

616.853-056.7: 615.213-08: 575.113.2

*Л. М. Танцура, О. К. Коляда, О. Ю. Пилипець, Є. О. Танцура, Д. В. Третяков*  
**ФАРМАКОГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ ЯК ОСНОВА ДЛЯ ВИБОРУ АНТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ  
 ПРИ ЛІКУВАННІ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИХ ЕПІЛЕПСІЙ У ДІТЕЙ**

*Л. Н. Танцура, А. К. Коляда, Е. Ю. Пилипец, Е. А. Танцура, Д. В. Третяков*  
**Фармакогенетическое тестирование как основа для выбора антиэпилептических препаратов  
 при лечении фармакорезистентных эпилепсий у детей**

*L. M. Tantsura, O. K. Koliada, O. Yu. Pylypets, Ye. O. Tantsura, D. V. Tretiakov*  
**Pharmacogenetic testing as a basis for the selection of antiepileptic drugs in the treatment  
 of pharmacoresistant epilepsy in children**

Нами проведений аналіз результатів обстеження 68 хворих дітей та підлітків, хлопчиків — 42 (62,69), дівчаток — 26 (37,31 %), віком від 5 місяців до 18 років, середній вік був  $9,6 \pm 5,65$  років. Діти страждають на тяжкі, рефрактерні до лікування форми епілепсії, тривалість захворювання від місяця до 16 років. Усім дітям проведені генетичні дослідження з визначенням частоти зустрічальності алелі *CYP2C9\*1,\*2,\*3*, методом специфічної полімеразно-ланцюгової реакції. Серед обстежених дітей домінувала алель гену *CYP2C9\*1* (в 76,47 %), яка присутня у більшості населення і відповідає за нормальну швидкість метаболізму. Носії алельних генотипів *CYP2C9\*2* і *CYP2C9\*3*, які пов'язують із повільним метаболізмом ліків і виникненням небажаних побічних ефектів, була зафіксована у 22,53 % пацієнтів.

**Ключові слова:** епілепсії, фармакорезистентність, фармакогенетичне тестування, ізоферменти цитохрому Р-450, лікування, діти

Персоналізована фармакотерапія — інноваційний метод лікування з індивідуальним підбором лікарських препаратів, в основу якого покладено урахування генетичних особливостей організму. Мета персоналізованої фармакотерапії — оптимізація лікування, що базується на генетичному тестуванні щодо схильності до хвороб, індивідуальному підборі лікарських препаратів і визначенні схеми лікування [1].

Про різні реакції людей на лікарські засоби відомо давно. Вперше різні реакції на кокаїн помітив ще 1885 року З. Фрейд [2]. З часом стало відомо, що індивідуальна фармакологічна відповідь залежить від багатьох чинників, як-от стать, вік, супутні захворювання, шкідливі звички, особливості харчування. Однак, близько 50 % несприятливих фармакологічних відповідей (розвиток небажаних побічних реакцій, недостатня ефективність терапії) залежить від генетичних особливостей пацієнта [3]. Спадкова індивідуальна чутливість до лікарських препаратів (ЛП) зумовлює основні характеристики, як-от фармакокінетика (адсорбція, розподілення, метаболізм, виведення) та фармакодинаміка (стан білкових рецепторів) [3, 4].

Гени, поліморфізм яких здатний визначати відповідь пацієнта на фармакотерапію, можна поділити на три групи:

1) гени білків, які відповідають за транспорт ЛП (білки-транспорттери);

Нами был проведен анализ результатов обследования 68 пациентов (детей и подростков), мальчиков — 42 (62,69 %) и девочек — 26 (37,31 %), в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, средний возраст был  $9,6 \pm 5,65$  года. Дети страдают тяжелыми, рефрактерными к лечению формами эпилепсии, длительность заболевания от 1 месяца до 16 лет. Всем детям были проведены генетические исследования, с определением частоты, с которой встречались аллели *CYP2C9\*1,\*2,\*3*, методом специфической полимеразно-цепной реакции. Среди обследованных детей доминировала аллель гена *CYP2C9\*1* (в 76,47 %), которая присутствует у большинства населения и соответствует нормальной скорости метаболизма. Носители аллельных генотипов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, которые связывают с замедленным метаболизмом и возникновением побочных эффектов, была зафиксирована у 22,53 % пациентов.

**Ключевые слова:** эпилепсии, фармакорезистентность, фармакогенетическое тестирование, изоферменты цитохрома Р450, лечение, дети

We analyzed the results of an examination of 68 patients (children and adolescents), 42 (62.69 %) boys and 26 (37.31 %) girls, aged 5 months to 18 years, the average age was  $9.6 \pm 5.65$  years. Children suffer from severe, refractory to the treatment forms of epilepsy. Duration of the disease from 1 month to 16 years. All children were given genetic research using the allelic method *CYP2C9\*1,\*2,\*3* of a specific polymerase chain reaction. In the study group dominated homozygous carriers by the allele *CYP2C9\*1* — 76.47 %. This genotype is quite common in many populations and is typical for fast metabolism. The carrier of *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3* alleles, which is functionally linked with biotransformation of drugs, slowing down their metabolism and occurrence of side effects, was found in 22.53 % of patients.

**Key words:** epilepsy, pharmacoresistance, pharmacogenetic testing, cytochrome P450 isoenzymes, treatment, children

2) гени білків, які відповідають за біотрансформацію ЛП;  
 3) гени білків, які відповідають за фармакодинаміку ЛП.

Активне вивчення генетичних особливостей пацієнтів, які отримують антиепілептичні препарати (АЕП), почалися тільки з 70-х років ІХХ-го століття.

Було показано, що важливу роль в метаболізмі лікарських препаратів відіграє активність ферментів цитохрому Р450, які каталізують першу фазу біотрансформації. Ферменти цитохрому Р450 локалізовані переважно в гепатоцитах. У людини в основному три класи цитохрому Р450 (*CYP1*, *CYP2*, *CYP3*) відповідають за більшість процесів біотрансформації. Серед 30 ізоферментів, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків, найбільше значення мають *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP3A4/5* і, незначною мірою — *CYP2A6* і *CYP2B6* [34]. Кожний ізофермент цитохрому Р450 кодується певним геном [5].

Відмінності за швидкістю метаболізму ЛП дозволяють виокремити групи індивідумів, які відрізняються за активністю того чи іншого ізоферменту [16]:

1. екстенсивні метаболізатори — люди з нормальною швидкістю метаболізму, до цієї групи належить більшість населення;

2. повільні метаболізатори — в результаті зниження або відсутності ферментативної активності ЛП накопичуються в організмах людей в високих концентраціях, що призводить до появи непередбачуваних побічних реакцій. Це потребує призначення менших доз ЛП, більш повільного їх титрування;

3. швидкі метаболізатори — підвищена швидкість метаболізму призводить до недостатньої концентрації в крові ЛП для досягнення терапевтичного ефекту. Це потребує призначення більш високих доз, ніж у людей з нормальною швидкістю метаболізму [6].

Найбільш важливими для метаболізму АЕП є ферменти CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4 [7]. Вищезгадані цитохроми метаболізують усі АЕП, за винятком леветирацетаму та ламотриджину. Молекула леветирацетаму утворює первинний фармакологічний неактивний метаболіт без участі цитохрому P450 печінки. Ламотриджин піддається інтенсивному метаболізму з утворенням основного метаболіту N-глюкороніду також без участі ферментів системи цитохрому P450 [8].

На цей час активно обговорюється питання про використання фармакогенетичного підходу до персоналізованого вибору та дозування АЕП з метою зниження ризику розвитку небажаних побічних реакцій [9]. Для цього велике значення має вивчення поліморфізму генів цитохрому P450, які стосуються ферментів — «повільних метаболізаторів». До таких належать алелі генів CYP2C9\*2, CYP2C9\*3. Ген CYP2C9 (OMIM \*601130) локалізований на хромосомі 10q24 і кодує ензим CYP2C9. Ідентифіковано 57 алельних варіантів гену CYP2C9, серед яких CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3 характерні для європейської популяції. Алель \*1 гену CYP2C9 кодує протеїн з нормальною активністю. Для алельного варіанта \*2 гену CYP2C9 (rs1799853) характерна заміна цитозину (C) на тимін (T) в позиції 430. Алельний варіант \*3 гену CYP2C9 (rs1057910) має заміну аденіну (A) на цитозин (C) в позиції 1075. Встановлено, що алельні варіанти \*2 і \*3 гену CYP2C9 характеризуються вірогідним зниженням ферментативної активності CYP2C9, яка може сягати, за деякими даними, на 30—50 % і 90 % відповідно. Вони з різною частотою фіксуються у людей з різних континентів, різної етнічної належності. Труднощі, які виникають в лікуванні різноманітних захворювань, також пов'язують з генетичними особливостями метаболізму [10, 11].

Метою нашого дослідження було: з'ясувати частоту, поліморфізму ізоферментів цитохрому P450 — CYP2C9\*2,

CYP2C9\*3 («повільні» метаболізатори) у дітей з фармако-резистентними епілепсіями та виробити рекомендації, спрямовані на корекцію лікування.

Нами були проаналізовані результати обстеження 68 пацієнтів (дітей та підлітків), із них хлопчиків — 42 (62,69 %); дівчаток — 26 (37,31 %), віком від 5 місяців до 18 років, середній вік був  $9,6 \pm 5,65$  років. Усі діти страждають на тяжкі, рефрактерні до лікування форми епілепсії, коли, незважаючи на застосування моно-, а потім і політерапії (прийом від одного до чотирьох АЕП), довготривалий підбір антиепілептичних препаратів, епілептичні напади і далі повторюються. Термін захворювання — від місяця до 16 років. Усі обстежені пацієнти — мешканці України, слов'яни. Усім дітям були проведені генетичні дослідження в Інституті геронтології НАМН України, лабораторії епігенетики (м. Київ), методом алейспецифічної полімеразно-ланцюгової реакції з подальшою візуалізацією продуктів ампліфікації в агарозному гелі. Виділення ДНК із свіжих зразків крові проводили фенол-хлороформним методом. За допомогою алейспецифічних праймерів визначали однонуклеотидний поліморфізм генів CYP2C9\*2 та CYP2C9\*3. Візуалізацію отриманих продуктів ампліфікації проводили в 2 % агарозному гелі в присутності етидію броміду.

Статистичне оброблення результатів (встановлення вірогідності відмінностей між групами) проводили з використанням критерію  $\chi$ -квадрат, різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Генетичні дослідження, які вивчають роль генів, що контролюють роботу ферментів біотрансформації лікарських засобів, зокрема цитохрому P450 — CYP2C9, активно проводяться в усьому світі.

Популяційні дослідження в різних країнах світу показали, що частота поліморфізму гену CYP2C9, залежить від місця проживання, етнічної та расової належності. Наводимо результати популяційних фармакогенетичних досліджень, з визначенням частоти, з якою виявлені «повільні» алелі гену, що кодує цитохром P450 — CYP2C9 (табл. 1).

Таблиця 1. Популяційні дослідження

Країна, раси та етнічні групи	Кількість досліджень	Частота поліморфізму генів			Джерело
		CYP2C9*1	CYP2C9*2	CYP2C9*3	
<b>Східна Азія</b>					
Китай (Тибет)	96	0,938	0	0,057	[12]
Китай (Тибет)	107	0,972	0	0,028	[13]
Китай (Хан)	2 127	0,945	0,001	0,029	[14]
Корея	358	0,934	0	0,06	[15]
Корея	574	0,98	0	0,011	[16]
Японія	218	0,979	0	0,021	[17]
Китай (Уйгур)	214	0,902	0,096	0	[18]
Китай (Бай)	132	0,955	0	0,045	[18]
Китай (Хуей)	164	0,954	0,046	0	[18]
Монголія (китайська популяція)	560	0,97	0	0,03	[19]
В'єтнам	157	0,978	0	0,022	[20]
Малайзія	209	0,957	0,019	0,024	[21]
Індія (Тамілнад)	135	0,907	0,026	0,067	[22]
<b>Середня східна Азія, араби</b>					
Саудівська Аравія (Аль-Ахса)	131	0,844	0,13	0,023	[23]
Саудівська Аравія (Ер-Ріяд)	192	0,792	0,117	0,091	[24]

Країна, раси та етнічні групи	Кількість досліджень	Частота поліморфізму генів			Джерело
		CYP2C9*1	CYP2C9*2	CYP2C9*3	
Єгипет	247	0,820	0,12	0,06	[25]
Йорданія	263	0,797	0,135	0,068	[26]
Ліван	161	0,792	0,112	0,096	[27]
Оман	189	0,897	0,074	0,029	[28]
<b>Африка</b>					
Ефіопія	150	0,934	0,043	0,023	[29]
США (афроамериканці)	600	0,867	0,028	0,02	[30]
США та Велика Британія (афроамериканці і європейські американці)	490	—	0,011	0,018	[31]
Гана (Аккра)	204	—	0	0	[32]
Іран	200	—	0,13	0	[33]
<b>Кавказці</b>					
Туреччина	499	0,794	0,106	0,1	[34]
Бразилія	103	0,83	0,097	0,003	[35]
Мексика	98	0,86	0,08	0,06	[36]
Еквадор	194	0,93	0,054	0,015	[37]
Швеція	430	0,819	0,107	0,074	[38]
Росія	352	0,831	0,119	0,05	[39]
Італія	157	0,796	0,112	0,092	[29]
Велика Британія	100	0,79	0,125	0,085	[40]
Португалія	135	0,788	0,132	0,08	[41]
Іспанія	1076	0,766	0,156	0,078	[42]
Франція	151	0,77	0,15	0,08	[43]
Болівія	778	0,922	0,048	0,03	[44]
Куба	132	0,72	0,17	0,11	[45]
США (кавказці)	100	—	0,08	0,06	[46]
Хорватія	200	0,76	0,165	0,095	[47]
Німеччина	118	0,81	0,14	0,05	[48]
Греція	283	—	0,129	0,081	[49]

Як показують наведені в таблиці 1 результати, генотип CYP2C9 \*1, який відповідає за нормальний метаболізм, мають 90—98 % жителів східної Азії та близько 70—83 % європейців.

В Україні на цей час проведено лише декілька популяційних досліджень частоти поліморфізму \*1, \*2 \*3 гену CYP2C9, зокрема серед здорового населення — донорів з Одеської обласної станції переливання крові (мешканці Південно-Західного регіону) та серед мешканців різних регіонів країни [49, 50]. Наведені результати популяційних досліджень про представленість частоти генотипу за алельним варіантом \*1 гену CYP2C9 (табл. 2), отримані українськими дослідниками — 76,1 % (Південно-Західний регіон України) та 84,96 % (жителі України), збігаються з такими ж показниками серед європейських етнічних груп і суттєво відрізняються від показників жителів Східної Азії (до 98 %).

Дуже мало досліджень, яких проведено в світі, стосуються вивчення поширеності генотипів CYP2C9 у хворих на епілепсію, зокрема епілепсії у дітей, а особливо — фармакорезистентних форм. В таблиці 3 наведені результати фармакогенетичних досліджень з визначенням алельних варіантів CYP2C9 у дітей, хворих на епілепсію.

Таблиця 2. Поширеність генотипів CYP2C9 серед здорових осіб фактична і розрахована за формулою Харді — Вайнберга

Результати	Кількість досліджень	Генотипи CYP2C9 серед здорових осіб в Україні			
		*1	*2	*3	Комбінація мутантних генів
<b>Україна — Південно-Західний регіон</b>					
Фактичні, %	113	76,1	10,6	10,6	2,7
Розраховані, очікувані, %		75,2	11,5	11,5	1,7
<b>Україна</b>					
Фактичні, %	918	84,96	14,29	0,75	—

Порівняння результатів генетичних досліджень, що були поведені в Росії та Індії, з визначенням алельних варіантів гену CYP2C9\*2,\*3 у дітей з епілепсіями суттєво відрізняються — 34,88 % та 14,60 % відповідно. В групу дітей з Росії, які страждають на епілепсію, увійшли діти як з фармакорезистентними, так і діти з формами епілепсії, які добре піддаються лікуванню, тоді як індійські вчені провели фармакогенетичне тестування серед дітей тільки з рефрактерними до лікування епілепсіями.

Таблиця 3. Поширеність генотипів *CYP2C9*\*2,\*3 («повільних» метаболізаторів) у дітей, хворих на епілепсії

Країни, в яких проводили дослідження	Кількість досліджень	Генотипи <i>CYP2C9</i> у дітей, хворих на епілепсії, %			
		*1	*2	*3	Комбінація мутантних генів *2 + *3
Росія	86	65,12	17,44	17,44	—
			34,88		
Індія	89	85,40	4,50	10,10	—
			14,60		
Україна*	68	76,47	19,12	2,94	1,47
			22,06		

Примітка: \*— власне дослідження, яке триває далі

Частота генотипів *CYP2C9*, що кодуєть повільні метаболізатори (носіїство алельних варіантів *CYP2C9*\*1, *CYP2C9*\*2 та *CYP2C9*\*3), у дітей з фармакорезистентними епілепсіями з України суттєво не відрізняється від отриманих результатів популяційних досліджень в Південно-Західному регіоні України: *CYP2C9*\*1 — 76,47 % і 76,1 %, *CYP2C9*\*2 + *CYP2C9*\*3 — 22,06 % і 21,2 % відповідно.

Суттєва різниця в представленості у дітей з епілепсіями генотипів *CYP2C9*\*2 та \*3, які спричиняють сповільнення метаболізму АЕП, на нашу думку, пов'язана не тільки з етнічною належністю, а й з особливостями формування досліджуваних груп.

Аналіз небажаних побічних ефектів протисудомної терапії у дітей цієї групи був певною мірою утрудненим в зв'язку з не завжди повною інформацією щодо негативного впливу АЕП в медичній документації, тривалістю захворювання та неможливістю повною мірою оцінити зв'язок тих чи інших побічних реакцій з отримуваною терапією катамнестично. Враховували лише ті випадки, коли зв'язок між виникненням небажаної реакції та прийомом протиепілептичного препарату був безсумнівним і поставала потреба його відміни та заміни. Отже, було встановлено, що побічні ефекти на різних етапах захворювання і, відповідно, проведення протиепілептичного лікування, спостерігалися у 15 (22,06 %) з 68 пацієнтів цієї групи, у яких був виявлений поліморфізм генів *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*. При цьому п'ять з цих випадків були тяжкими та призвели до госпіталізації пацієнтів. Нами встановлено, що більш тяжкі ускладнення при лікуванні антиепілептичними препаратами з боку ЦНС та алергічні реакції спостерігалися у дітей з генотипом *CYP2C9*\*3.

Серед обстежених дітей, які страждають на фармакорезистентні епілепсії, домінувала алель гену *CYP2C9*\*1 — в 76,47 %, яка присутня у більшості населення і відповідає за нормальну швидкість метаболізму. Носіями алельних генотипів *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3, які пов'язують із повільним метаболізмом ліків і виникненням небажаних побічних ефектів, були 23,53 % пацієнтів.

Проведення молекулярно-генетичної діагностики у дітей, хворих на епілепсії, з визначенням генотипів *CYP2C9*\*2 і *CYP2C9*\*3 дозволяють виявити пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення несприятливих побічних реакцій.

Наявність генетичних, індивідуальних особливостей з присутністю генотипів *CYP2C9*\*2 і *CYP2C9*\*3 у дітей з епілепсіями дозволяє більш чітко визначитися з призначенням антиепілептичних препаратів, їх дозуванням та режимом прийому — застосування менших за терапевтичні та повільне нарощування доз.

### Список літератури

1. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.
2. Герасимова К. В., Сычев Д. А. Клиническая фармакогенетика: исторический очерк // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. № 3. С. 87—94.
3. Anderson G. D. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs // Ther. Drug Monit. 2008. 30; 173—180.
4. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 303 с.
5. Luscher W., Klotz U., Zimprich E., Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy // Epilepsia. 2009 Jan; 50 (1): 1—23.
6. Кукес В. Г., Грачёв С. В., Сычёв Д. А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств // Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.
7. Glauser T. A. Biomarkers for antiepileptic drug response // Biomark Med. 2011 Oct; 5 (5): 635—41.
8. Franco V., Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015; 11 (8): 1269—79.
9. Depondt C. Epilepsy pharmacogenetics: science or fiction? // Med Sci (Paris). 2013; 29 (2): 189—93. doi: 10.1051/medsci/2013292017.
10. Glauser T. A. Biomarkers for antiepileptic drug response // Biomark Med. 2011 Oct; 5 (5): 635—41.
11. Pharmacogenetics and antiepileptic drug metabolism: implication of genetic variants in cytochromes P450 / Saldaña-Cruz A. M., Sánchez-Corona J., Márquez de Santiago D. A. [et al.] // Rev Neurol. 2013 May 1; 56 (9): 471—9.
12. Genetic polymorphism analysis of the drug-metabolizing enzyme CYP2C9 in a Chinese Tibetan population / Jin T., Geng T., He N. [et al.] // Gene. 2015; 567: 196—200.
13. Genetic polymorphisms of VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 in Bai, Tibetan Chinese / W. T. Zeng, Q. S. Zheng, M. Huang [et al.] // Pharmazie. 2012; 67: 69—73.
14. CYP2C9 polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database / D-P. Dai, R-A. Xu, L-M. Hu [et al.] // Pharmacogenomics J. 2014; 14: 85—92.
15. Allele and genotype frequencies of CYP2C9 in a Korean population / Bae J.-W., Kim H.-K., Kim J.-H. [et al.] // Br J Clin Pharmacol. 2005; 60: 418—422. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02448.x.
16. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population / Yoon Y. R., Shon J. H., Kim M. K. [et al.] // Br J Clin Pharmacol. 2001; 51: 277—280.
17. Nasu K., Kubota T., Ishizaki T. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population // Pharmacogenetics. 1997; 7: 405—409.
18. Zuo J., Xia D., Jia L., Guo T. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing phase I enzymes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui and Mongolian Chinese populations // Pharmazie. 2012; 67: 639—644.
19. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Mongolian population in China / Yang Z. F., Cui H. W., Hasi T. [et al.] // Genet Mol Res. 2010; 9: 1844—1851.
20. Genetic polymorphism of CYP2C9 in a Vietnamese Kinh population / Lee S. S., Kim K. M., Thi-Le H. [et al.] // Ther Drug Monit. 2005; 27: 208—210.
21. CYP2C9 polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia / Ngow H. A., Wan Khairina W. M., Teh L. K. [et al.] // Singapore Med J. 2009; 50: 490—493.
22. Allele and genotype frequency of CYP2C9 in Tamilnadu population / Adithan C., Gerard N., Vasu S. [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59: 707—709.
23. Alzahrani A. M., Ragia G., Hanieh H., Manolopoulos V. G. Genotyping of CYP2C9 and VKORC1 in the Arabic population of Al-Ahsa, Saudi Arabia // BioMed Res Int. 2013; Vol. 2013, Article ID 315980, 6 p. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/315980>
24. Mirghani R. A., Chowdhary G., Elghazali G. Distribution of the major cytochrome P450 (CYP) 2C9 genetic variants in a Saudi population // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011; 109: 111—114.
25. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) in the Egyptian population / Hamdy S. I.,



Hiratsuka M., Narahara K. [et al.] // Br J Clin Pharmacol. 2002; 53: 596—603.

26. Allele and genotype frequencies of the polymorphic cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19) in the Jordanian population / Yousef A. M., Bulatova N. R., Newman W. [et al.] // Mol Biol Rep. 2012; 39: 9423—9433.

27. Pharmacogenetics of coumarin dosing: prevalence of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms in the Lebanese population / Djaffar-Jureidini I., Chamseddine N., Keleshian S. [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. 2011; 15: 827—830.

28. Frequency of CYP2C9 genotypes among Omani patients receiving warfarin and its correlation with warfarin dose / Tanira M. O., Al-Mukhaini M. K., Al-Hinai A. T. [et al.] // Community Genet. 2007; 10: 32—37.

29. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population / Scordo M. G., Aklillu E., Yasar U. [et al.] // Br J Clin Pharmacol. 2001; 52: 447—450.

30. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups / Scott S. A., Khasawneh R., Peter I. [et al.] // Pharmacogenomics. 2010; 11: 781—791.

31. Influence of CYP2C9 Genotype on warfarin dose among African American and European Americans / Limdi N., Goldstein J., Blaisdell J. [et al.] // Per Med. 2007; 4: 157—169.

32. Kudzi W., Dodoo A. N., Mills J. J. Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population. BMC Med Genet. 2009; 10: 124.

33. Zand N., Tajik N., Moghaddam A. S., Milanian I. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007; 34: 102—105.

34. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin / Aynacioglu A. S., Brockmoller J., Bauer S. [et al.] // Br J Clin Pharmacol. 1999; 48: 409—415.

35. CYP2C9 genotypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients / Lima M. V., Ribeiro G. S., Mesquita E. T. [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 9—15.

36. Lower frequency of CYP2C9\*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards / Llerena A., Dorado P., O'Kirwan F. [et al.] // Pharmacogenomics J. 2004; 4: 403—406. = Lower frequency of CYP2C9\*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards.

37. Losartan hydroxylation phenotype in an Ecuadorian population: influence of CYP2C9 genetic polymorphism, habits and gender / Dorado P., Beltrán L. J., Machín E. [et al.] // Pharmacogenomics. 2012; 13: 1711—1717.

38. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population / Yasar U., Eliasson E., Dahl M. L. [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. 1999; 254: 628—631.

39. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and ABO allele frequencies in native Russians / Gra O., Mityaeva O., Berdichevets I. [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. 2010; 14: 329—342.

40. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus / Stubbins M. J., Harries L. W., Smith G. [et al.] // Pharmacogenetics. 1996; 6: 429—439.

41. Pharmacogenetically relevant polymorphisms in Portugal / Oliveira E., Marsh S., van Booven D. J. [et al.] // Pharmacogenomics. 2007; 8: 703—712.

42. Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe / Sanchez-Diz P., Estany-Gestal A., Aguirre C. [et al.] // Pharmacogenomics J. 2009; 9: 306—310.

43. Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations / Yang J. Q., Morin S., Verstuyft C. [et al.] // Fundam Clin Pharmacol. 2003; 17: 373—376.

44. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study / Bravo-Villalta H. V., Yamamoto K., Nakamura K. [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61: 179—184.

45. Interethnic differences in the relevance of CYP2C9 genotype and environmental factors for diclofenac metabolism in Hispanics from Cuba and Spain / Llerena A., Alvarez M., Dorado P. [et al.] // Pharmacogenomics J. 2014; 14: 229—234.

46. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism / Sullivan-Klose T. H., Ghanayem B. I., Bell D. A. [et al.] // Pharmacogenetics. 1996; 6: 341—349.

47. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population / Bozina N., Granic P., Lalic Z. [et al.] // Croat Med J. 2003; 44: 425—428.

48. Burian M., Grosch S., Tegeder I., Geisslinger G. Validation of a new fluorogenic real-time PCR assay for detection of CYP2C9 allelic variants and CYP2C9 allelic distribution in a German population // Br J Clin Pharmacol. 2002; 54: 518—521.

49. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population / Arvanitidis K., Ragia G., Iordanidou M. [et al.] // Fundam Clin Pharmacol. 2007; 21: 419—426.

50. Антоненко П. Б., Кресюн В. И. Поліморфізм генотипу цитохрому P450 2C9 в Одеському регіоні // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2011. № 11(4). С. 51—55.

51. Левкович Н. М., Горовенко Н. Г. Частота розповсюдження алейних варіантів \*2 та \*3 гена CYP2C9 у населення України // Одеський медичний журнал. 2013. № 2 (136). С. 23—28.

52. Гузева О. В. Оптимизация диагностики и обоснование персонализированной терапии эпилепсии у детей : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.11 «Нервные болезни». СПб., 2014. С. 34.

53. The Effect of Polymorphisms of Cytochrom P450 CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children / Seven M., Batar B., Unal S. [et al.] // Molecular Diagnosis&Therapy. 2014; Vol. 18: 229—236.

54. Frequencies of CYP2C9 polymorphisms in Nord Indian population and their association with drug levels in children on phenytoin monotherapy / Chaudhary N., Kabra M., Gulati S. [et al.] // BMC Pediatr. 2016.

Надійшла до редакції 03.04.2018 р.

**ТАНЦУРА Людмила Миколаївна**, доктор медичних наук, науковий керівник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: \_tantsura@ukr.net

**КОЛЯДА Олександр Костянтинович**, науковий співробітник лабораторії епігенетики Інституту геронтології НАМН України, м. Київ, Україна; e-mail: alex.genetic@gmail.com

**ПИЛІПЕЦЬ Олена Юріївна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: pelya\_71@ukr.net

**ТАНЦУРА Євген Олександрович**, асистент кафедри загальної практики — сімейної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна, e-mail: Korshun44@ukr.net

**ТРЕТЬЯКОВ Дмитро Володимирович**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: dmitrii\_tretiakov@ukr.net

**TANTSURA Lyudmyla**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: \_tantsura@ukr.net

**KOLIADA Oleksandr**, Researcher Laboratory of Epigenetics of the Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alex.genetic@gmail.com

**PYLIPETS Olena**, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pelya\_71@ukr.net

**TANTSURA Yevgen**, Assistant of the Department of General practice — Family Medicine of the V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Korshun44@ukr.net

**TRETIKOV Dmytro**, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dmitrii\_tretiakov@ukr.net