

© НАСЫРОВА Р. Ф., СИВАКОВА Н. А., ЛИПАТОВА Л. В., ИВАЩЕНКО Д. В., СОСИНА К. А., ДРОКОВ А. П., ШНАЙДЕР Н. А.

УДК 615.033.1

DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА

Насырова Р. Ф.¹, Сивакова Н. А.¹, Липатова Л. В.¹, Иващенко Д. В.¹, Сосина К. А.¹, Дроков А. П.¹, Шнайдер Н. А.²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация; ²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, 660022, Российская Федерация

Резюме. Проблема недостаточной эффективности противоэпилептических препаратов (ПЭП) и риск возникновения клинически значимых побочных явлений является, по-прежнему, актуальной. У больных эпилепсией выявляются значительные индивидуальные различия терапевтического эффекта ПЭП — от нормальной и повышенной чувствительности до резистентности. Существует необходимость разработки персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих индивидуальные особенности пациента. Фармакогенетический подход направлен на идентификацию ключевых генетических биомаркеров и является мощным инструментом развития персонализированной медицины. В настоящей статье обсуждаются перспективные фармакогенетические маркеры, влияющие на фармакокинетику ПЭП. Их идентификация может помочь обеспечить высокую эффективность и безопасность противоэпилептической терапии.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептические препараты, генетика, фармакогенетика, фармакокинетика, персонализированная терапия.

Для цитирования: Р. Ф. Насырова, Н. А. Сивакова, Л. В. Липатова, Д. В. Иващенко, К. А. Сосина, А. П. Дроков, Н. А. Шнайдер. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 17-25. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

BIOLOGICAL MARKERS OF THE ANTI-EPILEPTIC DRUGS EFFICACY AND SAFETY: PHARMACOGENETICS AND PHARMACOKINETICS

Nasyrova R. F.¹, Sivakova N. A.¹, Lipatova L. V.¹, Ivashchenko D. V.¹, Sosina K. A.¹, Drovkov A. P.¹, Shnayder N. A.²

¹The St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg;

²The Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

Abstract. The problem of anti-epileptic drugs (AEDs) insufficient efficiency and risk of clinically significant side effects is still topical. In patients with epilepsy revealed significant individual differences in the therapeutic effect of AEDs - from normal and high sensitivity to resistance. There is a need to develop personalized therapeutic strategies that take into account the individual characteristics of the patient. Pharmacogenetic approach is aimed to identify the key genetic biomarkers, and is a powerful tool for the development of personalized medicine. This article discusses the prospective pharmacogenetic markers that influence to the pharmacokinetics of AEDs. Their identification can help to ensure high efficiency and safety of antiepileptic therapy.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, genetics, pharmacogenetics, pharmacokinetics, personalized therapy.

For citation: R. F. Nasyrova, N. A. Sivakova, L. V. Lipatova, D. V. Ivashchenko, K. A. Sosina, A.P. Drovkov, N.A. Shnayder. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. Siberian Medical Review. 2017; (1): 17-25. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

Противоэпилептические препараты (ПЭП) в настоящее время имеют широкую область терапевтического применения. В число показаний к их назначению входят не только терапия эпилепсии и пароксизмальных расстройств, но и психические расстройства, в структуре которых значительное место занимают нарушения аффективного спектра. Однако основным показанием для назначения ПЭП является эпилепсия — хроническое заболевание, характеризующееся

постоянной предрасположенностью к генерации приступов и нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга [25]. Заболеваемость эпилепсией в мировой популяции составляет 50–70 на 100000 человек в год, распространенность варьирует от 2 до 12,6 случаев на 1000 населения [35, 41, 44], в Российской Федерации — 2,24-4,16 на

приводит к низкому клиренсу ФТН, следовательно, к более высокой концентрации сывороточного ФТН и развитию большего риска НПР [16, 27]. Несмотря на то, что были разработаны рекомендации по корректировке дозировки ФТН у лиц, имеющих функционально дефектные ОНП *CYP2C9* [16], целесообразность генотипирования *CYP2C9* в качестве руководства для дозирования ФТН ограничено, поскольку генотипическое тестирование ранее описанных ОНП не определяет все дефектные варианты *CYP2C9*. Кроме того, необходим учет дополнительных факторов, влияющих на клиренс ФТН, такие как возраст, другие сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия [26].

Фенобарбитал (ФБ) элиминируется несколькими путями [46], и, следовательно, его клиренс вряд ли будет в значительной степени зависеть от изменения активности одного фермента. Генетические влияния на метаболизм ФБ, в основном, связаны с ОНП гена *CYP2C19*. Имеются данные, что у лиц с дефектными аллелями *CYP2C19* выявлено снижение клиренса ФБ примерно на 20-50% по сравнению с лицами, являющимися быстрыми метаболиторами [28, 61]. Тем не менее, нет никаких существенных доказательств того, что подбор терапии с учетом генотипирования существенно улучшает результаты терапии ФБ по сравнению с подбором дозы этого ПЭП, основанного на клиническом наблюдении и результатах терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) концентрации ФБ в сыворотке крови [26].

Вальпровая кислота (ВК) имеет сложные окислительные и неокислительные метаболические пути и клиренс этого ПЭП находится под влиянием генетически детерминированных различий активности изоферментов цитохрома P450 [15, 56], а также фермента уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы [18, 39]. В настоящее время существуют доказательства, что метаболические изменения ВК в организме, играют определенную роль в патогенезе НПР. В частности, вальпроат – индуцированное повреждение печени было связано с *CYP2C9*-опосредованным образованием токсичного метаболита 2-пропил-4-пентеновой кислоты [50, 52]. Хотя лица с *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* аллелями являются менее эффективными в ускорении образования гепатотоксического метаболита [37], возможная роль генотипа *CYP2C9* в качестве predisposing фактора к вальпроат-индуцированной гепатотоксичности остается до конца неясной. Основываясь на понимании того, что на активность изофермента 2C9 только частично влияет генотип по ОНП гена *CYP2C9*. T. Vudi et al. (2015) [15] исследовали, может ли персонализированное дозирование ВК, основанное на комбинированной оценке ОНП *CYP2C9* и фактической экспрессии фермента 2C9 в лейкоцитах пациентов, улучшить клинические исходы у детей на стартовой терапии препаратами ВК. Установлено, что в группе детей (51 чел.), у которых проводили терапию с учетом статуса *CYP2C9* частота НПР, таких как увеличение щелочной фосфатазы и гипераммониемии, была значительно снижена по сравнению с контрольной группой (47 чел.), которым назначение препарата ВК осуществлялась без определения носительства ОНП *CYP2C9*. Кроме того, доля детей, у которых в сыворотке крови концентрация ВК была выше нормы, также была ниже

в группе с индивидуальным дозированием ПЭП с учетом фармакогенетического профиля по *CYP2C9*. Аналогичные результаты о важности генотипирования ОНП гена *CYP2C9* в прогнозировании риска развития НПР и кумуляции ВК до токсического уровня в крови получены ранее Шнайдер Н.А. и соавт. (2011-2015) у детей в различных этнических группах [9, 53] и женщин детородного возраста [10, 21, 22].

Работа L. Tan et al. (2010) оценивала связь между тремя генами цитохромов и концентрацией ВК в крови. Показано, что носители ОНП *CYP2A6*4* и полиморфизма *CYP2C9*3* имеют более высокий плазменный уровень препарата в крови по сравнению с носителями «диких» типов; ген *CYP2B6* также оказывал влияние на фармакокинетические параметры ВК. Влияние изученных генов на эффективность и безопасность ВК авторами не приводится [56]. Исследование другого коллектива авторов (тоже проведено на китайской популяции) опровергает ассоциацию *CYP2C9* с уровнем концентрации ВК [31].

Одним из путей метаболизма ПЭП (ВК, ламотриджин – ЛТД, карбамазепин - КМЗ) является глюкуронизация посредством ферментов семейства уридин-дифосфат глюкуронозилтрансферазы, что обусловило их выбор в качестве генов-кандидатов фармакогенетических исследований ПЭП. Немногочисленные фармакокинетические работы подтвердили, что гаплотип мутантных аллелей полиморфизмов *rs6759892 T>G (Ser7Ala)*, *rs2070959 A>G (Thr181Ala)* и *rs1105879 A>C (Arg184Ser)* гена *UGT1A6* (объединяется как *UGT1A6*2/2*) сопряжен со снижением концентрации ВК в крови и её эффективностью. В литературе также встречаются исследования фармакокинетических генетических факторов, которые могут быть связаны с эффективностью и безопасностью ЛТД. Генами-кандидатами являются *UGT1A4* и *UGT2B7*. Ранее упоминалось, что ЛТД метаболизируется ферментом *UGT1A4*, но фермент *UGT2B7* также вносит свой вклад в процесс глюкуронизации активного вещества. Но большинство работ смогли установить только ассоциацию ОНП генов с концентрацией ЛТД, но не с его эффективностью и безопасностью. Q. Wang et al. (2015) выявили, что ОНП *-219C>T/-163G>A* гена *UGT1A4* влияет на концентрацию ЛТД в плазме: у носителей мутантного аллеля уровень препарата выше, чем у людей с «диким» аллелем [59]. Другая работа, уже включающая пациентов европеоидной расы, доказала, что ОНП *UGT1A4*2 (P24T)* сопряжен с небольшим повышением ЛТД в плазме крови, а *UGT1A4*3 (L48V)* – со значительным его снижением [49]. Последние результаты согласуются с полученными данными M.I. Gulcebi et al. (2011) на пациентах турецкой национальности [30]. Влияние ОНП *-161C>T* гена *UGT2B7* на плазменный уровень ЛТД достаточно слабое, для его обнаружения при анализе данных требовалось учитывать сопутствующую фармакотерапию и возраст пациентов [13, 55]. Кроме того, проведенные фармакокинетические исследования группой авторов показало, что у людей с синдромом Жильбера, у которых генетически определяется дефицит уридин-дифосфат глюкуронозилтрансферазы, клиренс ЛТД был на 32% ниже, чем в группе контроля [47]. Другие исследования сообщают, что ОНП *UGT1A4* также могут влиять на

клиренс ЛТМ в различной степени [17, 30], хотя в настоящее время данные не оправдывают применение генотипирования *UGT1A4* для индивидуализации терапии ЛТД.

Другой ПЭП, ретигабин, также метаболизируется путем глюкуронизации, но было установлено, что его клиренс, не изменяется при синдроме Жильбера [36], однако ретигабин не одобрен для лечения эпилепсии по данным клинических исследований.

Недавнее исследование сообщает о влиянии ОНП гена *UGT2B7* на уровень поддерживающей дозы окскарбазепина (ОКЗ), что указывает на возможную связь между генетически контролируемой *UGT2B7*-опосредованной глюкуронизацией и распределением производной моногидроксипроизводных ОКЗ, для которых ОКЗ является пролекарством [43].

Имеются данные о том, что ОНП гена *UGT2B7* также ассоциированы с изменением концентрации ВК: К. Inoue et al (2014) установили, что носители генотипа *CC* (полиморфизм *-161C>T*) имеют сниженный плазменный уровень ВК (при условии носительства генотипа *CYP2C9*1/*1*) [40]. Другое исследование азиатской популяции установило влияние носительства ОНП *5 гена *UGT1A3* на низкий уровень ВК в крови [18]. Стоит отметить, что влияние ОНП данных генов на эффективность и безопасность ВК почти не изучено.

Другой фармакокинетический фермент — гликопротеин Р — кодируется геном *MDR1*, или *ABCB1*. Данный фермент участвует в транспорте активных веществ в ЦНС. Гликопротеин Р является представителем семейства ABC-переносчиков и участвует в трансмембранном транспорте различных веществ, включая токсины, пептиды и лекарственные препараты. В частности, именно он обеспечивает перенос лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [45]. Изменение его транспортной активности влияет на внутримозговую концентрацию препаратов — тем самым воздействует на лекарственный ответ [14].

В ЦНС гликопротеин Р экспрессируется в астроцитах, эндотелиальных клетках и нейронах [20]. Имеются доказательства того, что его избыточная экспрессия в эпилептической ткани может способствовать развитию фармакорезистентности к ПЭП [48].

Установлено, что ОНП *3435C>T* в экзоне 26 гена *MDR1/ABCB1* ассоциирован с изменением функциональной активности гликопротеина Р [39]. Носительство аллеля *C* повышает риск развития фармакорезистентности к ПЭП, антипсихотикам и антидепрессантам. Гомозиготный генотип *T/T* обуславливает более чем двухкратное снижение экспрессии гликопротеина Р и повышение эффективности терапии, в то же время при этом происходит более интенсивное проникновение психотропных средств через ГЭБ и развитие «центральных» НПР [4]. Из лекарственных средств, применяемых в эпилептологии, субстратами гликопротеина Р являются КМЗ, ФНТ, ФБ, ЛТД, леветирацетам (ЛЕВ) [3].

Гликопротеин Р существенно не связан с фармакокинетикой ВК. По данным экспериментальной работы S. Baltés et al (2007), данный препарат вовсе не является его субстратом, равно как и субстратом для белка мультитекарственной устойчивости 2 (MRP2, который кодируется геном *ABCC2*) [11].

Однако, фармакогенетические исследования с использованием данных биомаркеров проводятся, как с положительными [24, 59, 61], так и с отрицательными результатами [12, 29, 32-34]. Связанный с геном *ABCB1* ген *PXR* (данный ген контролирует экспрессию первого) также не показал значимой ассоциации с ответом на ВК [36].

За последние 20 лет, достигнут значительный прогресс в исследовании биологических маркеров, влияющих на эффективность и безопасность ПЭП. Первоначальные исследования были сосредоточены на оценке потенциальных генов-кандидатов, непосредственно участвующих в формировании клинического противозлептического ответа и НПР при приеме ПЭП. Другие исследования использовали полногеномный анализ для оценки потенциальной связи с лекарственным ответом. Значительные усилия были вложены в эти исследования, но в целом пока получены достаточно скромные положительные результаты повышения эффективности и безопасности терапии ПЭП.

Подбор ПЭП должен осуществляться на основании выявления биомаркеров безопасности с высоким уровнем доказательности. Однако пока еще не существует достоверных данных, полученных в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и мета-анализах, о генетических маркерах, подтвердивших свою предиктивную роль в развитии НПР при лечении ПЭП. Среди генов-кандидатов можно выделить ОНП, наиболее близкие к тому, чтобы стать биологическими маркерами для фармакогенетического тестирования. Наиболее изученными являются *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2A6*4*, *UGT1A3*5*, *UGT1A4*, *UGT1A6*2/2*, *UGT2B7*. Несмотря на то, что были выявлены ОНП генов изоферментов цитохрома P450, влияющие на клиренс некоторых ПЭП, индивидуализация терапии ПЭП (фармакогенетическое тестирование) должна сопровождаться проведением ТЛМ (фармакокинетическое исследование) [26]. Клинический интерес к настоящему времени представляет генотипирование ОНП гена *CYP2C9* у пациентов, подверженных риску серьезных НПР вследствие приема ФТН и ВК [2, 9], но остается неясным, будет ли этот риск сведен к минимуму при более медленном титровании дозы и регулярным мониторингом концентрации ФТН и ВК в сыворотке крови с начала терапии. Более того, любое значение генотипирования *CYP2C9* ограничено тем фактом, что ФТН в настоящее время гораздо меньше используется в терапии эпилепсии, чем в прошлом [26, 27].

Основной причиной считается недостаток проспективных исследований данных ОНП, проведенных по правилам доказательной медицины. Кроме того, учёные не могут объяснить тот факт, что результаты GWAS-анализов не соответствуют данным, полученным путём изучения генов-кандидатов: создаётся впечатление, что многие работы могут быть ложноположительными и не нести достоверной информации. В то же время, есть мнения по поводу несостоятельности подхода GWAS в плане применения выявленных маркёров на практике: зачастую функции генов, выявленных таким путём, не известны учёным и не могут быть оценены другим методом [57]. Методологически более сложные, но вместе с тем и самые качественные, рандомизированные проспективные

платцебо-контролируемые исследования могут ответить на вопрос о валидности открытых на сегодня генетических маркёров. Вместе с тем их проведение требует серьёзного финансирования, и даст результаты только спустя несколько лет.

На сегодняшний день результаты фармакогенетических исследований не являются достаточно информативными, чтобы изменить рутинную клиническую практику применения ПЭП в целом. Оценка клинического статуса и идентификация индивидуальных параметров пациента, в совокупности с фармакогенетическими данными, может стать мощным инструментом развития персонализированных подходов в терапии БЭ. Фармакогенетическое тестирование при назначении АЭП-позволит избежать развития нежелательных явлений при лечении АЭП и формирования псевдорезистентности. Множество исследователей сходятся во мнении, что подбор препарата с минимизацией рисков для пациента станет одной из гарантий приверженности БЭ терапии, а учёт эффективности терапии позволит значительно сократить срок достижения ремиссии. Дальнейшие исследования в области фармакогенетики необходимы для поиска надежных и воспроизводимых маркеров эффективности и безопасности терапии АЭП, способствующих оптимизации терапевтического процесса.

Литература

1. Гехт АБ. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005; 8: 63-68.
2. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты. Медицинская генетика. 2015; 10: 36-42.
3. Докукина ТВ, Махров МВ, Гайдукевич ИВ, Гилеп АА, Голубева ТС, Хлебоказов ФП, Мисюк НН, Королевич ПП. Возможности оптимизации терапии противосеиптическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7(4): 22-28.
4. Кукес ВГ, Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатъев ИВ. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. Биомедицина. 2007; 6: 29-47.
5. Рудакова ИГ. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013; 1: 3-7.
6. Сычев ДА, Игнатъев ИВ, Гасанов НА, Кукес ВГ. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? Тихоокеанский медицинский журнал. 2006; 4: 21-26.
7. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Пилюгина МС. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. Бюллетень сибирской медицины. 2008; 4: 111-118.
8. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ, Шаповалова ЕА, Бочанова ЕН. Токсичность препаратов вальпроевой кислоты. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2011; 3(4): 15-27.
9. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ, Шаповалова ЕА, Литвяков НВ, Денисов ЕВ. Случай аггравации эпилептических припадков на фоне применения вальпроевой кислоты у семилетнего ребенка — гомозиготного носителя минорного аллеля CYP2C9*2 гена, кодирующего изофермент цитохрома P450 2C9. Лекарственные средства. 2011; 1(1): 56-59.
10. Шнайдер НА, Сычев ДА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ, Бочанова ЕН, Шаповалова ЕА. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Выпуск 2 Эпилепсия. 2011; 111(5): 31-37.
11. Baltés S, Fedrowitz M, Tortós CL, Potschka H, Löscher W. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. J Pharmacol Exp Ther. 2007; 320(1):331-343.
12. Basic S, Hajnsek S, Poljakovic Z, Basic M. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. Epilepsia. 2006; 47(2): 449-450.
13. Blanca Sánchez M, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizán EM, Nicolas JM, Adín J, Shushtarian M, Armijo JA. UGT2B7 -161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. Ther Drug Monit. 2010; 32(2): 177-184.
14. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics. The Canadian Journal of Psychiatry. 2014; 59(2): 76-88.
15. Budi T, Toth K, Nagy A, Szever Z, Kiss A, Temesvári M, Háfra E, Garami M, Tapodi A, Monostory K. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. Epilepsia. 2015; 56(6): 849-855.
16. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. Clin Pharmacol Ther. 2014; 96(5): 542-548.
17. Chang Y, Yang LY, Zhang MC, Liu SY. Correlation of the UGT1A4 gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70(8): 941-946.
18. Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, Zhang SN, Zhou JH, Hao HP. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(10): 1395-1401.
19. Coutts RT, Urichuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. Cell Mol Neurobiol. 1999; 19: 325-355.
20. Dallas S, Miller DS, Bendayan R. Multidrug resistance-associated proteins: expression and function in the central nervous system. Pharmacol Rev. 2006; 58(2): 140-161.
21. Dmitrenko D, Shnyder N. Frequency of CYP2C9 gene polymorphisms of the isoenzyme 2C9 of cytochrome P450 of the liver in women of childbearing age with epilepsy. Fundamental science and technology-promising developments. North Charleston, SC, USA, CreateSpace. 2013: 48-50.

22. Dmitrenko DV, Shnayder NA, Kiselev IA, Shulmin AV, Zhironova NV, Shapovalova EA, Kantimirova EA, Bochanova EN, Veselova OF, Panina YuS, Muravieva AV. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4(9): 506-515.
23. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 1996; 23:983-985.
24. Escalante-Santiago D, Feria-Romero IA, Ribas-Aparicio RM, Rayo-Mares D, Fagiolino P, Vázquez M, Escamilla-Núñez C, Grijalva-Otero I, López-García MA, Orozco-Suárez S. MDR-1 and MRP2 gene polymorphisms in Mexican epileptic pediatric patients with complex partial seizures. *Front Neurol*. 2014; 5:184.
25. Fisher RS, van Emde Boas W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel JJr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4): 470-472
26. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 1-11
27. Franco V, Perucca E. The pharmacogenomics of epilepsy. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015; 15(10): 1161-1170.
28. Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, Nakagawa K. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit*. 2007; 29(1): 118-121.
29. Grover S, Bala K, Sharma S, Gourie-Devi M, Baghel R, Kaur H, Gupta M, Talwar P, Kukreti R. Absence of a general association between ABCB1 genetic variants and response to antiepileptic drugs in epilepsy patients. *Biochimie*. 2010; 92(9): 1207-1212.
30. Gulcebi MI, Ozkaynakci A, Goren MZ, Aker RG, Ozkara C, Onat FY. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011; 95(1-2): 1-8.
31. Guo Y, Hu C, He X, Qiu F, Zhao L. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012; 27(5): 536-542.
32. Haerian BS, Lim KS, Mohamed EH, Tan HJ, Tan CT, Raymond AA, Wong CP, Wong SW, Mohamed Z. Lack of association of ABCB1 haplotypes on five loci with response to treatment in epilepsy. *Seizure*. 2011; 20(7): 546-553.
33. Haerian BS, Lim KS, Mohamed EH, Tan HJ, Tan CT, Raymond AA, Wong CP, Wong SW, Mohamed Z. Lack of association of ABCB1 and PXR polymorphisms with response to treatment in epilepsy. *Seizure*. 2011; 20(5): 387-394.
34. Haerian BS, Lim KS, Tan HJ, Mohamed EH, Tan CT, Raymond AA, Wong CP, Wong SW, Omar H, Roslan H, Mohamed Z. Association between ABCB1 polymorphism and response to sodium valproate treatment in Malaysian epilepsy patients. *Epileptic Disord*. 2011; 13(1): 65-75.
35. Hauser WA. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. *Seizures and Epilepsy in the Elderly* / ed. by A. J. Rowan, R. E. Ramsay. Boston: Butterworth-Heinemann. 1997: 7-18.
36. Hermann R, Borlak J, Munzel U, Niebch G, Fuhr U, Maus J, Erb K. The role of Gilbert's syndrome and frequent NAT2 slow acetylation polymorphisms in the pharmacokinetics of retigabine. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6(3): 211-219.
37. Ho PC, Abbott FS, Zanger UM, Chang TK. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes. *Pharmacogenomics J*. 2003; 3(6): 335-342.
38. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(7): 3473-3478.
39. Hung CC, Ho JL, Chang WL, Tai JJ, Hsieh TJ, Hsieh YW, Liou HH. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization. *Pharmacogenomics* 2011; 12(8): 1107-1117.
40. Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, Imai K, Koyama S, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients. *Ther Drug Monit*. 2014; 36(3): 406-409.
41. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46(9): 10-14.
42. Kiang TK, Ho PC, Anari MR, Tong V, Abbott FS, Chang TK. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype. *Toxicol Sci*. 2006; 94: 261-271.
43. Ma CL, Wu XY, Jiao Z, Hong Z, Wu ZY, Zhong MK. SCN1A, ABCC2 and UGT2B7 gene polymorphisms in association with individualized oxcarbazepine therapy. *Pharmacogenomics* 2015; 16(4): 347-360.
44. Neligan A, Sander JW. Epidemiology of seizures and epilepsy. *Epilepsy*. 2013; 2: 28-32.
45. Nnadi CU, Malhotra AK. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr. Psychiatry Rep*. 2007; 9(4): 313-318.
46. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239-1276.
47. Posner J, Cohen AF, Land G, Winton C, Peck AW. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(1): 117-120.
48. Potschka H, Brodie MJ. Pharmacoresistance. *Handb Clin Neurol*. 2012; 108: 741-757.
49. Reimers A, Sjursten W, Helde G, Brodtkorb E. Frequencies of UGT1A4*2 (P24T) and *3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016; 41(2): 149-155.

50. Rettie AE, Rettenmeier AW, Howald WN, Baillie TA. Cytochrome P-450 – catalyzed formation of delta 4-VPA, a toxic metabolite of valproic acid. *Science* 1987; 235(4791): 890-893.

51. Sachdev PS. Lithium potentiation of neuroleptic-related extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1986; 143: 942.

52. Sadeque AJ., Fisher MB, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, Rettie AE. Human CYP2C9 and CYP2A6 mediate formation of the hepatotoxin 4-ene-valproic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283: 698-703.

53. Shnayder N, Dmitrenko D, Sharavii L, Shapovalova E, Duyzhakova A. The frequency of polymorphic alleles of CYP2C9 gene in Russian and Tuvan children with epilepsy. *Eur J Pediatric Neurology*. 2014; 18: 822.

54. Singkham N, Towanabut S, Lertkachatarn S, Punyawudho B. Influence of the UGT2B7 -161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(6): 1285-1291.

55. Takata A, Kawasaki H, Iwayama Y, Yamada K, Gotoh L, Mitsuyasu H. Nominal association between a polymorphism in DGKH and bipolar disorder detected in a metaanalysis of East Asian case – control samples. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 280-285.

56. Tan L, Yu JT, Sun YP. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(4):320-323

57. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(4): 809-817.

58. Ufer M, von Stülpnagel C, Muhle H, Haenisch S, Remmler C, Majed A, Plischke H, Stephani U, Kluger G, Cascorbi I. Impact of ABCC2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(10): 624-630.

59. Wang Q, Liang M, Dong Y, Yun W, Qiu F, Zhao L, Guo Y. Effects of UGT1A4 genetic polymorphisms on serum lamotrigine concentrations in Chinese children with epilepsy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015 Jan 2. pii: S1347-4367(14)00028-7.

60. Yi JH, Cho YJ, Kim WJ, Lee MG, Lee JH. Genetic Variations of ABCC2 gene associated with adverse drug reactions to valproic acid in Korean epileptic patients. *Genomics Inform*. 2013; 11(4): 254-262.

61. Yukawa E, Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-linear Mixed Effects Model approach. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31(3): 275-282.

References

1. Gekht AB. Epidemiology and pharmacoeconomic aspects of epilepsy. *J Neurol Psychiatry*. 2005; 8: 63-68. (In Russ.)

2. Dmitrenko DV, Shnayder NA. The study of polymorphism of CYP2C9 gene in women who take valproates. *Medical Genetics*. 2015; 10: 36-42.

3. Dokukina TV, Makhrov MV, Gaidukevich IV, Gilep AA, Golubeva TS, Khlebokazov FP, Misyuk NN, Korolevich PP.

Possibilities to optimize therapy by antiepileptic drugs using pharmacogenomic biomarkers. *Epilepsy and Paroxysmal Disorders*. 2015; 7(4): 22-28. (In Russ.)

4. Kukes VG, Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV. Pharmacogenetics of biotransformation system and transporters of drugs: from theory to practice. *Biomedicine*. 2007; 6: 29-47. (In Russ.)

5. Rudakova IG. Pharmacoresistant epilepsy is treatable. *Almanac of Epileptology*. 2013; 1: 3-7. (In Russ.)

6. Sychev DA, Ignat'ev IV, Gasanov NA, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics of biotransformation systems and transporters of drugs: a tribute to fashion or applied direction? *Pacific Medical J*. 2006; 4: 21-26. (In Russ.)

7. Shnayder NA, Dmitrenko DV, Pilugina MS. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008; 4: 111-118. (In Russ.)

8. Shnayder NA, Pilugina MS, Dmitrenko DV, Shapovalova EA, Bochanova EN. The toxicity of valproic acid drugs. *Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics*. 2011; 3(4): 15-27. (In Russ.)

9. Shnayder NA, Pilugina MS, Dmitrenko DV, Shapovalova EA, Litvyakov NV, Denisov EV. The Case of epileptic seizures aggravate on the background of the use of valproic acid in seven-year-old homozygous holder of minor allele of CYP2C9*2 gene encoding isoenzyme cytochrome P450 2C9. *Drugs*. 2011; 1(1): 56-59. (In Russ.)

10. Shnayder NA, Sychev DA, Pilugina MS, Dmitrenko DV, Bochanova EN, Shapovalova EA. The value of the pharmacogenetics of valproic acid in the individual approach to the treatment of epilepsy in women of childbearing age. *J Neurol Psychiatry. Suppl 2 Epilepsy*. 2011; 111(5): 31-37. (In Russ.)

11. Baltés S, Fedrowitz M, Tortós CL, Potschka H, Löscher W. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 320(1):331-343.

12. Basic S, Hajnsek S, Poljakovic Z, Basic M. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*. 2006; 47(2): 449-450.

13. Blanca Sánchez M, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizán EM, Nicolas JM, Adín J, Shushtarian M, Armijo JA. UGT2B7 -161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monit*. 2010; 32(2): 177-184.

14. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014; 59(2): 76-88.

15. Budi T, Toth K, Nagy A, Szever Z, Kiss A, Temesvári M, Háfra E, Garami M, Tapodi A, Monostory K. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. *Epilepsia*. 2015; 56(6): 849-855.

16. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014; 96(5): 542-548.

17. Chang Y, Yang LY, Zhang MC, Liu SY. Correlation of the UGT1A4 gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(8): 941-946.
18. Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, Zhang SN, Zhou JH, Hao HP. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(10): 1395-1401.
19. Coutts RT, Urichuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol.* 1999; 19: 325-355.
20. Dallas S, Miller DS, Bendayan R. Multidrug resistance-associated proteins: expression and function in the central nervous system. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(2): 140-161.
21. Dmitrenko D, Shnayder N. Frequency of CYP2C9 gene polymorphisms of the isoenzyme 2C9 of cytochrome P450 of the liver in women of childbearing age with epilepsy. *Fundamental science and technology-promising developments.* Nort Charleston, SC, USA, CreateSpace. 2013: 48-50.
22. Dmitrenko DV, Shnayder NA, Kiselev IA, Shulmin AV, Zhironova NV, Shapovalova EA, Kantimirova EA, Bochanova EN, Veselova OF, Panina YuS, Muravieva AV. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014; 4(9): 506-515.
23. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clinical and experimental pharmacology and physiology.* 1996; 23:983–985.
24. Escalante-Santiago D, Feria-Romero IA, Ribas-Aparicio RM, Rayo-Mares D, Fagiolino P, Vázquez M, Escamilla-Núñez C, Grijalva-Otero I, López-García MA, Orozco-Suárez S. MDR-1 and MRP2 gene polymorphisms in Mexican epileptic pediatric patients with complex partial seizures. *Front Neurol.* 2014; 5:184.
25. Fisher RS, van Emde Boas W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel JJr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46(4): 470-472
26. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 1-11
27. Franco V, Perucca E. The pharmacogenomics of epilepsy. *Expert review of neurotherapeutics.* 2015; 15(10): 1161-1170.
28. Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, Nakagawa K. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit.* 2007; 29(1): 118-121.
29. Grover S, Bala K, Sharma S, Gourie-Devi M, Baghel R, Kaur H, Gupta M, Talwar P, Kukreti R. Absence of a general association between ABCB1 genetic variants and response to antiepileptic drugs in epilepsy patients. *Biochimie.* 2010; 92(9): 1207-1212.
30. Gulcebi MI, Ozkaynakci A, Goren MZ, Aker RG, Ozkara C, Onat FY. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 95(1-2): 1-8.
31. Guo Y, Hu C, He X, Qiu F, Zhao L. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27(5): 536-542.
32. Haerian BS, Lim KS, Mohamed EH, Tan HJ, Tan CT, Raymond AA, Wong CP, Wong SW, Mohamed Z. Lack of association of ABCB1 haplotypes on five loci with response to treatment in epilepsy. *Seizure.* 2011; 20(7): 546-553.
33. Haerian BS, Lim KS, Mohamed EH, Tan HJ, Tan CT, Raymond AA, Wong CP, Wong SW, Mohamed Z. Lack of association of ABCB1 and PXR polymorphisms with response to treatment in epilepsy. *Seizure.* 2011; 20(5): 387-394.
34. Haerian BS, Lim KS, Tan HJ, Mohamed EH, Tan CT, Raymond AA, Wong CP, Wong SW, Omar H, Roslan H, Mohamed Z. Association between ABCB1 polymorphism and response to sodium valproate treatment in Malaysian epilepsy patients. *Epileptic Disord.* 2011; 13(1): 65-75.
35. Hauser WA. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. *Seizures and Epilepsy in the Elderly / ed. by A. J. Rowan, R. E. Ramsay . Boston: Butterworth-Heinemann.* 1997: 7-18.
36. Hermann R, Borlak J, Munzel U, Niebch G, Fuhr U, Maus J, Erb K. The role of Gilbert's syndrome and frequent NAT2 slow acetylation polymorphisms in the pharmacokinetics of retigabine. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(3): 211-219.
37. Ho PC, Abbott FS, Zanger UM, Chang TK. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes. *Pharmacogenomics J.* 2003; 3(6): 335-342.
38. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(7): 3473-3478.
39. Hung CC, Ho JL, Chang WL, Tai JJ, Hsieh TJ, Hsieh YW, Liou HH. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization. *Pharmacogenomics* 2011; 12(8): 1107-1117.
40. Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, Imai K, Koyama S, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients. *Ther Drug Monit.* 2014; 36(3): 406-409.
41. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies *Epilepsia* 2005; 46(9): 10-14
42. Kiang TK, Ho PC, Anari MR, Tong V, Abbott FS, Chang TK. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype. *Toxicol Sci.* 2006; 94: 261-271.
43. Ma CL, Wu XY, Jiao Z, Hong Z, Wu ZY, Zhong MK. SCN1A, ABCC2 and UGT2B7 gene polymorphisms in association with individualized oxcarbazepine therapy. *Pharmacogenomics* 2015; 16(4): 347-360.
44. Neligan A, Sander JW. Epidemiology of seizures and epilepsy. *Epilepsy.* 2013; 2: 28-32.
45. Nnadi CU, Malhotra AK. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr. Psychiatry Rep.* 2007; 9(4): 313-318.

46. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239-1276.

47. Posner J, Cohen AF, Land G, Winton C, Peck AW. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(1): 117-120.

48. Potschka H, Brodie MJ. Pharmacoresistance. *Handb Clin Neurol*. 2012; 108: 741-757.

49. Reimers A, Sjursen W, Helde G, Brodtkorb E. Frequencies of UGT1A4*2 (P24T) and *3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016; 41(2): 149-155.

50. Rettie AE, Rettenmeier AW, Howald WN, Baillie TA. Cytochrome P-450 – catalyzed formation of delta 4-VPA, a toxic metabolite of valproic acid. *Science* 1987; 235(4791): 890-893.

51. Sachdev PS. Lithium potentiation of neuroleptic-related extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1986; 143: 942.

52. Sadeque AJ, Fisher MB, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, Rettie AE. Human CYP2C9 and CYP2A6 mediate formation of the hepatotoxin 4-ene-valproic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283: 698-703.

53. Shnayder N, Dmitrenko D, Sharavii L, Shapovalova E, Duyzhakova A. The frequency of polymorphic alleles of CYP2C9 gene in Russian and Tuvan children with epilepsy. *Eur J Pediatric Neurology*. 2014; 18: 822.

54. Singkham N, Towanabut S, Lertkachatarn S, Punyawudho B. Influence of the UGT2B7 -161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(6): 1285-1291.

55. Takata A, Kawasaki H, Iwayama Y, Yamada K, Gotoh L, Mitsuyasu H. Nominal association between a polymorphism in DGKH and bipolar disorder detected in a metaanalysis of East Asian case – control samples. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 280-285.

56. Tan L, Yu JT, Sun YP. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(4): 320-323

57. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(4): 809-817.

58. Ufer M, von Stulpnagel C, Muhle H, Haenisch S, Remmler C, Majed A, Plischke H, Stephani U, Kluger G, Cascorbi I. Impact of ABCC2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(10): 624-630.

59. Wang Q, Liang M, Dong Y, Yun W, Qiu F, Zhao L, Guo Y. Effects of UGT1A4 genetic polymorphisms on serum lamotrigine concentrations in Chinese children with epilepsy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015 Jan 2. pii: S1347-4367(14)00028-7.

60. Yi JH, Cho YJ, Kim WJ, Lee MG, Lee JH. Genetic Variations of ABCC2 gene associated with adverse drug reactions to valproic acid in Korean epileptic patients. *Genomics Inform*. 2013; 11(4): 254-262.

61. Yukawa E, Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-linear Mixed Effects Model approach. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31(3): 275-282.

Сведения об авторах

Насырова Регина Фаритовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700237; e-mail: reginaf@bekhterev.ru.

Сивакова Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700237; e-mail: sivakova-natali@rambler.ru.

Липатова Людмила Валентиновна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812) 4127280; e-mail: epilepsy-net@ya.ru.

Ивашенко Дмитрий Владимирович – ординатор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700237; e-mail: dvi1991@yandex.ru.

Сосина Кристина Анатольевна – аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700237; e-mail: kristinasosina89@gmail.com.

Дроков Алексей Павлович – аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700237; email: drdrokov@mail.ru.

Шнайдер Наталья Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8(391) 2212449; e-mail: nataliashnayder@gmail.com.

Authors

Nasyrova Regina Faritovna – MD, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: 3, Bekhterev str., Saint-Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: 8(812)6700237; e-mail: nreginaf77@gmail.com.

Sivakova Natalia Alexandrovna – MD, Cand.Med.Sci., Researcher, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: 3, Bekhterev str., Saint-Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: 8(812)6700237; e-mail: sivakova-natali@rambler.ru.

Lipatova Lyudmila Valentinovna – MD, Dr. Med. Sci., Principal Researcher, Head of the Epilepsy Department, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: 3, Bekhterev str., Saint-Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: 8(812) 4127280; e-mail: epilepsy-net@ya.ru.

Ivashchenko Dmitriy Vladimirovich – MD, Postgraduate Student, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: 3, Bekhterev str., Saint-Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: 8(812)6700237; e-mail: dvi1991@yandex.ru.

Sosina Kristina Anatol'evna – MD, Postgraduate Student, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: 3, Bekhterev str., Saint-Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: 8(812)6700237; e-mail: kristinasosina89@gmail.com.

Drokov Alexey Pavlovich – MD, Postgraduate Student, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: 3, Bekhterev str., Saint-Petersburg, Russian Federation 192019; Phone: 8(812)6700237; e-mail: drdrokov@mail.ru.

Shnayder Natalia Alekseevna – MD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of Postgraduate Education Institute, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky.

Address: 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Phone: 8(391)2212449; e-mail: nataliashnayder@gmail.com.

Поступила 07.12.2016

Принята к печати 01.02.2017