Носительство полиморфного аллеля rs2244613 (1168-33A>C) ассоциировано со снижением метаболической активности фермента, вследствие чего дабигатрана этексилат медленнее превращается в свою активную форму — дабигатран, что может вести к снижению концентрации препарата в крови и антикоагуляции [19].

На сегодняшний день наиболее известным и клинически значимым является автоматизированный алгоритм подбора дозы варфарина посредством WarfarinDosing.org с учётом полиморфных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, замедляющих метаболизм препаратов [20]. При использовании терапевтической дозировки у пациентов возрастает риск возникновения кровотечений, но с учетом генетической информации дозу уменьшают, что приводит к достижению эффективного и безопасного антикоагуляционного эффекта.

Внедрение подходов с использованием фармакогенетического тестирования (ФГТ) в практику представляется перспективным

направлением фармакологии и медицины. Определение генетических маркеров, которые влияют на индивидуальную чувствительность пациента к АКП, может выступать в качестве базисной основы для разработки персонализированных алгоритмов терапии, ориентированных на увеличение эффективности и безопасности лечения.

ЦЕЛЬ. Провести оценку частоты встречаемости клинически значимых полиморфизмов генов *CYP2C9* (rs1799853), *VKORC1* (rs9912121) и *CES1* (rs2244613) у пациентов с COVID-19, получавших стационарное лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в рамках консорциума между ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России и ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Этногенетические и молекулярно-биологические основы осложнений после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19», одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, протокол № 3 от 30 декабря 2021 года.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился с декабря 2022 года по август 2023 года.

Условия проведения

Исследование проведено на базе многофункционального медицинского центра г. Астрахани – филиала ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова», где пациенты получали стационарное лечение по поводу подтверждённого диагноза — коронавирусная инфекция COVID-19.

Критерии соответствия

Критерии включения: подтверждённый диагноз коронавирусной инфекции COVID-19, среднетяжёлая или тяжёлая форма течения заболевания, наличие добровольного информированного согласия, возраст от 18 лет, постоянное проживание в Астраханском регионе, проведение АКТ в рамках стационарного лечения.

Критерии не включения: отказ пациента подписывать информированное добровольное согласие на участие в исследовании, наличие абсолютных противопоказаний к назначению АКТ, не подтверждённый диагноз COVID-19, кровотечение на момент включения, возраст младше 18 лет; неполный объём лабораторных

показателей, используемых в анализе (данные коагулограммы, биохимического и клинического анализов крови), повторные записи одного и того же пациента (дублирующиеся случаи), выявленные при повторном анализе базы данных. В выборку вошли пациенты как с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, так и без нее. В соответствии с временны методическими рекомендациями АКТ назначалась всем без исключения пациентам со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, поскольку имела место ковид-ассоциированная коагулопатия и этиопатогенетическое повреждение сосудистого эндотелия [21, 22].

Методология исследования

Для фармакогенетического анализа осуществлялся забор венозной крови в объёме 3 мл в вакуумные пробирки с ЭДТА. Образцы хранились в соответствии с требованиями нормативной документации при температуре –20°C в вертикальном положении на штативах. Выделение ДНК проводилось с использованием набора реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология», г. Москва). Идентификацию полиморфных вариантов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CES1* выполняли методом ПЦР с использованием диагностических наборов «Arg144Cys гена *CYP2C9* (rs1799853)» (ООО «НПФ Синтол», Россия), «G1639A (G3673A) гена *VKORC1* (rs9923231)» (ООО «НПФ Синтол», Россия) и «ГенТест *CES1* C(-33)A (rs2244613)» (ООО «НМТ», Россия) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы StatTech v. 4.12.5 (ООО «Статтех», Россия). Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Категориальные переменные представлены в виде n (%) с 95% доверительным интервалом, количественные — в виде $M \pm SD$. Критический уровень значимости принят равным $p > 0,05$. Дополнительно проведено сопоставление полученных частот полиморфизмов с данными отечественных и зарубежных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая выборка включала 90 пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом — коронавирусная инфекция COVID-19, протекавшей в среднетяжёлой и тяжелой формах. С целью профилактики тромбозоболоческих осложнений всем участникам назначена АКТ.

Распределение пациентов по полу характеризовалось преобладанием женщин — 49 человек (54,4%), в то время как количество мужчин составило 41 (45,6%). Возраст пациентов варьировал от 24 до 70 лет, среднее значение составило $62,81 \pm 11,19$ лет (табл. 1).

Среднетяжёлая форма COVID-19 диагностирована у 78 (86,7%) пациентов, тяжёлая — у 12 (13,3%). Средняя продолжительность госпитализации составила $12,06 \pm 4,99$ сут. Средний уровень сатурации кислорода при поступлении составил $93,23 \pm 2,12\%$.

Анализ лабораторных показателей выявил выраженные признаки системного воспаления и активации коагуляционного звена гемостаза. Средний уровень D-димера составил $0,82 \pm 3,28$ мкг/мл (при норме $< 0,5$ мкг/мл), С-реактивного белка — $74,12 \pm 8,67$ мг/л (при норме $< 5,0$ мг/л), значения МНО достигали верхних границ нормы — $1,16 \pm 0,68$, в то время как среднее количество тромбоцитов находилось в пределах референсных значений — $237,43 \pm 155,10 \times 10^9/\text{л}$.

Все пациенты (100%) получали АКТ в терапевтических дозах. Во всех случаях применялся гепарин (100%), дополнительно 13 пациентам (14,4%) назначался апиксабан, а 7 пациентам (7,8%) — ривароксабан. Терапия НОАК рекомендована всем без исключения (100%) пациентам после выписки из стационара в течение 3 мес.

Исследование частоты распространённости полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CES1* показало высокую частоту их носительства среди жителей Астраханского региона. Оценка распределения аллелей и генотипов показала соответствие ожидаемым значениям согласно равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о генетической однородности исследуемой выборки и подтверждают достоверность проведённого анализа. Данные о распространённости полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CES1* пациентов Астраханского региона представлены в таблице 2.

Полиморфные варианты гена *VKORC1* встречаются у 66,7% пациентов (ДИ 95%: [56,96–76,44], $p > 0,05$), гена *CES1* — у 61,1% (ДИ 95%: [51,03–71,17], $p > 0,05$). Полиморфизм гена *CYP2C9* встречается реже — у 26,7% (ДИ 95%: [17,56–35,84], $p > 0,05$).

Для гена *CES1* (rs2244613) анализ распределения генотипов показал высокую распространённость генотипов СС и АС (61,1%), ассоциированных с выраженным снижением метаболической активности фермента, что может привести к недостижению терапевтической концентрации дабигатрана в плазме и сопровождаться повышенным риском развития тромботических событий [19, 23, 24].

При анализе распределения генотипов гена *CYP2C9* (rs1799853) выявлено, что наиболее частым является генотип СС, характеризующийся неизменной скоростью метаболических реакций. Однако генотипы СТ и ТТ встречались у 26,7% пациентов, что может указывать на неэффективность АКТ у каждого третьего пациента. Наличие генотипов СТ и ТТ демонстрируют снижение активности фермента *CYP2C9*, отвечающего за метаболизм варфарина. Присутствие аллели Т сопровождается снижением клиренса препарата, увеличением МНО при терапевтических дозах и увеличением риска геморрагий [25, 26].

Для гена *VKORC1* установлено, что 60 (66,7%) пациентов имели генотипы АА и GG, ассоциированные с замедленной экспрессией фермента и высокой чувствительностью к варфарину, что при стандартной дозе может привести к крупным геморрагиям.

Анализ этих клинически значимых полиморфизмов генов показал, что в исследуемой выборке присутствует высокая доля носителей генотипов, влияющих на фармакокинетические и фармакодинамические свойства АКП. Такое распределение отражает вариабельность метаболизма и чувствительности к данной группе препаратов. Терапевтические дозы могут оказаться неадекватными для таких пациентов, что может привести к серьёзным побочным эффектам.

Дополнительно проведена оценка частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов указанных генов. В выборке присутствовали пациенты с полиморфизмами как по одному из генов, так и в комбинациях по двум из них или сразу по трём.

Практически каждый второй пациент из группы наблюдения (48,9%) имеет комбинацию полиморфизмов, а значит, имеет атипичный ответ на терапию, что делает применение стандартных доз неэффективным и небезопасным. Обнаруженная высокая доля пациентов с несколькими генетическими предикторами изменённого метаболизма препаратов указывает на значимость проведения фармакогенетического тестирования в персонализированном подборе АКП.

Для оценки полученных данных в контексте мировых закономерностей проведён сравнительный анализ частоты полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CES1* и *VKORC1* с данными международных исследований. Установлено, что частоты полиморфизмов *CES1* в мировых популяциях значительно варьируют: среди афроамериканцев она составляет 75,5%, латиноамериканцев — 77%, восточных азиатов — 40,4%, европейцев — 81,6%, южных азиатов — 59,2%.

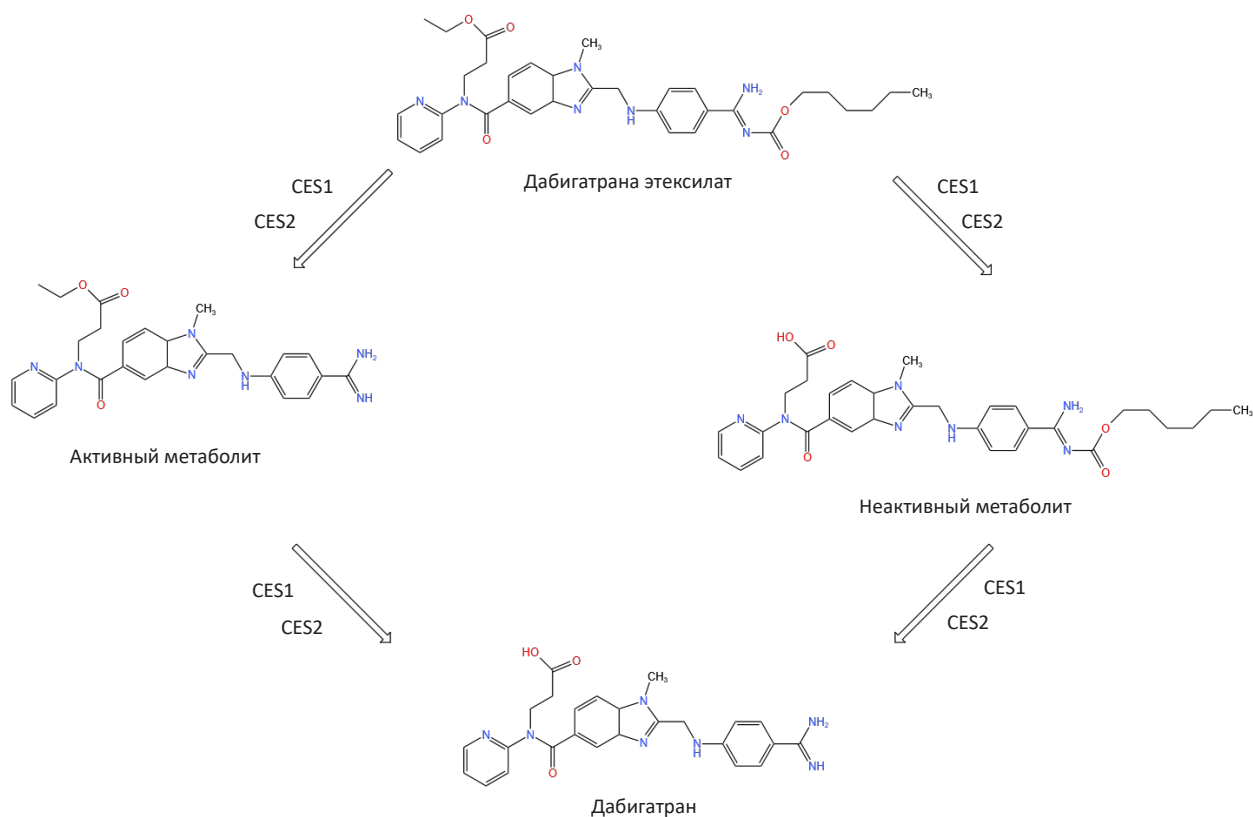


Рисунок 1 — Метаболизм дабигатрана этексилата под воздействием ферментов CES1 и CES2.

Таблица 1 — Клинико-демографические данные пациентов

Показатель	Значение
Общее число пациентов, <i>n</i>	90
Женщины, <i>n</i> (%)	49 (54,4%)
Мужчины, <i>n</i> (%)	41 (45,6%)
Возраст, $M \pm SD$, лет	62,81 $\pm$ 11,19
Среднетяжёлая форма COVID-19, <i>n</i> (%)	78 (86,7%)
Тяжёлая форма COVID-19, <i>n</i> (%)	12 (13,3%)
Длительность госпитализации, $M \pm SD$, сут	12,06 $\pm$ 4,99
Сатурация O ₂ при поступлении в стационар, $M \pm SD$, %	93,23 $\pm$ 2,12
D-димер, $M \pm SD$, мкг/мл	0,82 $\pm$ 3,28
МНО, $M \pm SD$	1,16 $\pm$ 0,68
C-реактивный белок, $M \pm SD$, мг/л	74,12 $\pm$ 8,67
Тромбоциты, $M \pm SD$, $\times 10^9$ /л	237,43 $\pm$ 155,10
Назначение антикоагулянтов, $M \pm SD$, <i>n</i> (%):	90 (100%)
гепарин	90 (100%)
НОАК стационарно	20 (22,2%)
НОАК амбулаторно после выписки	90 (100%)
Летальный исход, <i>n</i> (%)	6 (6,7%)

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение; НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Таблица 2 — Результаты оценки частоты встречаемости у пациентов носительства полиморфных аллелей генов *CES1*, *CYP2C9* и *VKORC1*, рассчитанных по равновесию Харди–Вайнберга

Генотипы	Количество пациентов, <i>n</i> (%)	Доверительный интервал	χ^2	<i>p</i>
<i>CES1</i> (rs2244613)				
CC	18 (20,0%)	[11,74–28,26]	0,97	0,32
AC	37 (41,1%)	[30,93–51,27]		
AA	35 (38,9%)	[28,83–48,97]		
<i>CES1</i> (rs2244613), аллели				
C	73 (40,6%)			
A	107 (59,4%)			
<i>CYP2C9</i> (rs2244613)				
TT	1 (1,1%)	[-1,05–3,25]	0,25	0,61
CT	23 (25,6%)	[16,58–34,62]		
CC	66 (73,3%)	[64,16–82,44]		
<i>CYP2C9</i> (rs1799853), аллели				
T	25 (13,9%)			
C	155 (86,1%)			
<i>VKORC1</i> (rs9923231)				
AA	27 (30,0%)	[20,53–39,47]	3,24	0,07
GA	33 (36,7%)	[26,74–46,66]		
GG	30 (33,3%)	[23,56–43,04]		
<i>VKORC1</i> (rs9923231), аллели				
A	87 (48,3%)			
G	93 (51,7%)			

Таблица 3 — Оценка частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов генов *CES1*, *CYP2C9* и *VKORC1* у пациентов, жителей Астраханского региона

Ген	Количество, %	Всего, %
Один полиморфизм		
<i>CES1</i>	18 (20,0%)	40 (44,4%)
<i>CYP2C9</i>	2 (2,2%)	
<i>VKORC1</i>	20 (22,2%)	
Комбинации полиморфизмов двух генов		
<i>CES1</i> + <i>VKORC1</i>	21 (23,4%)	33 (36,7%)
<i>CYP2C9</i> + <i>VKORC1</i>	8 (8,9%)	
<i>CES1</i> + <i>CYP2C9</i>	4 (4,4%)	
Комбинации полиморфизмов трех генов		
<i>CES1</i> + <i>CYP2C9</i> + <i>VKORC1</i>	11 (12,2%)	11 (12,2%)

Частота встречаемости вариантов гена *VKORC1* также варьирует в зависимости от популяции: 10% среди афро-американцев, 39% — латиноамериканцы, до 89% в восточно-азиатских популяциях, 38% у европейцев и около 18% у южных азиатов. Полиморфизм гена *CYP2C9* отличается более низкой и неоднородной распространённостью: афро-американцы — 2,2%, латино-американцы — 8,5%, у восточных азиатов 0,07%, 12,8% — европейцы и 4,6% — южные азиаты [27].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о частоте распространённости полиморфизмов ключевых

генов метаболизма АКП — *CYP2C9*, *CES1* и *VKORC1* — среди пациентов — жителей Астраханского региона отличаются от результатов частот изучаемых генотипов других популяционных групп Российской Федерации.

В европейской части Российской Федерации распространённость полиморфных вариантов гена *CYP2C9* характеризуется относительно однородным распределением. В Воронежской области частота минорного аллеля *CYP2C9**2 составляет 10,5%, а аллеля *CYP2C9**3 достигает 6,7% [28]. Сопоставимые показатели зарегистрированы в Москве, где частота аллеля *CYP2C9**2 составляет 9,7%, а *CYP2C9**3 — 5,2%. Наиболее высокая частота аллеля *CYP2C9**2 среди исследованных регионов европейской части

страны отмечена в Ставропольском крае и достигает 12%, тогда как распространённость аллеля *CYP2C9*3* составляет около 6% [29]. В Санкт-Петербурге выявлены аналогичные значения — частота аллеля *CYP2C9*2* составляет 11,11%, а *CYP2C9*3* — 6,32% [30].

В восточных регионах Российской Федерации наблюдается изменение структуры распределения полиморфных вариантов гена *CYP2C9*. В Иркутской области частота аллеля *CYP2C9*2* снижается до 6,1%, тогда как частота *CYP2C9*3*, напротив, увеличивается до 9,5%, что является одним из наиболее высоких показателей среди исследованных регионов [29]. В Республике Бурятия выявлено наиболее низкое распространение обоих минорных аллелей: частота *CYP2C9*2* составляет 2,3%, а *CYP2C9*3* — 1,7% [31]. В Хабаровском крае частота аллеля *CYP2C9*3* сохраняется на уровне 5,7% [32].

Анализ регионального распределения полиморфизмов гена *CYP2C9* свидетельствует о наличии выраженной географической вариабельности. При этом результаты, полученные в Астраханском регионе, показывают наиболее высокую частоту встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C9*, где данный показатель достигает 26,7%, что превышает соответствующие значения, полученные в других регионах Российской Федерации, что, по-видимому, можно, объяснить мультиэтническим составом Астраханского региона.

Распространённость полиморфизма rs2244613 гена *CES1* в популяциях Российской Федерации характеризуется преимущественно этническими различиями при относительной стабильности показателей среди русских популяций различных регионов.

У русских жителей различных территорий частота минорной аллеля *C* гена *CES1* демонстрирует близкие значения: в Москве она составляет 28,4%, а в Иркутской области — 28,3%, что указывает на отсутствие выраженных региональных различий внутри европейской части России и Сибири [33, 34].

В популяциях Республики Дагестан отмечаются более высокие значения данного показателя. У аварцев частота аллеля *C* составляет 38,3%, у даргинцев — 40,0%, тогда как у лакцев — 29,3%, что сопоставимо с уровнем русских популяций [34].

Для полиморфизма rs9923231 гена *VKORC1* в популяциях Российской Федерации выявлены выраженные региональные различия с увеличением частоты минорного аллеля *A* в восточной части России.

В европейской части России показатели остаются относительно стабильными, так в Москве частота аллеля *A* составляет 38,1% [26]. Среди чувашей частота аллеля *A* гена *VKORC1* (–1639G>A) составила 48,60% [35].

Наиболее высокие значения зарегистрированы среди коренных народов Восточной и Западной Сибири. В Республике Бурятия частота аллеля *A* составляет 85,3%, в Республике Саха (Якутия) достигает 83,1%, среди селькупов — 71,8%, а среди ненцев — 61,0% [26].

Высокая частота встречаемости клинически значимых полиморфизмов, выявленная в Астраханском регионе в совокупности с результатами международных исследований, создает предпосылки для обсуждения возможности разработки и внедрения регионально адаптированного протокола проведения ФГТ перед назначением АКТ в каждом субъекте Российской Федерации.

Ограничения исследования

Настоящее исследование, несмотря на репрезентативность данных и выявленные тенденции, имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Исследование имеет относительно небольшой объём выборки ($n=90$), а также не проводилось распределение пациентов по этническим признакам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило выявить высокую распространённость полиморфизмов генов *VKORC1*, *CES1* и *CYP2C9*, ассоциированных с изменённой чувствительностью к АКТ, среди пациентов, проживающих в Астраханском регионе. Частоты выявленных аллельных вариантов оказались сопоставимы с данными, полученными в других субъектах Российской Федерации. У значительной доли пациентов обнаружены не только одиночные, но и сочетанные полиморфизмы, включая комбинации по двум и трём генам одновременно, что указывает на потенциально высокую вариабельность фармакокинетического профиля АКП в данной популяции.

Доминирование сочетанных генетических вариантов свидетельствует о повышенном риске развития геморрагических осложнений при использовании стандартных доз АКП, особенно у пациентов с носительством нескольких чувствительных аллелей. Совокупность полученных данных подчёркивает необходимость внедрения персонализированных подходов к подбору дозировок АКТ и применения фармакогенетического тестирования перед началом лечения. Такой подход позволит повысить безопасность и эффективность терапии, минимизировать риск нежелательных реакций и улучшить клинические исходы у пациентов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Романова А.Н. — работа с данными, написание черновика рукописи; Кантемирова Б.И. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Комарова О.В., Тимофеева Н.В. — работа с данными, визуализация. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Khan F., Tritschler T., Kahn S.R., Rodger M.A. Venous thromboembolism // *Lancet*. — 2021. — Vol. 398, No. 10294. — P. 64–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1
2. Yang X., Huang J., Huang Z., Xue Y., Deng H., Cao X. Screening for Atrial Fibrillation in Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Rev Cardiovasc Med*. — 2025. — Vol. 26, No. 7. — P. 36262. DOI: 10.31083/RCM36262
3. Неъматзода О., Гаилов А.Д., Калмыков Е.Л., Баратов А.К. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз // *Вестник Авиценны*. — 2021. — Т. 23, № 1. — С. 85–94. DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94. EDN: APPDJJ
4. Порембская О.Я., Кравчук В.Н., Гальченко М.И., Деев Р.В., Чесноков М.Ш., Аванесян А.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Лаберко Л.А., Ермаков В.С., Пашовкина О.В., Счастливцев И.В., Сайганов С.А. Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клиничко-морфологические параллели // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2022. — Т. 18, № 4. — С. 376–384. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-01. EDN: HTTTBO
5. Лебедева А.А., Куликов А.Н., Ковальчук Ю.П., Кадинская М.И., Гинзбург А.М., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2021. — Т. 28, № 4. — С. 38–47. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47. EDN: MZGODP
6. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабирова А.И. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбоэмболических осложнений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *The Scientific Heritage*. — 2021. — № 60–2(60). — С. 38–46. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-38-46. EDN: CYFZAD
7. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиншина С.В., Макацария Н.А., Цибилова В.И., Гри Ж.К., Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2021. — Т. 15, № 5. — С. 499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247. EDN: TMZVTW
8. Fitzmaurice D.A., Blann A.D., Lip G.Y.H. Bleeding risks of antithrombotic therapy // *BMJ*. — 2002. — Vol. 325, No. 7368. — P. 828–831. DOI: 10.1136/bmj.325.7368.828
9. Романова А.Н., Кантемирова Б.И., Комарова О.В. Полиморфизм генов: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии // *Прикаспийский вестник медицины и фармации*. — 2025. — Т. 6, № 1. — С. 6–18. DOI: 10.17021/2712-8164-2025-1-6-18. EDN: SPEEDL
10. Cross B., Turner R.M., Zhang J.E., Munir P. Being precise with anticoagulation to reduce adverse drug reactions: are we there yet? // *Pharmacogenomics J*. — 2024. — Vol. 24, No. 2. — P. 7. DOI: 10.1038/s41397-024-00329-y
11. Сычев Д.А., Черняева М.С., Остроумова О.Д. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2022. — Т. 10, № 1. — С. 48–64. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64. EDN: AOKDTZ
12. Shi K., Deng J. Comparative performance of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms in Chinese population: use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model to explore dosing regimen through clinical trial simulation // *Pharmacogenet Genomics*. — 2024. — Vol. 34, No. 9. — P. 275–284. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000545
13. Гиляревский С.Р., Вереина Н.К., Голшмид М.В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2023. — Т. 19, № 3. — С. 290–297. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2922. EDN: GUEZKX
14. Новикова Т.Н. Минимизация риска кровотечений при назначении прямых пероральных антикоагулянтов // *Атеротромбоз*. — 2021. — № 1. — С. 106–126. DOI: 10.21518/2307-1109-2021-11-1-106-126. EDN: AOSWXN
15. Sridharan K., Al Banna R., Malalla Z., Aysha H, Mai S., Ghufuran J., Sameer O. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study // *Pharmacol Rep*. — 2021. — Vol. 73, No. 5. — P. 1405–1417. DOI: 10.1007/s43440-021-00256-w
16. Георгиева К.С., Павлова С.И., Богданова С.М. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности ответа на терапию варфарином на примере развития чрезмерной гипокоагуляции у пациентки чувашской популяции с протезированным клапаном сердца // *Acta Medica Eurasica*. — 2022. — № 4. — С. 97–102. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-97-102. EDN: DENFCY
17. Zhang S. Zhao M., Zhong S., Niu J., Zhou L., Zhu B., Su H., Cao W., Xing Q., Yan H., Han X., Fu Q., Li Q., Chen L., Yang F., Zhang N., Wu H., He L., Qin S. Association between CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms and efficacy and safety of warfarin in Chinese patients // *Pharmacogenetics and Genomics*. — 2024. — Vol. 34, No. 4. — P. 105–116. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000526
18. Савинова А.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Перспективные направления исследования фармакогенетики дабигатрана этексилата // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. — 2020. — № 1. — С. 35–41. DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-35-41. EDN: FMWJLD
19. Li H., Zhang Z., Weng H., Qiu Y., Zubiaur P., Zhang Y., Fan G.,

- Yang P., Vuorinen A.-L., Zuo X., Zhai Z., Wang C. Association between CES1 rs2244613 and the pharmacokinetics and safety of dabigatran: Meta-analysis and quantitative trait loci analysis // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 959916. DOI: 10.3389/fcvm.2022.959916
20. Asimwe I.G., Zhang E.J., Osanlou R., Jorgensen A.L., Pirmohamed M. Warfarin dosing algorithms: A systematic review // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 87, No. 4. – P. 1717–1729. DOI: 10.1111/bcp.14608
 21. Conway E.M., Mackman N., Warren R.Q., Wolberg A.S., Mosnier L.O., Campbell R.A., Gralinski L.E., Rondina M.T., van de Veerdonk F.L., Hoffmeister K.M., Griffin J.H., Nugent D., Moon K., Morrissey J.H. Understanding COVID-19-associated coagulopathy // *Nat Rev Immunol.* – 2022. – Vol. 22, No. 10. – P. 639–649. DOI: 10.1038/s41577-022-00762-9
 22. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Цибилова В.И., Шкода А.С., Грандоне Э., Элалами И., Риццо Д., Грис Ж.К.Р., Шульман С., Бреннер Б. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 306–317. DOI: 10.15690/vramn1368. EDN: CFPGLT
 23. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., Сычев И.Н., Сычев Д.А. Влияние носительства минорной аллели rs2244613 гена CES1 на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 699–705. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-09. EDN: UOKHYW
 24. Sychev D., Skripka A., Ryzhikova K., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Ivashchenko D., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., Sokolova A., Napalkov D., Fomin V. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Drug Metab Pers Ther.* – 2020. – Vol. 35, No. 1. – P. /j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0029
 25. Biswas M., Murad M.A., Ershadian M., Kali M.S.K., Shin Sim M., Ibrahim B., Sukasem C. Prevalence of risk phenotypes associated with CYP2C9*2, *3, and VKORC1 c.-1639G>A genetic polymorphisms in world populations: implications in clinical practice // *Front Pharmacol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1597379. DOI: 10.3389/fphar.2025.1597379
 26. Johnson M., Richard C., Bogdan R., Kidd R. Warfarin Dosing in a Patient with CYP2C9(*)3(*)3 and VKORC1-1639 AA Genotypes // *Case Rep Genet.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 413743. DOI: 10.1155/2014/413743
 27. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Whaley R., Klein T.E. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110, No. 3. – P. 563–572. DOI: 10.1002/cpt.2350
 28. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Сапраева Д.С., Колесников С.И. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят // *Генетика.* – 2020. – Т. 56, № 12. – С. 1427–1434. DOI: 10.31857/S0016675820120127. EDN: PLXTNE
 29. Баирова Т.А., Новикова Е.А., Белялов Ф.И., Щедреева Е.А., Иевлева К.Д., Калюжная О.В., Ершова О.А., Пустозеров В.Г., Ковалева О.А., Распутина И.В., Носкова И.А., Батогова Т.В., Кузнецова О.В., Богослова О.Ю., Колесников С.И. Распространённость полиморфизмов генов цитохромов P450 – метаболитов варфарина – в Восточной Сибири // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 39–48. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.5.6. EDN: YMWRT
 30. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., Кадинская М.И., Вавилова Т.В., Пчелина С.Н., Шварц Е.И. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином // *Российский кардиологический журнал.* – 2004. – Т. 9, № 6. – С. 47–50. EDN: ISVSN
 31. Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V., Goldstein D.B., Grossman I. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, No. 7. – P. 847–868. DOI: 10.2217/14622416.9.7.847
 32. Шуев Г.Н., Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Сналина Н.А., Созаева Ж.А., Ильина Е.С., Грабуздов А.М., Мацнева И.А. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2016. – № 2. – С. 12–18. EDN: YHTQNF
 33. Мирзаев К.Б., Осипова Д.В., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Абдуллаев Ш.П., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора P2Y12 рецепторов клопидогрела // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2018. – Т. 27, № 5. – С. 96–100. EDN: YUTAXB
 34. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Рыжикова К.А., Шуев Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. Распространённость полиморфного маркера rs2244613 гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2018. – Т. 27, № 4. – С. 87–90. EDN: VACFNV
 35. 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. – С. 17–23. DOI: 10.37489/2588-0527-2025-1-17-23. EDN: BXYGEA

АВТОРЫ

Романова Александра Николаевна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6564-3408. E-mail: alex973005@mail.ru

Кантемирова Бэла Исмаиловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3278-2556. E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Комарова Ольга Владимировна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7011-0932. E-mail: olha437@yandex.ru

Тимофеева Наталия Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-0241-2327. E-mail: Natalitimofeeva@bk.ru