

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.273.53:577.161.5

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ВИТАМИНА К НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

Топанова А. А.¹, Сироткина О. В.^{1,2}, Клименкова О. А.^{1,3},
Вавилова Т. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Топанова Александра Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: topanova@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.10.2024
и принята к печати 25.10.2024

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Варфарин имеет широкую вариабельность ответа, зависящую от фармакогенетического профиля и поступления витамина К. **Цель.** Изучить количество поступающего с пищей витамина К, его влияние на эффективность и безопасность терапии варфарином у больных с различным фармакогенетическим профилем. **Материалы и методы.** В исследование были включены 34 человека, принимавшие варфарин, и 70 здоровых добровольцев, жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Потребление витамина К оценивали с помощью дневников питания, генетические варианты VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 определяли наборами компании «ДНК-технология» на детектирующем амплификаторе ДТ-96 того же производителя. **Результаты.** Потребление витамина К здоровыми добровольцами составило $84,4 \pm 5,4$ мкг/сут, а пациентами, принимающими варфарин, — $63,9 \pm 7,4$ мкг/сут ($p < 0,0001$), при этом, чем выше суточное потребление витамина К, тем стабильнее ответ и больший меньше времени находится вне терапевтического интервала МНО (международное нормализованное отношение). Носительство генотипов AA3730 VKORC1 и TT1347 CYP4F2, определяющих сниженную способность метаболизировать витамин К, что влечет за собой более высокий уровень витамина К в печени и требует повышенных доз варфарина, составило у пациентов 16 % и 7 % соответственно. Носительство аллелей *2 и *3 гена CYP2C9, выявленное у 33,8 % пациентов, существенно влияло на стабильность терапии варфарином. Так, в 91 % случаев превышения терапевтического интервала МНО у пациентов

были выявлены варианты CYP2C9*2 или CYP2C9*3, и только в 56 % случаев, когда МНО было ниже терапевтического интервала, у пациентов обнаруживали данные варианты ($p < 0,03$). **Заключение.** Потребление витамина К больными, принимающими варфарин, существенно ниже, чем у здоровых жителей Северо-Западного региона. Снижение потребления витамина К уменьшает стабильность гипокоагуляции у лиц, принимающих варфарин.

Ключевые слова: антикоагулянты, варфарин, витамин К, гипокоагуляция, МНО, филлохинон

Для цитирования: Топанова А.А., Сироткина О.В., Клименкова О.А., Вавилова Т.В. Влияние пищевого поступления витамина К на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(6):477-484. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-477-484. EDN: ECPYPK

EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTICOAGULANT THERAPY IN WARFARIN-TREATED PATIENTS — THE INFLUENCE OF DIETARY VITAMIN K INTAKE

Topanova A. A.¹, Sirotkina O. V.^{1,2}, Klimenkova O. A.^{1,3}, Vavilova T. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russia

³ Saint Petersburg consultative and diagnostic center for children, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Topanova Aleksandra A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: topanova@mail.ru

Received 07 October 2024; accepted
25 October 2024

ABSTRACT

Background. Warfarin has a wide variability in response, depending on the pharmacogenetic profile and vitamin K intake. **The aim** of the study was to analyze the amount of vitamin K supplied with food, its effect on the efficacy and safety of warfarin therapy in patients with different pharmacogenetic profiles. **Materials and methods:** The study included 34 people taking warfarin and 70 healthy volunteers, residents of St. Petersburg and the Leningrad region. Vitamin K consumption was determined using food diaries, genetic variants of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 were determined using DNA-Technology kits on a DT-96 detection amplifier of the same manufacturer. **Results.** Vitamin K consumption by healthy volunteers was

84.4 ± 5.4 mcg/day, while in patients taking warfarin it was 63.9 ± 7.4 mcg/day ($p < 0.0001$), and the higher the daily vitamin K consumption by patients, the more stable the response and the shorter the time the patient spends outside the therapeutic INR range. The carriage of the AA3730 VKORC1 and TT1347 CYP4F2 genotypes, which determine a reduced ability to metabolize vitamin K, which entails a higher level of vitamin K in the liver and requires increased doses of warfarin, was 16 % and 7 % of patients, respectively. The *2 and *3 alleles of the CYP2C9 gene were detected in 33.8 % of patients. These alleles significantly affected the stability of warfarin therapy, so in 91 % of cases of exceeding the therapeutic interval of INR in patients, variants of CYP2C9*2 or CYP2C9*3 were detected, and only in 56 % of cases of INR below the therapeutic interval in patients were these variants detected ($p < 0.03$). **Conclusion.** Vitamin K consumption by patients taking warfarin is significantly lower than that of healthy residents of the North-West region. Low vitamin K consumption reduces the stability of hypocoagulation in patients taking warfarin.

Key words: anticoagulants, hypocoagulation, INR, phylloquinone, vitamin K, warfarin

For citation: Topanova AA, Sirotkina OV, Klimenkova OA, Vavilova TV. Efficiency and safety of anticoagulant therapy in warfarin-treated patients — the influence of dietary vitamin K intake. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(6):477-484. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-477-484. EDN: ECPYPK

Витамин К — групповое название для ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона, содержащих фитильную группу (филлохинон, или витамин К1) или боковую цепь из 6–10 ненасыщенных изопреновых звеньев (менахинон, или витамин К2) [1]. Витамин К относится к группе жирорастворимых витаминов и широко распространен в продуктах питания, бактерии в толстом кишечнике человека также могут синтезировать менахинон [2].

В рацион витамин К1 поступает в основном из зеленых листовых овощей, наиболее богаты филлохиномом петрушка (1640 мкг / 100 г), шпинат (483 мкг / 100 г), мангольд (400 мкг / 100 г). Менахинон поступает с животной пищей и ферментированными продуктами: сыр — источник МК-8, МК-9 в диете европейцев и натто — источник МК-7 в традиционной японской кухне. Однако усвоение витамина К из различных источников пищи неодинаково: доступность витамина К была определена как 13,9 % для сырого шпината, 3,3 % — для приготовленного шпината, 10,6 % — для приготовленного шпината, употребляемого с жиром, и 50 % — для приготовленной брокколи [3].

Распределение разных форм витамина К в сыворотке крови неодинаково, и в исследовании Shuhui Nie с коллегами было показано содержание вита-

мина К1 0,21–3,07 нг/мл, МК-4 0,02–0,24 нг/мл и МК-7 0,12–3,54 нг/мл [4].

Витамин К является коферментом γ -глутамат-карбоксилазы (GGCX) — интегрального мембранного белка, карбоксилирующего глутаминовую кислоту (Glu) в γ -карбоксиглутаминовую кислоту (Gla-радикалы) в полипептидных цепях витамин-К-зависимых белков. Остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla-радикалы), благодаря двум свободным карбоксильным группам, участвуют в связывании кальция, что приводит к образованию коротко живущих и высокотоксичных свободных радикалов витамина К, которые затем превращаются в присутствии глутаминовой кислоты в нетоксичный эпоксид витамина К, восстанавливающийся с помощью редуктаз обратно в гидрохинон. Эти реакции, как известно, составляют «цикл витамина К». Регенерация витамина К в КН2 производится двумя различными редуктазами: витамин К-эпоксидредуктазой (VKOR), использующей для работы тиоловые соединения (липоевая кислота), — это основной путь; и НАДН- или НАДФН-зависимой редуктазой — второй путь. В цикле витамина К происходит его непрерывная регенерация, что позволяет организму поддерживать физиологические

процессы в условиях ограниченного потребления витамина К.

Витамин К участвует во множестве физиологических процессов, таких как гемостаз, окислительный стресс, иммунный воспалительный ответ, прогрессирование онкологических заболеваний, развитие остеопороза и других заболеваний, связан с защитной и стимулирующей ролью в различных органах или тканях: яички, головной мозг, кишечник, мышцы, кости, печень, почки, поджелудочная железа, жировая ткань и сердечно-сосудистая система, за счет участия в синтезе семнадцати витамин-К-зависимых белков, которых, по данным биоинформатического анализа, может быть больше [1, 5–9].

Скорость всасывания витамина К значительно снижается с увеличением длины боковой цепи, при этом его кофакторная активность увеличивается с ростом длины алифатической боковой цепи. Биологическая активность МК-7 по сравнению с витамином К1 существенно выше — употребление менахинонов с длинной цепью (МК-7 и выше) более эффективно в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: риск смертности снижался на 9 % при дополнительном потреблении 10 мкг в день [10–12].

Дефицит витамина К особенно остро проявляется у новорожденных — он вызывает «геморрагическую болезнь новорожденных», которая может быть причиной кровотечений в головном мозге, печени или надпочечниках. Эту патологию связывают с неэффективным переносом витамина К через плаценту, незрелостью печени и недостаточным содержанием витамина К в грудном молоке. У взрослых дефицит возникает в результате недостаточного приема пищи, исключительно парентерального питания, тяжелой мальабсорбции (болезнь Крона, муковисцидоз, резекция кишечника, холестаза, рак), длительной антибактериальной терапии широкого спектра действия за счет уничтожения кишечных бактерий, участвующих в синтезе витамина К, и нерационального использования антикоагулянтов непрямого действия. В результате приобретенного дефицита, витамин-К-зависимые белки не в полной мере выполняют свои функции, что может повлечь за собой развитие внутренних кровоизлияний, окостенение хрящей, деформацию развивающихся костей, кальцификацию стенок артериальных сосудов [13–15].

Антикоагулянты непрямого действия, основным представителем которых является варфарин, составляют основу профилактики тромбоэмболических осложнений у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Варфарин, тем не менее, имеет широкую вариабельность ответа, завися-

щую от индивидуальных особенностей пациента [16, 17], помимо фармакогенетического профиля, актуальными могут быть особенности обмена витамина К.

Величина физиологической потребности в витамине К для взрослых в России составляет 120 мкг/сут, однако актуальных сведений о потреблении витамина К как здоровым населением России, так и больными, принимающими варфарин, недостаточно.

Цель исследования: изучить влияние пищевого поступления филлохинона на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином у больных с различным фармакогенетическим профилем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 104 человека от 19 до 76 лет, 34 из них — пациенты с заболеваниями сердца и сосудов, принимавшие варфарин, и 70 здоровых добровольцев.

Поступление витамина К с пищей оценивали с помощью дневников питания.

Генетические варианты *G-1639A VKORC1* (rs9934438), *G3730A VKORC1* (rs7294), *Arg144Cys CYP2C9* (*CYP2C9*2*, rs1799853), *Ile359Leu CYP2C9* (*CYP2C9*3*, rs1057910) и *V433M CYP4F2* (*C1347T CYP4F2*, rs2108622) определяли наборами фирмы «ДНК-Технология» на детектирующем амплификаторе ДТ-96 того же производителя (ООО «ДНК-Технология», Москва, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Excel 2010 и Statistica 8.0. При сравнении частот генотипов и аллелей между выборками использовали непараметрические методы: тест хи-квадрат с поправкой Йетса и точный тест Фишера. Статистически значимым считали уровень достоверности $p < 0,05$. Числовые параметры представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлена широкая вариабельность суточного потребления витамина К испытуемыми (табл. 1): здоровые добровольцы потребляли с пищей $84,4 \pm 5,4$ мкг/сут, а больные, получающие варфарин, — $63,9 \pm 7,4$ мкг/сут ($p < 0,0001$), что составляет 70,3 % и 53,2 % от суточной нормы соответственно (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21).

Носительство генотипов *AA3730 VKORC1* и *TT1347 CYP4F2*, определяющих сниженную спо-

Таблица 1. Суточное потребление участниками исследования витамина К с пищей (мкг/сут)**Table 1. Daily intake of vitamin K by study participants with food (mcg/day)**

Группа	Суточное потребление витамина К с пищей, мкг/сут	% от суточной нормы
Больные, получающие варфарин (n = 34)	63,9 ± 7,4*	53,2
Здоровые добровольцы (n = 70)	84,4 ± 5,4	70,3

* $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Таблица 2. Взаимосвязь суточного потребления витамина К с функциональным ответом на прием варфарина**Table 2. The relationship of daily vitamin K intake with the functional response to warfarin intake**

	МНО в терапевтическом интервале, %	МНО > терапевтического интервала, %	МНО < терапевтического интервала, %
Суточное потребление витамина К, мкг	84,0 ± 25,0*	58,9 ± 8,2	55,8 ± 8,4

* $p < 0,1$.

способность метаболизировать витамин К, что влечет за собой более высокий уровень витамина К в печени и требует повышенных доз варфарина, составило у пациентов 16 % и 7 % соответственно. При этом у 33,8 % пациентов обнаружены аллельные варианты *3 и *2 гена *CYP2C9*. Указанные результаты согласуются с полученными ранее данными о распределении аллельных вариантов в российской популяции [18–20].

Носительство аллелей *2 и *3 гена *CYP2C9* существенно влияет на стабильность терапии варфарином: так, в 91 % случаев превышения терапевтического интервала МНО у пациентов были выявлены варианты *CYP2C9**2 или *CYP2C9**3, и только в 56 % случаев, когда МНО было ниже терапевтического интервала, у пациентов обнаруживали данные варианты ($p < 0,03$). Наличие генетических вариантов *VKORC1* и *CYP4F2* не вносило статистически значимого вклада в нестабильность МНО.

Пациенты, принимающие варфарин, имеют существенное, почти в два раза (53,2 % от суточной нормы), снижение потребления витамина К с пищей по сравнению с рекомендуемыми величина-

ми. По мнению Лебланк К. с коллегами (Leblanc C, et al., 2016), больные, принимающие варфарин, часто сознательно ограничивают потребление продуктов, богатых витамином К [21]. Можно предположить, что такая редукция потребления будет полезна только носителям генетических вариантов G3730A *VKORC1* и C1347T *CYP4F2* для стабилизации дозы варфарина, однако это предположение требует дальнейших исследований.

Анализ потребления витамина К и времени нахождения пациента в терапевтическом интервале МНО показал, что, чем выше его суточное потребление, тем стабильнее гипокоагуляция и пациент меньше времени находится вне терапевтического интервала МНО (табл. 2). Однако различия не достигли статистически значимого уровня, возможно, ввиду недостаточного объема выборки.

Наблюдение Сконсе Е. и соавторов (Sconce E, et al., 2005) за больными, принимающими варфарин в течение шести месяцев, показало, что употребление 29 мкг/сут витамина К влекло за собой нарушение функционального ответа, а 76 мкг/сут — приводило к стабильному уровню МНО [22].

В литературе данные по влиянию уровня потребления витамина К на целевое значение МНО расходятся. Так, Шургер Л. с коллегами (Schurgers LJ, et al., 2004) считают, что потребление витамина К в количестве 100 мкг/сут не влияет на уровень МНО [23], однако другие исследователи сходятся во мнении, что ежедневное потребление витамина К в дозе 70–100 мкг стабилизирует МНО и уменьшает риск осложнений [22, 24–29].

Некоторые исследователи считают, что для снижения МНО необходимы более высокие уровни потребления витамина К с пищей, до трех раз превышающие суточную норму. У пациентов с уровнем потребления витамина К > 300 мкг/сут наблюдалось более стабильное значение МНО в отличие от лиц с потреблением витамина К с пищей < 100 мкг/сут [24, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потребление витамина К в группе больных, принимающих варфарин, существенно ниже, чем в группе здоровых добровольцев, при этом снижение потребления витамина К уменьшает стабильность гипокоагуляции у лиц, принимающих варфарин. Требуется дальнейшие исследования по эффективности и безопасности снижения потребления витамина К у носителей генетических вариантов G3730A *VKORC1* (rs7294) и C1347T *CYP4F2* (rs2108622), ассоциированных с большей дозой варфарина, для стабилизации МНО и увеличения времени нахождения в терапевтическом интервале.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nikitina EA, Orlova SV, Magomedova XA, et al. Vitamin K2: known and unknown. Modern view: opportunities and prospects. The medical alphabet. 2022; 16:102–108. In Russian [Никитина Е.А., Орлова С.В., Магомедова Х.А. и др. Витамин К2: известный и неизвестный. Современный взгляд: возможности и перспективы. Медицинский алфавит. 2022; 16:102–108]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-16-102-108.
- Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, et al. Role of Vitamin K in Intestinal Health. Front. Immunol. 2022; 12: 791565. DOI: 10.3389/fimmu.2021.791565.
- Chungchunlam SMS, Moughan PJ. Comparative bioavailability of vitamins in human foods sourced from animals and plants. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2024; 64 (31): 11590–11625. DOI: 10.1080/10408398.2023.2241541.
- Shuhui Nie, Lichen Yang, Jie Feng, et al. Reference Range of Vitamin K Evaluating Indicators in Chinese Childbearing Women. Nutrients. 2023; 15 (8): 1977. DOI: 10.3390/nu15081977.
- D'yachenko AI, Rodin IA, Krasnova TN, et al. The role of vitamin K in cellular processes and in the development of human neurodegenerative diseases. Biochemistry. 2024; 64:117–142. In Russian [Дьяченко А.И., Родин И.А., Краснова Т.Н. и др. Роль витамина К в клеточных процессах и при развитии нейродегенеративных заболеваний человека. Успехи биологической химии. 2024; 64:117–142].
- Ivanova D, Zhelev Z, Getsov P, et al. Vitamin K: Redox-modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anticancer effect. Redox. Biol. 2018; 16:352–358. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.013.
- Kiely A, Ferland G, Ouliass B, et al. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. Nutr. Neurosci. 2020; 23:591–599. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1536411.
- Gul S, Maqbool MF, Maryam A, et al. Vitamin K: A novel cancer chemosensitizer. Biotechnol. Appl. Biochem. 2022; 69:2641–2657. DOI: 10.1002/bab.2312.
- Gast GCM, de Roos NM, Sluijs I, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009; 19:504–10. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.10.004.
- Berkner KL, Runge KW. Vitamin K-Dependent Protein Activation: Normal Gamma-Glutamyl Carboxylation and Disruption in Disease. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(10): 5759. DOI: 10.3390/ijms23105759.
- Chatron N, Hamed A, Benoit E, Lattard V. Structural Insights into Phylloquinone (Vitamin K1), Menaquinone (MK4, MK7), and Menadione (Vitamin K3) Binding to VKORC1. Nutrients. 2019; 11(1): 67. DOI: 10.3390/nu11010067.
- Card DJ, Gorska R, Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin K status. J. Clin. Pathol. 2024; 73(2):70–75. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205997.
- Mladenka P, Macakova K, Kujovska Krcmova L, et al. Vitamin K — sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity Nutr. Rev. 2022; 80(4):677–698. DOI: 10.1093/nutrit/nuab061.
- Fisher L, Byrnes E, Fisher AA. Prevalence of vitamin K and vitamin D deficiency in patients with hepatobiliary and pancreatic disorders Nutr. Res. 2009; 29 (9):676–683. DOI: 10.1016/j.nutres.2009.09.001.
- Thane CW, Paul AA, Bates CJ, et al. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. Br. J. Nutr. 2002; 87:605–613. DOI: 10.1079/BJNBJN2002583.

16. Vavilova TV, Sirotkina OV, Kadinskaya MI, et al. Structural polymorphisms of the CYP2C9 gene and their significance in the prevention of thromboembolic complications with warfarin in patients with artificial heart valves. *Ucheny'e zapiski SPbGMU im. I. P. Pavlova=Scientific notes of St. Petersburg State University named after I. P. Pavlov*. 2003; 10 (№ 4):40–46. In Russian [Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Кадинская М.И. и др. Структурные полиморфизмы гена CYP2C9 и их значение в профилактике тромбоемболических осложнений варфарином у больных с искусственными клапанами сердца. Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2003; 10 (№ 4): 40–46].
17. Panchenko E, Kropacheva E, Dobrovolsky A, et al. CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients. *Pharmacogenomics J*. 2020; 20(5):687–694. DOI: 10.1038/s41397-020-0157-2.
18. Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. Allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 of the cytochrome CYP2C9 gene in the St. Petersburg population and their clinical significance in anticoagulant therapy with warfarin. *Russian Journal of Cardiology*. 2004; 6 (50):47–50. In Russian [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. 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; 6 (50):47–50].
19. Pchelina SN, Sirotkina OV, Taraskina AE, et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thrombosis Research*. 2005; 115(3):199–203. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.08.020.
20. Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. The clinical significance of allelic variants of the cytochrome CYP2C9 gene in anticoagulant therapy with warfarin. *Cardiology*. 2005; 45(4):61–63. In Russian [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Клиническое значение аллельных вариантов гена цитохрома CYP2C9 при антикоагулянтной терапии варфарином. Кардиология. 2005; 45(4):61–63].
21. Leblanc C, Dube M-P, Presse N, et al. Avoidance of Vitamin K-rich foods is common among Warfarin users and translates into lower usual Vitamin K intakes. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2016; 116 (6):1000–1007. DOI: 10.1016/j.jand.2015.12.023.
22. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (5):872–875. DOI: 10.1160/TH04-12-0773.
23. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 2004; 104 (9):2682–2689. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1525.
24. Zuchinali P, Souza GC, de Assis MC, et al. Dietary vitamin K intake and stability of anticoagulation with coumarins: evidence derived from a clinical trial. *Nutr. Hosp.* 2012; 27:1987–1992. DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6068.
25. Penning-van Beest FJ, Geleijnse JM, van Meegen E, et al. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *J. Clin. Epidemiol.* 2002; 55:411–417. DOI: 10.1016/s0895-4356(01)00485-1.
26. Violi F, Lip GYH, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(10):e2895. DOI: 10.1097/MD.0000000000002895.
27. Reig-Garcia G, Camara-Liebana D, Jimenez-Quinones R, et al. Control of therapeutic levels of anticoagulation and associated factors: A prospective cohort study. *J. Prim. Care. Community Health*. 2022; 13: 21501319221129935. DOI: 10.1177/21501319221129935.
28. Kim KH, Choi WS, Lee JH, et al. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb. Haemost.* 2010; 104:755–759. DOI: 10.1160/TH10-04-0257
29. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br. J. Haematol.* 2010; 149:598–605. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08108.x.

Информация об авторах:

Топанова Александра Александровна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»;

Клименкова Ольга Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач клинической лабораторной диагностики СПб ГБУЗ КДЦД.

Authors information:

Topanova Aleksandra A., candidate of medical sciences, associate professor department of Microbiology and Virology of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., Doctor of medical sciences, professor, head of the department of clinical laboratory diagnostics with the clinic of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., doctor of biological sciences, professor of the department of clinical laboratory diagnostics with the clinic of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre, Leading researcher at the laboratory of human molecular genetics Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute";

Klimenkova Olga A., candidate of medical sciences, assistant of the department of clinical laboratory diagnostics with the clinic of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre, physician of clinical laboratory diagnostics St. Petersburg consultative and diagnostic center for children.