



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ
В РАБОТЕ ВРАЧА ПРИ ОЦЕНКЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МОЗГА У ЛИЦ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА

Т.И. ДУТОВА*, И.Н. БАНИН**, Н.А. ЕРМОЛЕНКО**

*БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», проспект Патриотов, д.23, Воронеж, 394065, Россия

**ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д.10, Воронеж, 394622, Россия

Аннотация. Введение. Расшифровка генома человека дала новое направление развитию персонализированной медицины, в основе которой лежит подбор методов лечения в соответствии с особенностями фенотипических и генотипических вариантов развития и течения заболевания пациента. **Цель исследования:** создание удобного простого в использовании вспомогательного инструмента в работе врача, в форме программного обеспечения для мобильных устройств, для расчёта вероятности развития сосудистой катастрофы персонализировано для каждого пациента, на основе оценки уровня показателей биохимического статуса, анамнестических данных и результатов генетического анализа. Такой прогноз позволит уточнить схему лечения пациента, будет основан на последних достижениях фармакогенетики. **Материалы и методы исследования.** Доказательной базой исследования послужили результаты проспективного наблюдения когорты из 280 пациентов с ишемическим инсультом и практически здоровых добровольцев. Из числа обследуемых 180 человек перенести ишемический инсульт в молодом возрасте, из них 38 пациентов претерпели сосудистую катастрофу дважды. Средний возраст еще 50-ти пациентов с ишемическим инсультом составил 73,4 года. В качестве группы контроля, для оценки уровня биохимических показателей и наличия вариаций в генах, контролирующих тонус сосудов, параметры системы регуляции агрегатного состояния крови и метаболизма гомоцистеина обследованы 50 практически здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст $31,5 \pm 5,82$ год). Всем пациентам с ишемическим инсультом выполняли весь комплекс инструментальных обследований, предусмотренных стандартом. У всех обследованных выполняли текущую оценку уровня биохимических подателей в венозной крови и однократный анализ вариаций аллелей 26 генов. **Результаты и их обсуждение.** Разработана программа для мобильных устройств «Генетический паспорт лиц молодого возраста из группы высокого риска по развитию инфаркта мозга», имеющее удобный и понятный интерфейс, учитывающая результаты первичного исследований параметров биохимического спектра венозной крови и генетических вариаций. Разработанный нами вспомогательный инструмент для врача позволяет уточнить план выполнения первичной и вторичной профилактики сосудистых катастроф, необходимость дополнительных обследований, строго следовать принципам фармакогенетики. **Заключение.** Разработанное мобильное приложение фактически представляет собой «генетический паспорт», позволяет не только врачу, но и пациенту самостоятельно отслеживать текущий уровень показателей крови с целью его корректировки. Учет генетической предрасположенности к тем или иным изменениям метаболических процессов организма позволит практикующим врачам оценить риск развития ишемического инсульта, осуществлять своевременную профилактику и предотвращение вероятности острых нарушений мозгового кровообращения, особенно у пациентов молодого трудоспособного возраста, проводить адекватную патогенетическую терапию.

Ключевые слова: профилактика сосудистых катастроф, генетический полиморфизм, вспомогательные автоматизированные инструменты в работе врача, пациенты молодого возраста.

GENETIC PASSPORT AS AN AUXILIARY TOOL IN THE WORK OF A DOCTOR IN ASSESSING
THE PROBABILITY OF DEVELOPING A BRAIN INFARCTION IN YOUNG PEOPLE FROM HIGH
RISK GROUPS

T.I. DUTOVA*, I.N. BANIN***, N.A. ERMOLENKO**

*Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 1,
Prospekt Patriotov, 23, Voronezh 394065, Russi

**Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh 394622, Russia

Abstract. Introduction. Decoding of the human genome has given a new direction to the development of personalized medicine based on the selection of treatment methods according to the specific of the phenotypic and genotypic variants of development and the course of the patient's disease. **The purpose of the study.** The purpose of the study: the creation of a convenient easy-to-use auxiliary tool in the work of a doctor, in the form of software for mobile devices, to calculate the likelihood of developing a vascular catastrophe is personalized for each patient, based on an assessment of the level of indicators of biochemical status, anamnestic data and the results of genetic analysis. Such a forecast will allow to clarify the patient's treatment regimen, will be based on the latest achievements of pharmacogenetics. **Materials and methods.** The evidence base of the study was the results of the prospective observation of a cohort of 280 patients with ischemic stroke and practically healthy volunteers. Of the 180 people examined, they suffered an ischemic stroke at a young age, of which 38 patients underwent a vascular catastrophe twice. The average age of another 50 patients with ischemic stroke was 73.4 years. As a control group, to assess the level of biochemical parameters and the presence of variations in genes that control vascular tone, the parameters of the system for regulating blood aggregation and homocysteine metabolism were examined 50 practically healthy volunteers aged 20 to 43 years (average age 31.5±5.82 year). All patients with ischemic stroke underwent the full range of instrumental examinations provided for by the standard. In all subjects, the current assessment of the level of biochemical feeders in venous blood and a single analysis of the allele variations of 26 genes were performed. **Results.** A program for mobile devices "Genetic passport of young people from the high-risk group for the development of brain infarction" has been developed, which has a convenient and understandable interface that takes into account the results of primary studies of the parameters of the biochemical spectrum of venous blood and genetic variations. The auxiliary tool for the doctor developed by us allows us to clarify the plan for the implementation of primary and secondary prevention of vascular disasters, the need for additional examinations, and strictly follow the principles of pharmacogenetics. **Conclusion.** The developed mobile application is actually a "genetic passport," allows not only the doctor, but also the patient to independently track the current level of blood indicators in order to adjust it. Taking into account the genetic predisposition to certain changes in the metabolic processes of the body will allow practitioners to assess the risk of ischemic stroke, carry out timely prevention and prevention of the likelihood of acute cerebrovascular accidents, especially in young working-age patients, and carry out adequate pathogenetic therapy.

Keywords: prevention of vascular disasters, genetic polymorphism, auxiliary automated tools in the work of a doctor, young patients.

Введение. Развитие сосудистых катастроф головного мозга у лиц молодого, трудоспособного возраста все бо́льшим числом исследователей признается эпидемией нового века. Программы профилактики существуют, однако системы дифференцированного выбора когорты населения для похождения курса такой профилактики нет. Схемы фармакотерапии развившейся сосудистой катастрофы включают антитромботические препараты, однако линейка их выбора достаточно широка, для повышения эффективности и безопасности их назначения необходимы знания по фармакогенетике [4].

Конформация белков, ответственных за фармакологический ответ на определённый препарат зависит от генетически детерминированных особенностей пациента. Индивидуальные особенности функций рецепторов клеточной мембраны, сопряженных с формированием ответа на клопидогрель, формируют адекватный фармакокинетический ответ либо искажают ожидаемую фармакодинамику препарата. Доказано, что клинически значимым звеном развития формы реакции является полиморфизм гена *CYP2C19* [6].

Широко известным фактом на сегодняшний день является наличие генетически детерминированной резистентности к аспирину, что приводит к неэффективности антитромбоцитарной терапии. Это формирует более тяжелую форму неврологического дефицита у пациентов в остром периоде инсульта и повышает вероятность развития повторных *ишемических инсультов* (ИИ) [3].

Немалое число исследований, подтверждающих ассоциацию генетических полиморфизмов и сердечно-сосудистой смертности, посвящено полиморфизму гена *GPIIIa* рецепторов *PIA1/A2* [7].

Важное значение для формирования фармакологического ответа на включение в схему терапии многих статинов имеют полиморфизмы гена транспортера *SLCO1B1* [10, 11].

В настоящее время известно, что действие варфарина генетически детерминировано. В основе генетических особенностей, обуславливающих индивидуальную чувствительность к нему, лежат одиночные нуклеотидные полиморфизмы (*single nucleotide polymorphisms – SNPs*) – *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2* [1]. В исследовании *R. Loebstein* и соавт. [9] было показано, что у пациентов с генотипом A/A наблюдается снижение экспрессии гена, кодирующего *VKORC1*, что обуславливает потребность в низких дозах варфарина у этой категории пациентов. Внедрение типирования по генам *CYP2C* и *VKORC1* в широкую клиническую практику позволит существенно улучшить эффективность противотромботического действия пероральных антикоагулянтов непрямого действия и снизить частоту осложнений этой терапии [2].

На ответную реакцию применения антигипертензивного препарата могут влиять генетические факторы, фармакогенетическая оценка которых может привести к успешным стратегиям оптимизации лекарственной терапии [4]. Наличие *D*-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего АПФ (от 14% до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента. Однако можно отметить тенденцию к низкой их эффективности у обладателей *D* аллеля. [12]

Расшифровка генома человека положила начало появлению концепции персонализированной медицины, основным принципом которой является подбор методов лечения в соответствии с генотипом пациентов.

Цель исследования – создание удобного простого в использовании вспомогательного инструмента в работе врача, в форме программного обеспечения для мобильных устройств, для расчёта вероятности развития сосудистой катастрофы персонализировано для каждого пациента, на основе оценки уровня показателей биохимического статуса, анамнестических данных и результатов генетического анализа. Такой прогноз позволит уточнить схему лечения пациента, будет основан на последних достижениях фармакогенетики.

Материалы и методы исследования. На базе Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 в течение шести лет выполнено обследование, лечение и наблюдение когорты из 280 пациентов с ишемическим инсультом и практически здоровых добровольцев. С 2015 по 2021 годы, в течение шести лет формировали доказательную базу исследования.

Критериями включения служили следующие показатели: возраст от 18 до 100 лет; клинически подтвержденный диагноз «Инфаркт мозга» (МКБ 10-I63); наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие общесоматических заболеваний в стадии обострения, онкологической патологии.

Из числа обследуемых 180 человек перенести ишемический инсульт в молодом возрасте, из них 38 пациентов претерпели сосудистую катастрофу дважды. Средний возраст еще 50-ти пациентов с ишемическим инсультом составил 73,4 года. В качестве группы контроля, для оценки уровня биохимических показателей и наличия вариаций в генах, контролирующих тонус сосудов, параметры системы регуляции агрегатного состояния крови и метаболизма гомоцистеина обследованы 50 практически здоровые добровольцы в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст 31,5±5,82 год). Всем пациентам с ишемическим инсультом выполняли весь комплекс инструментальных обследований, предусмотренных стандартом. В частности, компьютерную томографию (КТ) головного мозга выполняли на компьютерном томографе *Revolution EVO* (64 среза). Тяжесть клинического течения оценивалась по шкале *NIHSS*. У всех обследованных выполняли текущую оценку уровня биохимических подателей в венозной крови и однократный анализ вариаций аллелей 26 генов. Анализ крови для выявления патологических генетических полиморфизмов, фармакогенетические исследования с помощью полимеразной цепной реакции в г. Санкт-Петербурге в лаборатории «МедЛаб» на амплификаторе «Терцик» от ООО ДНК-технология, амплификаторе с оптическим модулем *CFX96* от «Bio-Rad» и «Хеликс».

Процедуры, предусмотренные дизайном исследования выполнены в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Работа поддержана грантами Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК 2019, 2015 годы).

Результаты и их обсуждение. На предварительном этапе исследования выполнены расчеты вероятности развития ИИ на основании обследования и последующего наблюдения 280 пациентов с ИИ и практически здоровых добровольцев. В качестве прогнозируемого фактора выступало развитие ишемического инсульта у обследуемого, в качестве влияющих – анамнестические данные, параметры биохимического анализа крови и результаты генетических исследований. Разработанные с использованием регрессионного анализа модели положены в основу программа для мобильных устройств «Генетический паспорт лиц молодого возраста из группы высокого риска по развитию инфаркта мозга». Удобный ин-

терфейс программы позволяет врачу вносить текущие показатели и индивидуальные данные обследуемого. Далее в автоматизированном режиме выполняется расчёт уровня риска развития ИИ, предлагается план дополнительных обследований в случае необходимости, выстраиваются схемы первичной и вторичной профилактики заболевания с соблюдением принципов фармакогенетики.

В качестве пользователя может выступать не только врач, но и сам пациент или практически здоровый гражданин, выразивший озабоченность по поводу состояния своего здоровья. Внося значения параметров с помощью интерфейса, пользователь получает ответы и рекомендации на экране смартфона. В первой вкладке отображаются панели для выбора функции, необходимой пользователю: клинические риски и дополнительные исследования и подбор препаратов. Во второй вкладке отображаются гены расширенной тромбофилии, с возможностью ввести результат полученного генотипа конкретного пациента. В третьей вкладке отображается функция каждого гена при выявлении патологического или нормального полиморфизма (рис. 1).

В четвёртой вкладке отображаются дополнительные исследования, которые необходимо провести пациенту для коррекции метаболических процессов, обусловленных патологическими генетическими полиморфизмами. В пятой вкладке отображаются гены, контролирующие эффективность лекарственных препаратов для первичной и вторичной профилактики ИИ, согласно принципам фармакогенетики; пользователем вводятся данные генотипа конкретного пациента. В шестой вкладке отображаются индивидуализированные рекомендации, согласно принципам фармакогенетики (рис. 2).

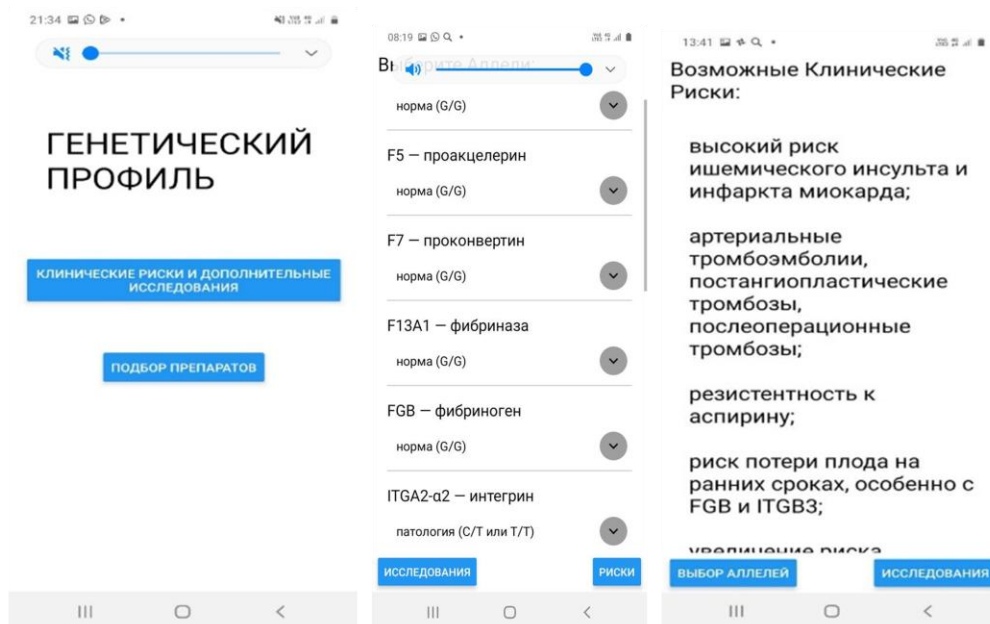


Рис. 1. Скриншоты вкладок 1, 2, 3 мобильного приложения, предназначенные для внесения основных сведений о пациенте

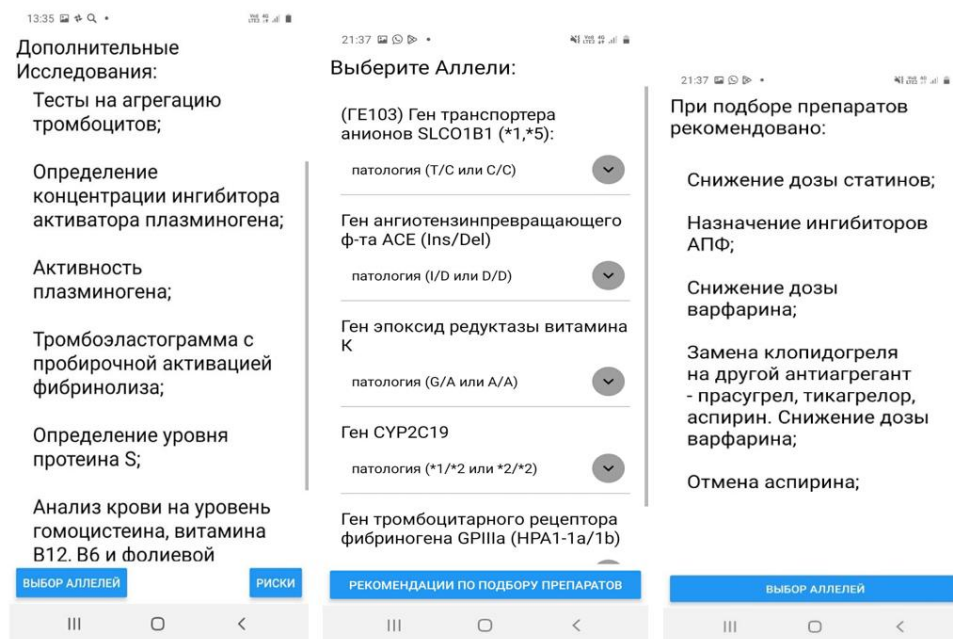


Рис. 2. Скриншоты вкладок 4, 5, 6 мобильного приложения, предназначенные для внесения дополнительных сведений о пациенте, касающихся результатов генетического обследования

Мобильное приложение зарегистрировано в качестве программы для ЭВМ «Генетический паспорт лиц молодого возраста из группы высокого риска по развитию инфаркта мозга», свидетельство о государственной регистрации № 2022684131 от 12.12.2022.

Клинический пример. Пациентка К. 33 года. Жалобы на слабость, онемение правой конечности, головную боль в теменной области.

Анамнез заболевания. Заболела остро, когда по дороге на работу ослабла правая рука (уронила телефон, не смогла его поднять). Затем появилось онемение правой руки и правой половине лица, нарушилась речь. Пациентка отмечает кратковременную потерю зрения на правый глаз. Вызвана «скорая помощь» доставлена в БСМП №1. Госпитализирована в неврологическое отделение.

Анамнез жизни. Травмы шейного отдела отрицает. Менструальный цикл регулярный. Двое детей – 12 лет и 4 года. Контрацептивы не принимает.

Объективно: Пациентка находится в состоянии средней степени тяжести. Кожные покровы обычного цвета, чистые, без особенностей. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Показатели артериального давления следующие: систолическое 110 мм рт. ст., диастолическое 80–110 мм рт. ст.. Частота сокращений сердца 75 в минуту. Частота дыхательных движений семнадцать в минуту, дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Стул ежедневный, оформленный. Диурез достаточный. Температура тела 36,6 °C.

В неврологическом статусе – В сознании. Речевых нарушений нет. Менингеальных знаков нет. Глазные щели $D>S$. Зрачки $D=S$. Фотореакции живые. Глубокие рефлексy $D>S$. Гипестезия правых конечностей. Мышечный тонус не изменен. Правосторонняя пирамидная недостаточность. Поза Ромберга – пошатывание. Координаторные пробы с атаксией справа. Синдром Бабинского + справа.

МРТ головного мозга – МР картина фокусов измененного МР сигнала в проекции левой теменной и лобной долей (подострая стадия ОНМК-бассейн конечных ветвей средней мозговой артерии).

УЗДС БСА Признаки стенозирующе-окклюзирующей диссекции левой внутренней сонной артерии.

Диагноз: Ишемический инсульт вследствие стенозирующе-окклюзирующей диссекции левой внутренней сонной артерии с формированием очагов инфаркта в левой теменной и лобной долях.

Пациентке проведен генетический анализ наличия мутаций, определяющих риск тромбофилии. Выявлен клинически значимый генотип *TT* по генетическому маркеру *ITGA2 (C807T)*, связанный с изменением свойств тромбоцитарного рецептора к коллагену, ассоциированный с риском развития тромбоза, инфаркта миокарда. Общий генетический риск тромбофилии, по исследованным генетическим маркерам, повышенный по сравнению с популяционным. У пациентки не выявлено патологии на уровне

ITGB3, контролирующего аспиринорезистентность, соответственно в качестве вторичной профилактики аспирина допустим.

Таблица 1

Подбор дозы варфарина согласно принципам фармакогенетики

Параметры		Значение				
Генотип <i>CYP2C9*2(C430T)</i>		C/C				
Генотип <i>CYP2C9*3 (A1075C)</i>		A/C (*1/*3)				
Генотип <i>VKORC1(G-1639A)</i>		G/A				
Возраст, лет		36				
Площадь поверхности тела, м2		1,73				
Рост, см		170				
Вес, кг		63				
Случаи инсульта		да				
Сахарный диабет		нет				
Прием Амиодарона		нет				
Прием Кордарона		нет				
Прием Флувастатина		нет				
Значение МНО до начала приема антикоагулянтов		1,1				
Требуемое значение МНО	Рекомендуемая доза	Минимально эффективная доза	Максимально допустимая доза	Рекомендуемая доза	Минимально эффективная доза	Максимально допустимая доза
1	2,69	1,62	3,77	18,86	11,32	26,41
1,5	3,08	1,85	4,31	21,56	12,94	30,18
2	3,52	2,11	4,93	24,64	14,79	34,50
2,5	4,02	2,41	5,63	28,17	16,90	39,43
3	4,60	2,76	6,44	32,19	19,32	45,07
3,5	5,26	3,15	7,36	36,80	22,08	51,51

В соответствии с данными международного консорциума фармакогенетики (*IWPC Warfarin dose calculator*) рекомендуемая доза составляет 28 мг /в неделю.

При проведении фармакогенетического анализа на клопидогрель получены следующие результаты:

Выявлен клинически значимый генотип *GA* ген *CYP 2 C19*, связанный со снижением активности фермента. Замедленный метаболизм препарата Клопидогрель и уменьшение его антиагрегантного действия. Соответственно в данном случае Клопидогрель нецелесообразно использовать в качестве вторичной профилактики.

Для данной пациентки был выбран варфарин, затем перевод на аспирин. Все события происходили в 2019 г., пациентка наблюдается у нас по сегодняшний день, повторных эпизодов ИИ не возникало.

Из известных на сегодняшний день аналогов нашей разработки можно назвать несколько вариантов, инструментального и программного обеспечения, позволяющего информировать пациента о риске развития инсульта. В частности, Оклендский технологический университет в сотрудничестве с благотворительным Новозеландским образовательным фондом инсульта [*Stroke Education (charitable) Trust*] и *AUT Enterprises Ltd.* разработали мобильное приложение под названием «Рискометр™ инсульта». Это приложение выполняет расчет вероятности сосудистой катастрофы на предстоящие 5 или 10 лет на основе ответов пациента на короткий опросник [3]. Метод крайне субъективен, что вызывает сомнения в степени его точности.

PRESTRO - Prevent stroke – это научно управляемое приложение для смартфонов для вторичной профилактики после инсульта, разработанное многопрофильной командой нейропсихологов и неврологов из Медицинского университета Граца в сотрудничестве с Департаментом психологии здоровья Университета Граца и компанией по разработке программного обеспечения *Evolaris*, Грац, Австрия. Приложение *PRESTRO* сочетает в себе мотивационную поддержку здорового образа жизни (физическая активность, здоровое питание и отказ от курения), функцию напоминания о приеме лекарств и измерении артериального давления и обучении инсульту в понятном формате [8].

Коллектив авторов *Bonura A. At. All.* Опубликовали статью о наличии сведений о мобильных приложениях для первичной и вторичной профилактики инсульта с 2007 по 2022 гг. В своём обзоре авторы представляют 43 мобильных приложения, разработанные для первичной, вторичной профилактики, ле-

чения острого инсульта. Распространение использования смартфонов оказало огромное влияние на фазу реабилитации инсульта, о чем свидетельствует большое количество исследований, описывающих приложения, специально разработанные для улучшения этого этапа восстановления после инсульта. Синтез объема информации и сложности новейших алгоритмов лечения в интерактивную систему CDSS может упростить ведение пациентов с инсультом и улучшить соблюдение руководящих принципов [5].

Разработанное мобильное приложение фактически представляет собой «генетический паспорт», позволяет не только врачу, но и пациенту самостоятельно отслеживать текущий уровень показателей крови с целью его корректировки. Учет генетической предрасположенности к тем или иным изменениям метаболических процессов организма позволит практикующим врачам оценить риск развития ишемического инсульта, осуществлять своевременную профилактику и предотвращение вероятности острых нарушений мозгового кровообращения, особенно у пациентов молодого трудоспособного возраста, проводить адекватную патогенетическую терапию.

Литература

1. Богачев В.Ю. Варфарин. Смерть откладывается // РМЖ. 2013. Т. 21, № 15. С. 797-803.
2. Соловьева Э.Ю., Тютюмова Е.А. Коварство атеротромбоза. Подходы к терапии // Трудный пациент. 2017. № 10-11. С. 5-10.
3. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярногенетические методики оценки // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. № 1. С. 41-46.
4. Тлеженов А.Ш., Богенбай Г.А. Перспективы внедрения омикс-технологий персонализированной медицины // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017. № 1. С. 160-162.
5. Bonura A., Motolese F., Capone F. Smartphone App in Stroke Management: A Narrative Updated Review // Журнал инсульта. 2022. №24(3). P. 323-334. DOI: 10.5853/jos.2022.01410.
6. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // Lancet. 2009. №373. P. 309–317.
7. Fan L., Cao J., Liu L. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease // Gerontology. 2013. №59. P. 122–131.
8. Fruhwirth V., Berger L., Gattringer T., Fandler-Höfler S., Kneihsl M., Schwerdtfeger A., Weiss E.M., Enzinger C., Pinter D. Оценка недавно разработанного приложения для смартфонов для управления факторами риска у молодых пациентов с ишемическим инсультом: пилотное исследование // Front Neurol. 2022. №12. P. 791545. DOI: 10.3389/fneur.2021.791545.
9. Loebstein R., Dvoskin I., Halkin H. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance // Blood. 2007. №109 (6). P. 2477–2480.
10. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid // Pharmacogenet Genomics. 2006. №16. P. 873–879.
11. Pasanen M.K., Fredrikson H., Neuvonen P.J., Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin // Clin Pharmacol Ther 2007. №82. P. 726–733
12. Weekers L., Bouhanick B., Hadjadj S. Modulation of the Renal Response to ACE Inhibition by ACE Insertion/Deletion Polymorphism During Hyperglycemia in Normotensive, Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients // Diabetes. 2005. №54(10). P. 2961–2967.

References

1. Bogachev VJu. Varfarin. Smert' otkladyvaetsja [Varfarin. Death is postponed]. RMZh. 2013;21(15):797-803. Russian.
2. Solov'eva JeJu, Tjutjumova EA. Kovarstvo aterotromboza [The insidiousness of atherothrombosis. Approaches to therapy]. Podhody k terapii. Trudnyj pacient. 2017;10-11:5-10. Russian.
3. Tanashjan MM, Domashenko MA, Raskurazhev AA. Aspirinorezistentnost': klinicheskie i molekularnogeneticheskie metodiki ocenki [Aspirin resistance: clinical and molecular genetic assessment methods]. Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii. 2016;1:41-6. Russian.
4. Tlegenov ASH, Bogenbaj GA. Perspektivy vnedrenija omiks-tehnologij personalizirovannoj mediciny [Prospects for the introduction of omix technologies of personalized medicine]. Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. 2017;1:160-2. Russian.
5. Bonura A, Motolese F, Capone F, et al. Smartphone App in Stroke Management: A Narrative Updated Review. Zhurnal insul'ta. 2022;24(3):323-334. DOI: 10.5853/jos.2022.01410.
6. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet 2009; 373: 309-17

7. Fan L, Cao J, Liu L. et al. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. *Gerontology*. 2013; 59: 122–131.

8. Fruhwirth V, Berger L, Gattringer T, Fandler-Höfler S, Kneihsl M, Schwerdtfeger A, Weiss EM, Enzinger C, Pinter D. Ocenka nedavno razrabotannogo prilozhenija dlja smartfonov dlja upravljenija faktorami riska u molodyh pacientov s ishemicheskim insultom: pilotnoe issledovanie. *Front Neurol.*;12:791545. DOI: 10.3389/fneur.2021.791545.

9. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007; 109 (6): 2477–80.

10. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 873–9.

11. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 726–33

12. Weekers L, Bouhanick B, Hadjadj S, et al. Modulation of the Renal Response to ACE Inhibition by ACE Insertion/Deletion Polymorphism During Hyperglycemia in Normotensive, Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes* 2005; 54(10): 2961-7.

Библиографическая ссылка:

Дутова Т.И., Банин И.Н., Ермоленко Н.А. Генетический паспорт как вспомогательный инструмент в работе врача при оценке вероятности развития инфаркта мозга у лиц молодого возраста из групп высокого риска // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №6. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/1-9.pdf> (дата обращения: 11.12.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-1-9. EDN MJIAEW*

Bibliographic reference:

Dutova TI, Banin IN, Ermolenko NA. Geneticheskij pasport kak vspomogatel'nyj instrument v rabote vracha pri ocenke verojatnosti razvitija infarkta mozga u lic mladogo vozrasta iz grupp vysokogo riska [Genetic passport as an auxiliary tool in the work of a doctor in assessing the probability of developing a brain infarction in young people from high risk groups]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 Dec 11];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/1-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-1-9. EDN MJIAEW

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-6/e2023-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY