

УДК 615.065:615.21:615.015.4
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-132-154>



Обзор | Review

Роль фармакогенетического тестирования в оценке риска и безопасности применения вальпроатов: этнический аспект (обзор)

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉}, В.В. Гречкина¹, В.В. Архипов³, Р.Ф. Насырова¹

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

² Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Фармакогенетическое тестирование (ФГТ) играет важную роль в прогнозировании риска развития нежелательных реакций при применении препаратов вальпроевой кислоты (ВК), которые являются одними из наиболее часто назначаемых в неврологии и психиатрии. Однако чувствительность и специфичность скрининговых панелей ФГТ может быть недостаточной в связи с межиндивидуальными различиями метаболизма вальпроатов у пациентов различных этнических/расовых групп.

ЦЕЛЬ. Выявить направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами в различных этнических и расовых группах популяции Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ результатов популяционных исследований частот нефункциональных и низкофункциональных аллелей генов, кодирующих ключевые изоферменты Р-окисления ВК в печени, опубликованных в период 2012–2022 гг. и размещенных в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Google Scholar. Критерии отбора публикаций: наличие полнотекстовой версии на русском или английском языках, тип публикации – оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор, клинический случай. Показано, что персонализированная оценка риска и безопасности ВК может зависеть от частоты аллелей риска замедления Р-окисления ВК в печени в различных расовых и этнических группах в мире в целом и в России в частности. Определены новые направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами с учетом скорости Р-окисления ВК в печени у представителей различных этнических и расовых групп. Однако результаты проведенного обзора популяционных ассоциативных генетических исследований в мире демонстрируют, что прямая трансляция результатов зарубежных исследований в реальную клиническую практику в Российской Федерации путем разработки панелей ФГТ пока недостаточно ясна ввиду этнической и расовой неоднородности популяции и большой территориальной протяженности страны.

ВЫВОДЫ. Для повышения чувствительности и специфичности российских панелей ФГТ требуется проведение «мостовых» исследований, чтобы реплицировать полученные на других этнических группах ассоциации наиболее распространенных аллелей риска нарушения Р-окисления ВК для конкретной популяции регионов России.

© Н.А. Шнайдер, В.В. Гречкина, В.В. Архипов, Р.Ф. Насырова, 2024

Ключевые слова: вальпроевая кислота; вальпроат-индуцированные нежелательные реакции; этнос; генетические полиморфизмы; аллельные варианты; цитохром P450; фармакогенетическое тестирование; фармакогенетическая панель; персонализированная медицина

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Роль фармакогенетического тестирования в оценке риска и безопасности применения вальпроатов: этнический аспект (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):132–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-132-154>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Архипов – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of Pharmacogenetic Testing in the Risk and Safety Assessment of Valproates: The Ethnic Aspect (Review)

Natalia A. Shnayder^{1,2,✉}, Violetta V. Grechkina¹, Vladimir V. Arkhipov³, Regina F. Nasyrova¹

¹ Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Shared Use Center, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhterev St., St Petersburg 192019, Russian Federation

² Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies”, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznayak St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, 85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Pharmacogenetic (PGx) testing plays a significant role in predicting the risk of adverse drug reactions (ADRs) associated with valproic acid (VPA) products, which are among the most prescribed medicinal products in neurology and psychiatry. However, the sensitivity and specificity of PGx screening panels may be insufficient as individual valproate metabolism varies across ethnically/racially diverse patient populations.

AIM. The study aimed to identify implementation areas for a personalised approach to the development of PGx panels for assessing the safety and risk of valproate therapy in various ethnic and racial groups residing in the Russian Federation.

DISCUSSION. The authors reviewed the results of population studies concerning the frequency of non-functional and low-function alleles of genes encoding isoenzymes that play key roles in VPA P-oxidation in the liver. This review focused on studies published in eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, and Google Scholar in 2012–2022. The inclusion criteria were full-text original articles, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews, and clinical cases in Russian or English. The analysis revealed that the need for personalised assessment of the risk and safety of VPA may depend on the frequency of risk alleles for slowing down VPA P-oxidation in the liver across racial and ethnic groups worldwide, and particularly in Russia. The authors identified new areas to implement the personalised approach to the development of PGx panels for assessing the safety and risk of valproate therapy with consideration of the rates of hepatic VPA P-oxidation in patients of different ethnic and racial backgrounds. However, the review of population-based associative genetic research from around the world demonstrated the current lack of clarity in the prospects of translating international findings directly into Russian clinical practice through the development of PGx panels due to Russia's ethnic/racial diversity and vast territory.

CONCLUSIONS. To increase the sensitivity and specificity of Russian PGx panels, bridging studies are required to extrapolate the associations established between the most common risk alleles and VPA P-oxidation disorders in other ethnic groups to a specific population of a specific Russian region.

Keywords: valproic acid; valproate-induced adverse reactions; ethnicity; genetic polymorphisms; allelic variants; cytochrome P450; pharmacogenetic testing; pharmacogenetic panel; personalised medicine

For citation: Shnayder N.A., Grechkina V.V., Arkhipov V.V., Nasyrova R.F. Role of pharmacogenetic testing in the risk and safety assessment of valproates: the ethnic aspect (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):132–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-132-154>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Персонализированная оценка риска и безопасности вальпроевой кислоты (ВК) и ее соединений (вальпроатов), которые относятся к наиболее часто применяемым лекарственным средствам (ЛС) в неврологии и психиатрии, базируется на оценке результатов прореактивного, или предиктивного (до назначения ВК), или реактивного (после развития ВК-индуцированных нежелательных реакций (НР)) фармакогенетического тестирования (ФГТ) [1]. ФГТ — это исследование, направленное на выявление носительства полиморфных вариантов генов, включая однонуклеотидные варианты (ОНВ; single-nucleotide variant, SNV) и варианты числа копий (copy number variant, CNV), которые определяют межиндивидуальные различия терапевтического ответа на ЛС. В основе ФГТ лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). В качестве источника генетического материала (ДНК) для ПЦР чаще всего используются кровь или Buccal-эпителий. Результаты ФГТ представляют собой идентифицированные генотипы пациента по тому или иному аллельному варианту генов-кандидатов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма ЛС, белки-транспортеры ЛС и/или мишени действия ЛС (ферменты, рецепторы). Наличие у пациента определенных полиморфных вариантов генов, которые влияют на фармакокинетику и/или фармакодинамику ЛС, объясняет межиндивидуальные различия эффективности и безопасности применяемых ЛС [2–4].

По результатам ФГТ, целью которого является идентификация аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС в печени, предложено выделять пять фенотипов [5] в зависимости от скорости I фазы биотрансформации ЛС (P-окисления с участием изоферментов цитохрома P450) [6]: распространенные

или экстенсивные метаболитаторы (ЭМ); промежуточные метаболитаторы (ПМ); медленные метаболитаторы (ММ); быстрые метаболитаторы (БМ); ультрабыстрые метаболитаторы (УБМ) [7] (рис. 1). Однако типы метаболитаторов различаются в зависимости от консорциума, не все разделяют типы ЭМ и БМ. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)¹, являющийся совместным проектом PharmGKB² и Исследовательской сети фармакогеномики (Pharmacogenomics Global Research Network, PGRN)³, выделяет также 5 градаций (как указано нами выше), тогда как Голландская рабочая группа по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) — только 4 типа метаболитаторов: нормальный метаболитатор (НМ; normal metaboliser, NM), промежуточный метаболитатор (ПМ; intermediate metaboliser, IM), медленный метаболитатор (ММ; poor metaboliser, PM), ультрабыстрый метаболитатор (УБМ; ultra-rapid metaboliser, UM) [8].

Целью CPIC является «...определение функции аллеля, которая приводит к назначению фенотипа, который может повлиять на эффективность клинического назначения ЛС». Функция аллеля (по определению CPIC) может отличаться от биохимической функции, описанной в литературе [9]. Например, аллель может демонстрировать снижение функции в экспериментальных условиях (известный также как низкофункциональный аллель), но это снижение настолько мало в клинических условиях, что никаких изменений в назначении ЛС пациенту не требуется. В результате этот аллель может быть классифицирован CPIC как аллель нормальной функции (известный также как полнофункциональный аллель). В то же время следует отметить, что не у всех изоферментов цитохрома P450 встречаются все 4 (5) типа метаболизма.

¹ <https://cpicpgx.org>

² <https://www.pharmgkb.org>

³ <http://www.pgrn.org>

Метаболизм ВК осуществляется в печени по трем основным путям: 1) Р-окисление посредством изоферментов цитохрома Р450 (СYPs); 2) глюкуронидация с участием изоферментов уридилглюкуронилтрансферазы; 3) ацетилирование в цикле трикарбоновых кислот (митохондриальное окисление) [10]. СYPs (в частности, СYP2А6, СYP2С9, СYP2В6, СYP3А4, СYP2D6) играют решающую роль в I фазе метаболизма (Р-окислении) ВК в гепатоцитах [11], поэтому генетически детерминированное изменение их функциональной активности ассоциировано с межиндивидуальной вариабельностью эффективности и безопасности применения вальпроатов в реальной клинической практике. Это объясняет важность ФГТ в прогнозировании и профилактике ВК-индуцированных НР, особенно при длительной терапии.

Панель ФГТ – это базовый генетический тест с использованием таргетного высокопроизводительного секвенирования ДНК, позволяющий исследовать часть генома пациента на наличие или отсутствие каузальных мутаций и/или ОНВ (аллелей риска), ассоциированных с индивидуальным профилем эффективности и безопасности фармакотерапии. Панель ФГТ предназначена для диагностики межиндивидуальных особенностей терапевтического ответа, ассоциированных с носительством аллелей риска в генах, ответственных за фармакокинетику и/или фармакодинамику ЛС [1].

Панели ФГТ, применяемые для оценки риска и безопасности ЛС в целом и ВК в частности, могут быть различных типов. Скрининговые панели используются для идентификации генетической предрасположенности к развитию

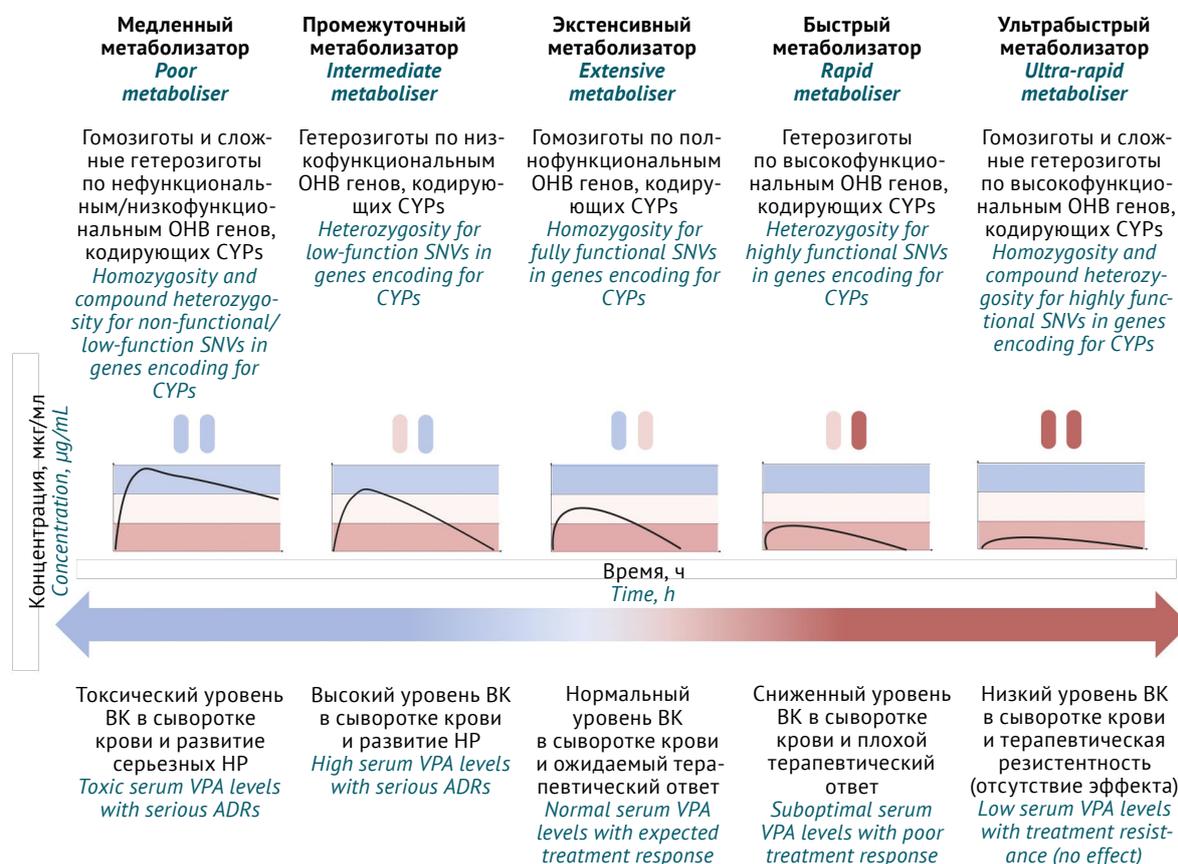


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Возможные фенотипы пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты по результатам фармакогенетического тестирования. ОНВ – однонуклеотидный вариант, СYPs – изоферменты цитохрома Р450 печени; ВК – вальпроевая кислота; НР – нежелательная реакция

Fig. 1. Possible phenotypes of patients receiving valproic acid products according to the pharmacogenetic testing results. SNVs, single-nucleotide variants; СYPs, hepatic cytochrome P450 isoenzymes; VPA, valproic acid; ADRs, adverse drug reactions

лекарственно-индуцированных НР или терапевтической резистентности с использованием нескольких (обычно не более 10) наиболее распространенных и хорошо изученных ОНВ/полиморфизмов без учета или с учетом этнических/расовых аллельных частот в конкретной популяции. Расширенные панели ФГТ предназначены для идентификации носительства как распространенных, так и редких аллелей риска, ассоциированных с клинически значимыми изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС с или без учета этнических/расовых аллельных частот в конкретной популяции [12, 13]. Таргетные панели ФГТ включают меньше генов, но представляют большую глубину (покрытие), под которой в секвенировании ДНК понимается количество уникальных считываний, которые включают данный нуклеотид в реконструированной последовательности (глубокое секвенирование относится к общей концепции стремления к большому количеству уникальных считываний каждой области последовательности ДНК). Кроме того, как вариант скрининговых панелей ФГТ могут быть использованы Hotspot панели, позволяющие идентифицировать так называемые «горячие точки» (мутации и генетические полиморфные варианты), которые наиболее часто встречаются в той или иной популяции. Конкурентные преимущества панелей ФГТ, особенно при наличии предварительной информации о низкой безопасности ВК или другого ЛС, могут варьировать за счет их стоимости, глубины (покрытия), скорости проведения исследования, времени анализа полученных результатов и их клинической интерпретации [1, 14].

Большинство аллельных вариантов генов-кандидатов не вносят значительного вклада в формирование метаболических фенотипов ПМ и ММ у пациентов, получающих ВК. Несмотря на это, риск развития ВК-индуцированных НР (например, гепатотоксичности, нейротоксичности, тератогенности, метаболического синдрома) [15] может быть переменным (низким, средним или высоким) у представителей различных популяций в зависимости от генетически детерминированных изменений ферментативной активности и/или экспрессии ключевых изоферментов цитохрома Р450 печени (СYPs), участвующих в Р-окислении ВК [16]. Несомненно, это следует учитывать при разработке панелей

ФГТ для различных этнических и расовых групп пациентов, проживающих на территории Российской Федерации, и их применения в реальной клинической практике невролога и психиатра [3, 17, 18].

В целом, разработка панелей ФГТ в неврологии и психиатрии актуальна прежде всего для наиболее часто назначаемых психоактивных ЛС с доказанной эффективностью, но с неблагоприятным профилем безопасности, включая развитие серьезных НР [1, 19]. К таким ЛС относится ВК и ее соединения [3], что нашло свое отражение в нормативных документах, утвержденных Минздравом России⁴ и регламентирующих работу практикующих врачей. Чувствительность и специфичность разрабатываемых панелей ФГТ для пациентов, получающих вальпроаты, может варьировать в широком диапазоне, что в последние годы объясняется изменчивостью частот аллелей риска нарушения метаболизма ВК и ее соединений в различных расовых и этнических группах населения мира. Это подтверждают результаты ассоциативных и полногеномных генетических исследований, которые убедительно демонстрируют роль аллелей риска генов, кодирующих ключевые изоферменты цитохрома Р450 печени, в безопасности применения ВК у пациентов различных этнических/расовых групп [20]. Однако крупномасштабные международные исследования, посвященные экономической эффективности внедрения различных типов панелей ФГТ в реальную клиническую практику в неврологии и психиатрии, пока отсутствуют.

Рекомендации по дозированию препаратов ВК разрабатываются на основе результатов ФГТ во многих странах мира [21, 22], включая Россию [23]. Тем не менее, в реальной клинической практике вальпроаты продолжают назначаться пациентам с психическими расстройствами и неврологическими заболеваниями эмпирически, то есть без использования предиктивного (прореактивного) ФГТ. При этом предпочтение отдается реактивному ФГТ, которое назначается только в случае развития серьезных ВК-индуцированных НР. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) уровня ВК в плазме крови пока более популярно в реальной клинической практике [24], но на результаты этого диагностического метода влияют факторы межиндивидуальной (в том

⁴ Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.05.2023 № 25-6/4732 «О рекомендации внесения изменений в инструкции по применению зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту».

числе генетически детерминированной) вариативности метаболизма ВК, а также других психотропных ЛС (межлекарственное взаимодействие) при политерапии. Кроме того, ФГТ можно проводить до назначения ВК, тогда как ТЛМ — только после того, как уровень ВК и ее реактивных метаболитов достигнет стабильного уровня в крови, и у пациента уже могут возникнуть ВК-индуцированные НР [25]. После того как уровень ВК достигнет стабильных показателей в крови, могут быть применены ТЛМ [26] и исследование активных метаболитов ВК [3] для персонализированной оценки безопасности и риска терапии вальпроатами, профилактики и коррекции ВК-индуцированных НР в каждом конкретном клиническом случае [27].

Разработчики панелей ФГТ и все больше исследователей поддерживают прогностическое (упреждающее) или прореактивное ФГТ, то есть перед назначением вальпроатов или на старте терапии (на стадии титрации дозы) [20, 27], то есть до развития НР. Однако следует признать, что доказательная база как прореактивного, так и реактивного ФГТ для прогнозирования и диагностики ВК-индуцированных НР пока остается ограниченной [20, 22].

Таким образом, с позиции персонализированной медицины⁵ неврологу или психиатру важно учитывать все имеющиеся генетические, эпигенетические, экологические и этнические предикторы для оптимального выбора дозы в начале терапии ВК у каждого конкретного пациента.

Цель работы — выявить направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами в различных этнических и расовых группах популяции Российской Федерации.

Проведен анализ результатов популяционных исследований частот нефункциональных и низкофункциональных аллелей (известных как аллели риска) генов, кодирующих ключевые изоферменты Р-окисления ВК в печени, поступивших в базы данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Google Scholar в период 2012–2022 гг. Критерии включения статей в исследование: наличие полнотекстовой версии на русском или английском языке, тип публикации — оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор, клинический случай.

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

Из анализа были исключены дублирующие публикации, постеры, материалы конференций (тезисы), статьи, в которых: данные были статистически незначимыми; ОНВ не соответствовали международным номенклатурам баз данных; не указаны ассоциации с конкретными аллелями/генами; выборки составляли менее 100 человек; изучены нечеловеческие генетические биомаркеры (например, микробиомные ОНВ); изучены генетические биомаркеры, которые использовались для диагностики моногенных заболеваний (например, мутации и генетические варианты гена *POLG* [27, 28]), но могли влиять на метаболизм ВК в печени.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Р-окисление вальпроевой кислоты в печени

Генетические и негенетические факторы риска (рис. 1) могут оказывать влияние на фармакокинетику ВК, развитие и тяжесть ВК-индуцированных НР [29]. При этом все больший интерес исследователей и клиницистов уделяется роли Р-окисления как важному этапу I фазы метаболизма ВК в гепатоцитах [17], которое осуществляется с участием изоферментов цитохрома P450 (CYPs). Известно, что CYPs представлены суперсемейством гемопротеинов, выполняющих важнейшие функции в метаболизме как эндогенных, так и ксенобиотических соединений [16]. Для ключевых изоферментов цитохрома P450, участвующих в Р-окислении ВК (в частности, CYP2A6, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4, CYP2D6), известны как частые, так и редкие аллельные варианты генов семейства *CYPs*, которые приводят к изменению экспрессии или функциональным изменениям этих изоферментов, вызывая снижение или потерю функции [3]. Носительство таких низкофункциональных и нефункциональных аллелей (аллелей риска) приводит к межиндивидуальным различиям в концентрациях ВК и ее активных метаболитов (терапевтических и токсических) в биологических жидкостях и тканях организма человека, существенно влияя на риск и безопасность фармакотерапии.

При Р-окислении ВК в гепатоцитах образуются ее активные метаболиты 4-гидрокси(ОН)-ВК и 5-гидрокси(ОН)-ВК, преимущественно с участием изоферментов CYP2C9, CYP2B6 и CYP2A6, хотя в Р-окислении ВК принимают участие

и другие CYPs (CYP2C19, CYP2D6). Изоферменты CYP2A6 и CYP2B6 вместе обеспечивают образование около 20–25% активных метаболитов ВК (4-ене-ВК, 4-ОН-ВК и 5-ОН-ВК). Изофермент CYP2A6 опосредует Р-окисление ВК до 3-ОН-ВК, но при политерапии (например, при совместном назначении ВК с мощными ингибиторами CYP2A6) образование 3-ОН-ВК в микросомах печени человека ингибируется [3]. Скорость Р-окисления ВК ассоциирована с экспрессией и функциональной активностью вышеуказанных CYPs, но межиндивидуальная вариабельность этих характеристик генетически детерминирована.

Аллельные варианты генов, кодирующих ключевые ферменты Р-окисления ВК

Аллельные варианты — это различные нуклеотиды в пределах одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом. Замена одного варианта гена может влиять на транскрипцию и трансляцию генов количественно или качественно, а также на структуру и функцию кодируемых ими белков (ферментов). Различные аллельные варианты генов, кодирующих CYPs, могут существенно влиять на межиндивидуальную изменчивость скорости Р-окисления ВК в печени и риск развития НР, что объясняет важность персонализированного подхода к выбору и дозированию вальпроатов [30]. В свою очередь, аллельная частота — это частота, которая является характеристикой встречаемости (накопления) конкретного аллельного варианта в популяции. На аллельную частоту влияет дрейф генов, приводящий к колебанию частот аллелей в конечных популяциях. Со временем генетический дрейф может привести к фиксации или потере отдельных аллельных вариантов генов семейства CYPs, тем самым систематически устраняя разнообразие из популяции. Эта тенденция уравновешена мутациями *de novo*, постоянно производящими новые аллельные варианты [31], которые со временем (в случае их фиксации и накопления) могут влиять на риск и безопасность соединений ВК.

В разных странах мира выявлены значимые различия популяционной частоты некоторых минорных («мутантных» или вариативных) низкофункциональных и нефункциональных аллелей, ассоциированных с замедлением Р-окисления ВК. Это обуславливает различия частоты встречаемости пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами, которые являются гомозиготами и гетерозиготами

по аллелю (аллелям) риска гена (генов) семейства CYPs, ассоциированных с формированием метаболических фенотипов ПМ и ММ и с развитием НР [32–34].

Несмотря на то, что результаты некоторых исследований фармакогенетики ВК противоречивы, в последние годы отношение к применению ФГТ для оценки скорости ее Р-окисления в печени пересматривается как в России [13, 20], так и за рубежом [35]. Это связано с тем, что использование результатов ТЛМ вальпроатов в качестве предиктора [25], то есть для прогнозирования ВК-индуцированных НР на старте терапии, может быть неинформативно [27]. Во-первых, ТЛМ используется не до, а во время приема вальпроатов и только по достижении их целевой или максимальной суточной доз. Во-вторых, референсный коридор для ВК достаточно широкий (50–100 мкг/мл), а результаты ТЛМ могут быть ложноотрицательными [36]. Это зависит как от времени забора образца крови для исследования (для оценки риска развития НР важна пиковая, а не остаточная плазменная концентрация ВК), так и от пробоподготовки и хранения образцов (необходимо проведение ТЛМ в течение ближайших 30–60 мин от забора крови или быстрое помещение образца в низкотемпературный холодильник), поскольку ВК как жирорастворимая кислота относится к нестойким *ex vivo* соединениям. В-третьих, известно, что развитие нейротоксических и метаболических НР в некоторых случаях не коррелирует с результатами ТЛМ, то есть носит так называемый «дозонезависимый характер» (например, ВК-индуцированные экстрапирамидные расстройства, ВК-индуцированная гипераммонемия и аггравация эпилептических приступов, ВК-индуцированный метаболический синдром, ВК-индуцированные остеопения и остеопороз) [37–41]. Этот феномен связан не с общей концентрацией ВК в плазме по данным ТЛМ, а с повышением уровней свободной ВК и реактивных токсических метаболитов ВК, на которые могут оказывать существенное влияние генетически детерминированные изменения метаболизма ВК, в частности индивидуальная скорость ее Р-окисления в печени с участием некоторых изоферментов цитохрома P450. В клинической практике широкое распространение получил ТЛМ общей концентрации ВК, тогда как за фармакологические и токсические эффекты вальпроатов ответственна не общая, а свободная фракция ВК [42]. При этом общая и свободная концентрации ВК сильно отличаются из-за

высокой степени связывания ВК с белками и способности к насыщению. Поэтому в последние годы рекомендуется ТЛМ свободной концентрации ВК, что пока не нашло широкого применения. Тем не менее корреляция между концентрацией свободной ВК и ассоциированными с ней НР пока остается недостаточно изученной [42]. Для исследования этих реактивных токсических метаболитов ВК применяются масс-спектрометрия и газожидкостная хроматография [3], что пока технически и экономически затруднено в большинстве медицинских учреждений. В связи с этим предложена стратегия фармакогенетически информированной фармакометабономики для определения пациентов группы риска, которым показано фармакометаболическое исследование [3, 10]. Наконец, результаты ТЛМ могут быть ложноположительными у пациентов с гипопроотеинемией (например, уровень свободной фракции ВК в плазме может повышаться у вегетарианцев, у пациентов с нарушением питания или анорексией, а также у беременных женщин с гестозом первого триместра беременности). Это объясняется тем, что клиренс ВК низкий (6–20 мл/ч/кг) из-за ее высокого связывания с белками (87–95%) [43].

Применение ФГТ, в отличие от ТЛМ, проводится однократно в течение жизни и позволяет прогнозировать развитие ВК-индуцированных НР на старте терапии и во время длительного приема вальпроатов [1, 4]. ФГТ также позволяет определить, уровень каких реактивных токсических метаболитов ВК может повышаться при приеме среднетерапевтических доз вальпроатов, и оценить необходимость проведения фармакометаболического исследования у конкретного пациента в зависимости от его метаболического фенотипа [4, 10, 18]. Таким образом, ФГТ наряду с ТЛМ является эффективным инструментом персонализации терапии вальпроатами.

Фармакокинетические и фармакогенетические исследования последних лет свидетельствуют о том, что безопасность терапии ВК может варьировать в различных этнических/расовых группах [44, 45]. Например, метаанализ Н. Fang и соавт. [46] продемонстрировал, что снижение дозы ВК должно быть рекомендовано детям, носителям нефункционального аллеля С (1075А>С) гена *CYP2C9*, особенно азиатам. Авторы отметили, что ассоциация гетерозиготного генотипа АС с высокими концентрациями

ВК в плазме наблюдалась у азиатов (уровень значимости $p < 0,00001$, показатель гетерогенности $I_2 = 0\%$), но не у европеоидов ($p = 0,34$, $I_2 = 87\%$). Сопоставимые результаты были получены в этнически и расово гетерогенной популяции Российской Федерации в более раннем исследовании Д.В. Дмитренко и соавт. [47].

Изофермент *CYP2A6* является членом 6 подсемейства А семейства 2 цитохрома P450. Он экспрессируется преимущественно в гепатоцитах и в специализированных типах внепеченочных клеток [16, 48]. *CYP2A6* относят к основным ферментам Р-окисления ВК [49], в частности он активно участвует в метаболизме ВК путем 3-гидроксилирования с образованием 3-гидрокси-ВК [3]. Ген, кодирующий изофермент *CYP2A6*, является высокополиморфным, на сегодняшний день охарактеризовано более 40 генетических вариантов, обобщенных Консорциумом фармакогенных вариаций (PharmVar)⁶. При этом различные этнические/расовые группы демонстрируют различные паттерны генетической изменчивости *CYP2A6* [49]. Например, аллель *CYP2A6*7* обнаружен преимущественно в азиатских популяциях [50], а аллели *CYP2A6*17*, **20*, **23-25* и **28* идентифицированы у людей африканского происхождения [51]. Несмотря на расовые различия в аллельных частотах, влияние каждого аллеля на активность изофермента *CYP2A6* одинаково в разных этнических/расовых популяциях. Например, аналогичное снижение активности фермента *CYP2A6* на 33 и 39% соответственно наблюдается у белых и афроамериканцев с генотипом *CYP2A6*1/*9* по сравнению с генотипом *CYP2A6*1/*1* (генотип дикого типа) [49].

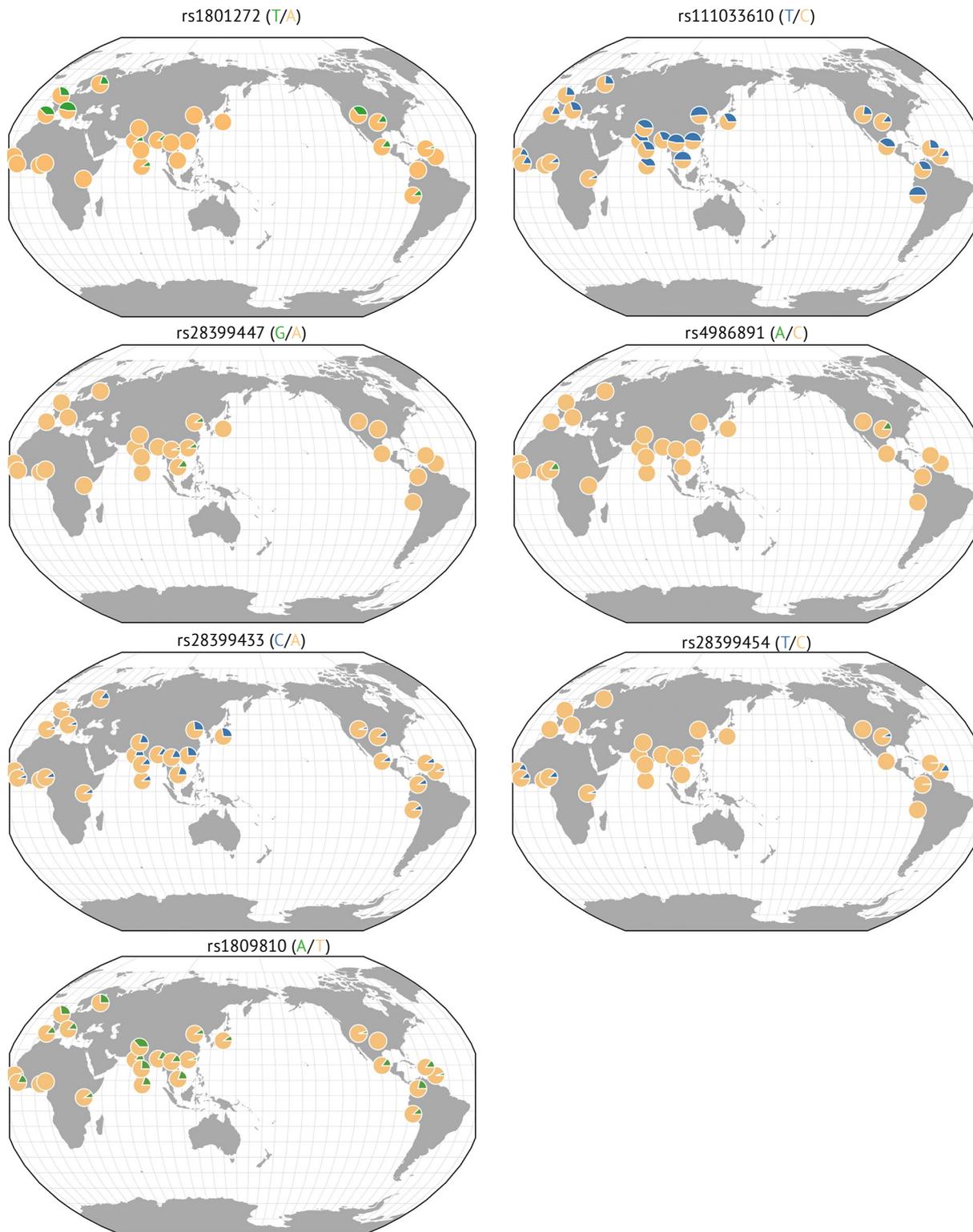
Частоты наиболее изученных аллелей риска, которые могут приводить к замедлению Р-окисления ВК, представлены на рисунке 2, выполненном с помощью находящегося в открытом доступе интернет-ресурса Geography of Genetic Variants⁷ [52]. Азиаты и африканцы (афроамериканцы), как правило, имеют более высокую частоту низкофункциональных и нефункциональных генетических вариантов со снижением или потерей функции изофермента *CYP2A6* и, следовательно, демонстрируют меньшую активность *CYP2A6* по сравнению с европеоидами [49]. В то же время обращает на себя внимание, что аллельная частота ОНВ rs1801272 гена *CYP2A6* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной Америки

⁶ www.PharmVar.org

⁷ Geography of Genetic Variants Browser. <https://popgen.uchicago.edu/ggv/>

и Западной Европы, а аллельная частота ОНВ rs4986891 выше среди африканцев, проживающих в Западной Африке и Северной Америке. Среди азиатов наибольшую аллельную частоту имеют ОНВ rs28399433 и rs1809810 [53, 54].

Изофермент CYP2C9 является членом 9 подсемейства С семейства 2 цитохрома Р450. Это наиболее изученный изофермент подсемейства CYP2C человека. Он экспрессируется преимущественно в печени [16, 55]. Участие изофермента



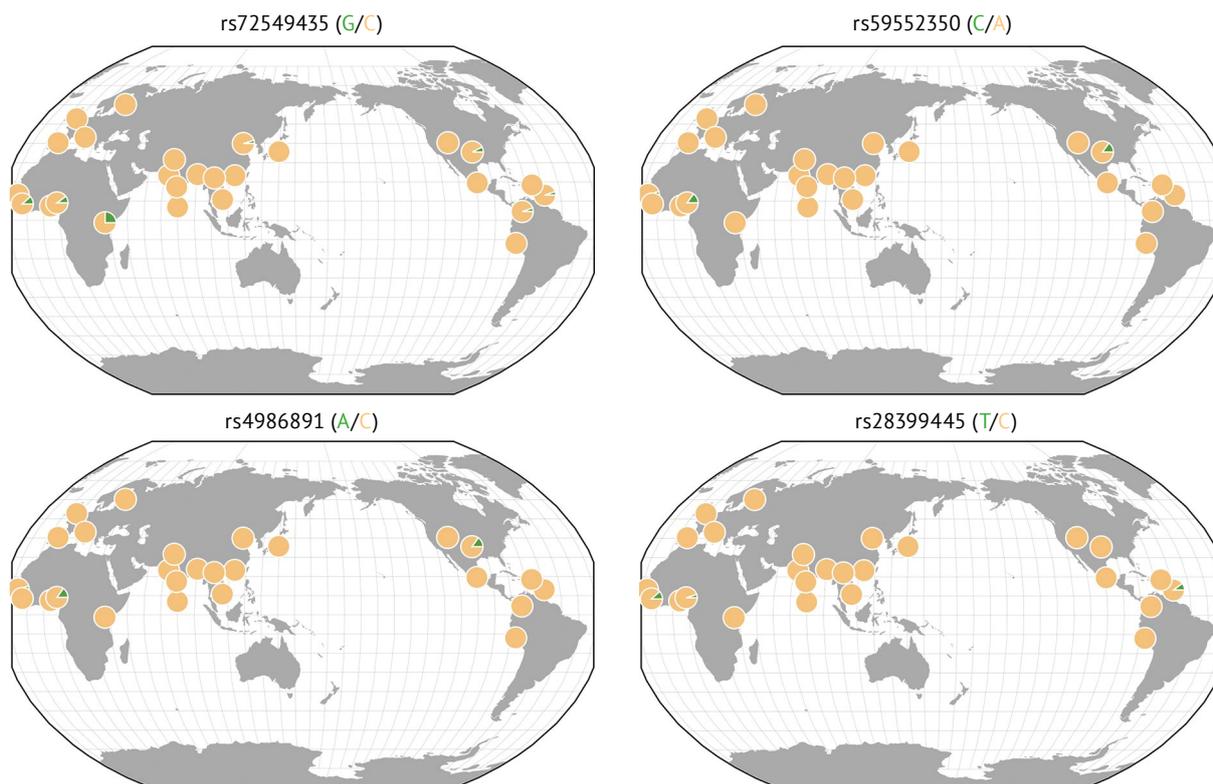


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

Рис. 2. Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2A6*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

Fig. 2. Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2A6* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

CYP2C9 в метаболизме ВК приводит к образованию таких активных метаболитов ВК, как 2-ене-ВК, 4-ене-ВК, 4-гидрокси-ВК и 5-гидрокси-ВК [3]. ОНВ гена *CYP2C9*, кодирующего этот изофермент, активно изучаются в Российской Федерации [56–58], странах СНГ [59] и за рубежом [60, 61] как генетические предикторы кумуляции ВК в крови и развития НР. Частоты наиболее изученных аллелей риска замедления Р-окисления ВК представлены на рисунке 3. Аллельная частота ОНВ rs1799853 гена *CYP2C9* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной Америки и Западной Европы, а аллельная частота ОНВ rs7900194, rs28371685 и rs28371686 выше среди африканцев, проживающих в Западной Африке и Северной Америке. В популяции стран Азии (азиаты) наибольшую аллельную частоту имеет ОНВ rs72558187 и rs1057910 [62]. Анализ работ российских авторов показал, что частота ОНВ rs1799853 оказалась ниже в популяции русских и составила 6,7%, в то время как среди таких народностей Кавказа, как черкесы, лакцы, аварцы

и даргинцы, данный ОНВ оказался широко распространен. Среди аварцев, даргинцев и лакцев распространенность составила 19,57, 17,00 и 15,50% соответственно [63, 64]. Аллельная частота rs1799853 гена *CYP2C9* выше у русских и армян как представителей европеоидной расы и редко встречается у представителей монголоидной расы, а именно у якутов, бурятов, тувинцев [63].

Изофермент *CYP2B6* является членом 6 подсемейства В семейства 2 цитохрома Р450 [16]. Этот изофермент имеет высокий уровень экспрессии в печени и в меньшей степени – во внепеченочных тканях, включая головной мозг, почки, пищеварительный тракт и легкие [65, 66]. *CYP2B6* является активным катализатором образования 4-ене-ВК, 4-гидрокси-ВК и 5-гидрокси-ВК, которые обладают как терапевтическими, так и (преимущественно) токсическими эффектами [3], поэтому фармакогенетические исследования роли ОНВ гена *CYP2B6*, кодирующего этот изофермент, активно проводятся

за рубежом [67–71]. При этом все больший интерес исследователей вызывает межэтническая вариативность частот низкофункциональных/нефункциональных аллелей [70], что может дать ключ к разработке новых направлений персонализированной медицины при выборе и дозировании препаратов ВК. Например, аллельная частота нефункционального ОНВ rs12721655 гена *CYP2B6* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной Америки

и Западной Европы, а аллельная частота ОНВ rs28399499 выше среди африканцев, проживающих в Западной Африке, и среди азиатов. Нефункциональный ОНВ rs36079186 преимущественно распространен среди жителей Восточной Африки и жителей Азии [69], но очень редок в других популяциях (рис. 4).

Изофермент *CYP3A4* является членом 4 подсемейства А семейства 3 цитохрома P450. Он экспрессируется преимущественно

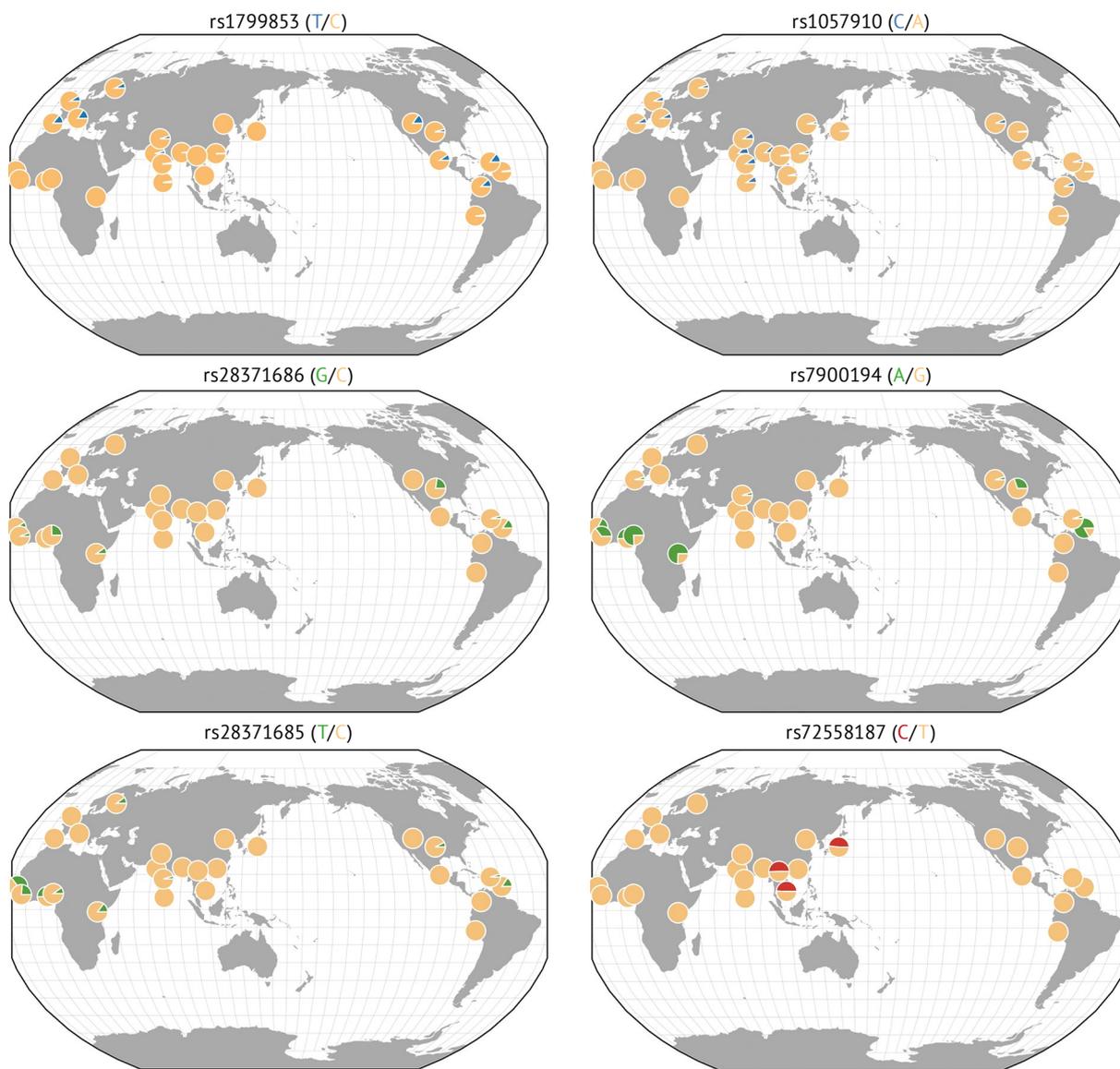


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

Рис. 3. Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2C9*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

Fig. 3. Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2C9* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

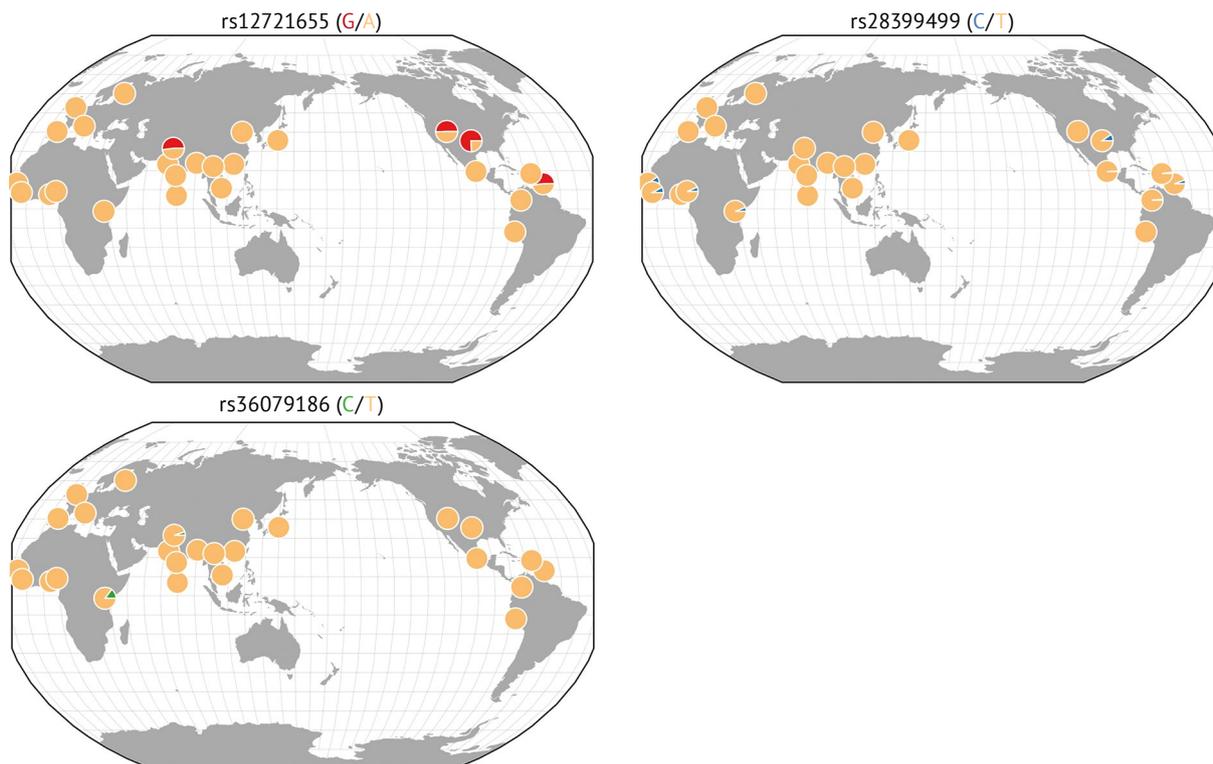


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

Рис. 4. Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2B6*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

Fig. 4. Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2B6* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

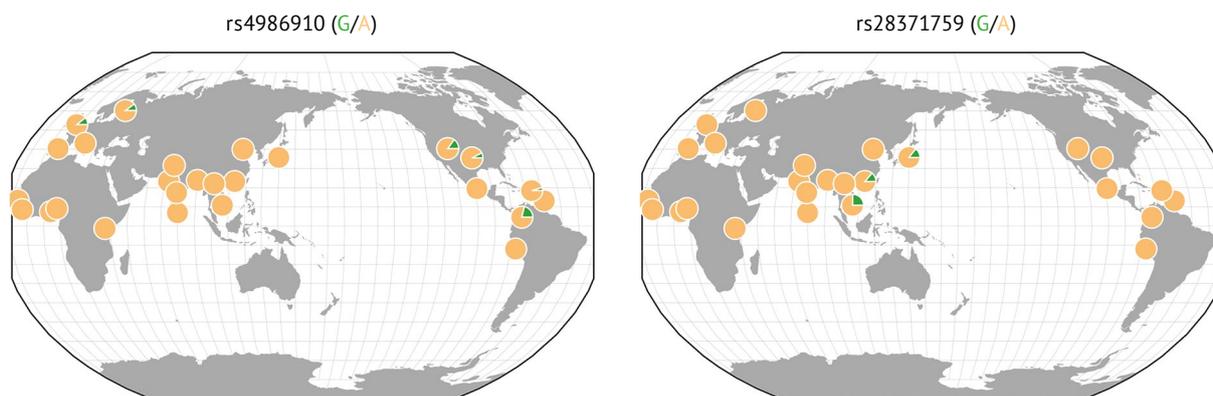


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

Рис. 5. Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP3A4*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

Fig. 5. Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP3A4* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

в гепатоцитах и в специализированных типах клеток кишечника [16]. Фармакогенетические исследования последних лет демонстрируют ассоциацию полиморфных вариантов гена, кодирующего этот изофермент, с изменением скорости метаболизма ВК [72]. Аллельная частота нефункционального ОНВ rs4986910 гена *CYP3A4* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной и Центральной Америки, а также Западной Европы. Нефункциональный ОНВ rs28371759 встречается преимущественно среди жителей Азии [73]. Эти аллели риска не описаны у африканцев (рис. 5). В Российской Федерации частота встречаемости аллельного варианта rs2740574 гена *CYP3A4* составила 4,0% среди русских, 0,5% среди татарского населения и 0,9% среди башкирского населения [74].

Изофермент *CYP2C19* – член 19 подсемейства С семейства 2 цитохрома Р450. Он является клинически значимым изоферментом семейства *CYP* и составляет около 16% от общего содержания изоферментов *CYP* в печени [16]. Прогностическая роль ОНВ гена *CYP2C19*,

кодирующего этот изофермент, продемонстрирована российскими [58, 75] и зарубежными [35, 76, 77] исследователями. Показано, что аллельная частота ОНВ rs4244285 гена *CYP2C19* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной и Южной Америки, Западной Европы, а также превалирует среди азиатов. В то же время аллельная частота ОНВ rs41291556 выше среди жителей Азии и Северной Америки (США), а rs28399504 – среди жителей Западной Европы, Центральной Америки и Юго-Восточной Азии [78, 79] (рис. 6). Анализ работ российских исследователей выявил широкую распространенность в популяции аллельных вариантов rs4244285 и rs12248560, в то время как rs4986893 встречается реже и преимущественно у представителей монголоидной расы [63]. Распространенность аллеля А полиморфного локуса 681G/A гена *CYP2C19* в популяции Забайкальского края составила 14,2% и оказалась сопоставимой с европейцами, но встречалась реже, чем у китайцев и японцев. Распространенность гомозиготного

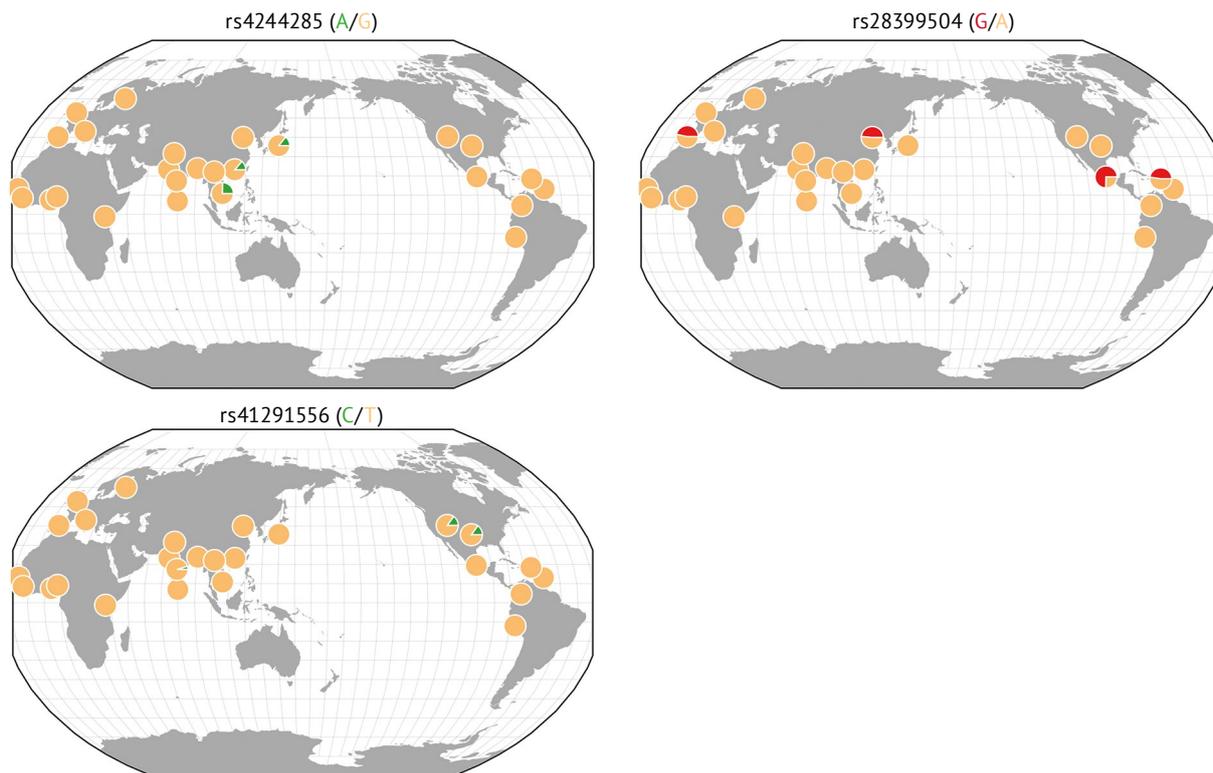


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

Рис. 6. Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2C19*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

Fig. 6. Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2C19* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

генотипа 681A/A гена *CYP2C19* составила 1,5%, что соответствовало мировым данным среди европеоидных популяций и встречалась реже, чем у азиатов [80]. При сравнении частот аллелей среди популяции русских и этнической группы Республики Дагестан было выявлено, что частота носительства rs12248560 в русской популяции составила 27,3%, а в популяции аварцев – 20% [64].

Изофермент *CYP2D6* – член 6 подсемейства D семейства 2 цитохрома P450 экспрессируется в печени и желудочно-кишечном тракте человека [16]. Участие изофермента *CYP2D6* в метаболизме ВК показано у 1–8% пациентов [3, 13, 17, 48, 81]. Аллельная частота нефункциональных ОНВ rs3892097 и rs1065852 гена *CYP2D6* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной и Южной Америки, Западной Европы, а частота аллеля риска rs1065852 наиболее высока среди азиатов, особенно в Центральной и Юго-Восточной Азии. Аллельная частота нефункционального ОНВ rs5030865 высока среди жителей Центральной Азии, а частота

аллеля риска rs28371706 наиболее высока в популяциях стран Африки и Центральной Америки [82, 83] (рис. 7). Российскими исследователями показано, что носительство ОНВ rs3892097 широко распространено в общей популяции. В то же время частота встречаемости дикого гомозиготного генотипа ОНВ rs1065852, который ассоциирован с метаболическим фенотипом БМ, была самой высокой в Сибирском федеральном округе, в то время как в Северо-Западном федеральном округе она была ниже (82,6 и 64,2% соответственно). Частота гетерозиготного генотипа rs1065852 (метаболический фенотип ПМ) в Северо-Западном регионе была значительно выше и составила 35,8%, в то время как у пациентов из Сибирского федерального округа выявлена самая низкая его встречаемость – 17,4% [81]. Частота носительства минорного аллеля rs3892097 сопоставима с таковой в европейской популяции и составляет около 30% [84], при этом она в 3,6 раза выше у представителей русской этнической группы по сравнению с этническими казахами [85].

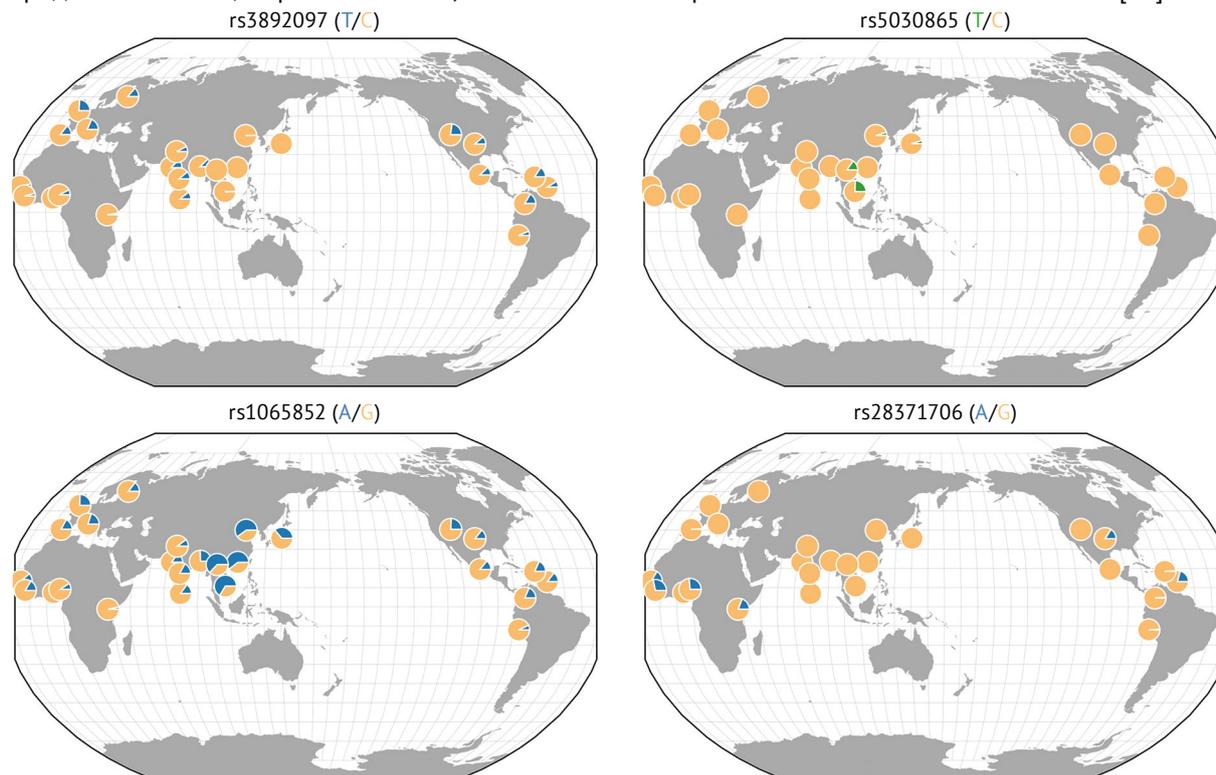


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

Рис. 7. Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2D6*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

Fig. 7. Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2D6* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

Персонализированный подход к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами

Несмотря на то, что безопасность применения вальпроатов, ассоциированная с индивидуальной скоростью их метаболизма в печени (в частности, Р-окисления) у конкретного пациента, является результатом слаженной работы нескольких изоферментов цитохрома Р450, а значит, и нормальным функционированием нескольких генов, носительство нефункциональных аллельных вариантов (также известных как аллели риска) может быть связано с развитием серьезных ВК-индуцированных НР. Наличие этих аллелей часто приводит к серьезным ошибкам метаболизма ЛС и отбраковывается в процессе эволюции — пациенты с такими аллелями риска не выживают и/или имеют нарушения фертильности [1]. Однако некоторые клинически значимые нефункциональные аллельные варианты генов суперсемейства *CYP* сохраняются в популяции различных регионов (стран) мира и накапливаются в геноме в виде гетерозигот. При этом некоторые нефункциональные/низкофункциональные аллельные варианты *CYPs* могут проявляться клинически далеко не сразу после старта назначения препаратов ВК. Например, генетическая предрасположенность к нарушению Р-окисления вальпроатов в печени и развитию ВК-индуцированных НР выявляется чаще всего при применении этого ЛС длительно (3 и более месяцев) и/или в высоких дозах [27, 81]. Это объясняет, почему такие аллельные варианты генов семейства *CYP* могут никак не отбраковываться в естественных условиях, и поэтому их аллельная частота может быть высокой в некоторых популяциях. Естественным образом гомозиготные носители минорных (редких или, по новой номенклатуре, вариативных) нефункциональных аллелей (аллелей риска) генов *CYPs* встречаются в популяции достаточно редко, а гетерозиготное носительство некоторых клинически значимых аллелей риска может долго оставаться не диагностированным.⁸

Практикующие неврологи и психиатры, эмпирически назначающие вальпроаты без использования ФГТ, на старте терапии могут не подозревать о существующих у пациента проблемах с Р-окислением ВК в печени, пока не возникнет необходимость повышения дозы

ВК или назначения длительной терапии вальпроатами в случае хронических неврологических заболеваний и психических расстройств, а также в случаях, требующих назначения нескольких психотропных ЛС и/или ЛС других фармакологических групп, но со схожим путем метаболизма, или ЛС — ингибиторов ключевых изоферментов Р-окисления ВК. Отказ от использования предиктивного ФГТ не позволяет прогнозировать межиндивидуальную вариабельность безопасности вальпроатов и снизить риск развития ВК-индуцированных НР.

Таким образом, для реализации персонализированного подхода к оценке безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами (как в монотерапии, так и в политерапии) клинически и экономически обоснованным является прореактивное (предиктивное или прогностическое) ФГТ с детекцией валидных (индивидуальных и специальных) для конкретной популяции аллелей риска. Скрининговые панели ФГТ, позволяющие оценить генетические детерминанты замедления Р-окисления ВК, имеют определенную ценность в связи с относительно небольшой ценой и достаточной чувствительностью. Однако клинический и экономический эффекты [86] можно повысить за счет включения в эти скрининговые панели ФГТ для оценки риска и безопасности ВК только тех аллельных вариантов генов *CYPs*, для которых подтверждена клиническая значимость именно в рамках этнической и расовой неоднородности популяции Российской Федерации [47, 81, 87]. Такой персонализированный подход с включением в панель ФГТ этнически-ориентированных клинически значимых аллелей риска генов *CYPs* позволит неврологу/психиатру или клиническому фармакологу уже на стартовом этапе терапии объяснить пациенту наличие рисков применения ВК, связанных с его индивидуальными генетическими особенностями, и необходимость их своевременной идентификации с помощью расширенной панели ФГТ [26, 27, 34, 47, 56, 58, 75].

Однако важно помнить о том, что проблема риска и безопасности применения вальпроатов может быть ассоциирована также с вариативными аллелями риска генов, кодирующих ферменты глюкуронидации и ацетилирования ВК [3, 40], а также быть следствием коморбидных заболеваний печени и нездорового образа жизни (злоупотребление алкоголем, курение,

⁸ Яковлев В.В. Популяционная генетика человека. Томск; 2005.

употребление психоактивных веществ, несбалансированное питание и др.) (рис. 8).

Этнически ориентированная фармакогенетически информированная фармакометаболомика [10] может позволить улучшить прогнозирование риска и безопасности ВК до начала приема вальпроатов или в течение первых недель от старта терапии у представителей конкретной популяции. Так, риск развития НР при назначении ВК может быть более высоким у представителей азиатских этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации [47, 81].

Перспективным направлением для реализации персонализированного подхода к оценке безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами также является разработка системы поддержки принятия решений для врачей при назначении препаратов ВК, основанной на оценке аддитивного эффекта

метаболического фенотипа пациента по результатам ФГТ [88, 89] и других основных факторов риска нарушения Р-окисления ВК в печени. Это актуальная междисциплинарная проблема, поскольку многие из наиболее значимых факторов риска развития ВК-индуцированных НР могут иметь не только клинический, но и психосоциальный характер.

Рекомендации по дозированию ВК

С учетом результатов ФГТ, полученных ранее [26, 27, 34, 47, 56, 58, 75, 89], не рекомендуется назначение ВК пациентам с метаболическим фенотипом ММ, хотя возможно назначение вальпроатов коротким курсом в дозе на 50% ниже средней терапевтической. Назначение ВК возможно пациентам с фенотипом ПМ, но дозировка вальпроатов должна быть снижена в среднем на 25% от средней терапевтической. При этом не рекомендуется дополнительное назначение

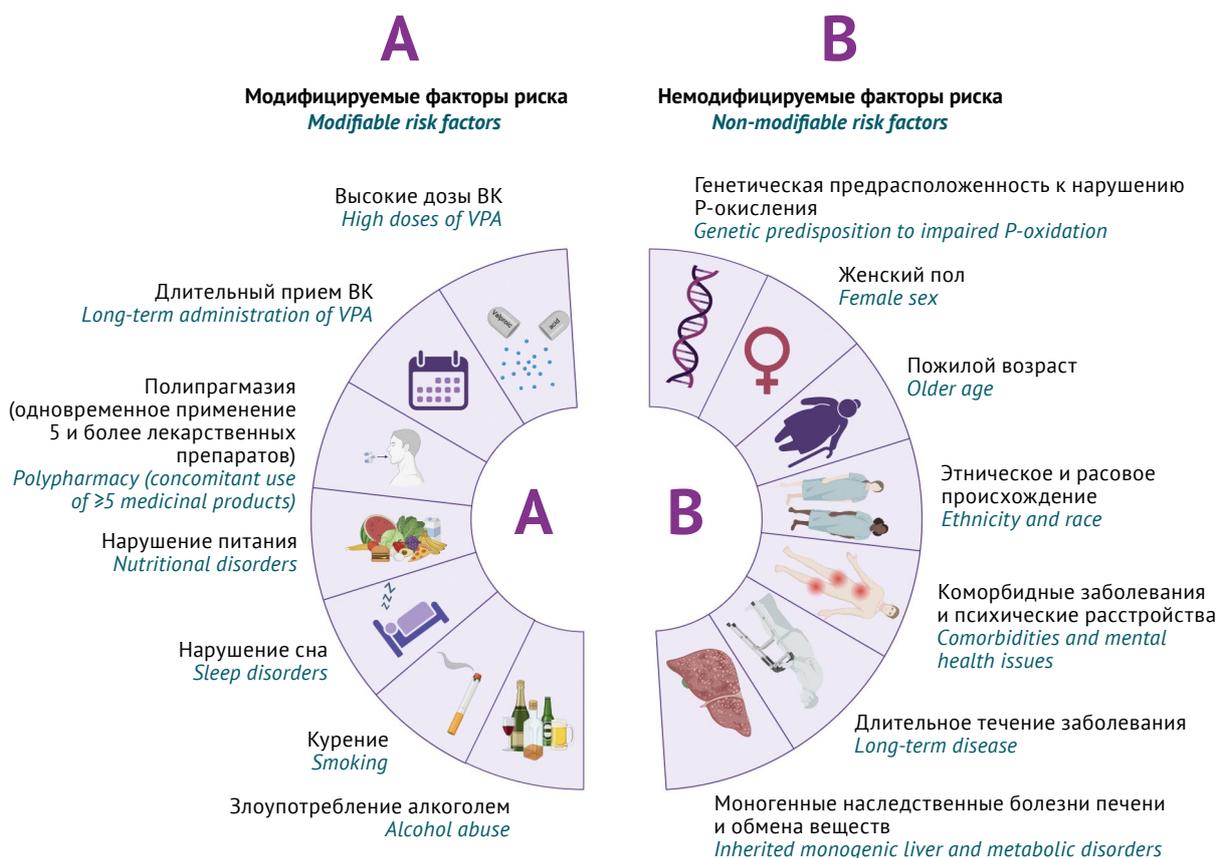


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 8. Основные факторы риска нарушения Р-окисления вальпроевой кислоты (ВК) в гепатоцитах человека

Fig. 8. Key risk factors for impaired P-oxidation of valproic acid (VPA) in human hepatocytes

других ЛС со схожим путем Р-окисления в печени и/или препаратов – ингибиторов низкофункциональных CYPs у конкретного пациента.

Пациентам с фенотипом ЭМ возможно назначать ВК в средней терапевтической дозировке, в том числе длительно. Наконец, пациентам с фенотипами БМ и УБМ рекомендуется повышение дозы на 25–50% от средней терапевтической в зависимости от гетерозиготного или гомозиготного носительства высокофункциональных аллельных вариантов гена (генов), кодирующих CYPs, ассоциированных с ускорением метаболизма этого ЛС и низкой концентрации ВК в крови.

Пациентам с фенотипом ММ и ПМ, а также пациентам с профилем ЭМ (в случае длительного приема высоких доз ВК или одновременного длительного приема ингибиторов ключевых изоферментов Р-окисления ВК по поводу сопутствующих заболеваний) рекомендуется проведение ТЛМ [90] пиковой общей (при наличии технической возможности, свободной) концентрации ВК в крови или слюне в динамике не реже 1 раза в 3 месяца и исследование токсических метаболитов ВК в крови [91], моче и/или других биологических жидкостях (ликвор, слюна, пот, выдыхаемый воздух) [3, 40], если это технически доступно в медицинском учреждении или регионе проживания пациентов с генетически-детерминированными высоким риском развития ВК-индуцированных НР (рис. 2–7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы позволил выявить новые направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска

фармакотерапии вальпроатами с учетом скорости Р-окисления ВК в печени у представителей различных этнических и расовых групп, что может представлять несомненную практическую значимость. Однако перспективы прямой трансляции результатов ранее проведенных исследований в реальную клиническую практику в Российской Федерации путем разработки панелей ФГТ пока недостаточно ясны ввиду этнической и расовой неоднородности популяции и большой территориальной протяженности нашей страны.

Для повышения чувствительности и специфичности разрабатываемых российских панелей ФГТ требуется проведение «мостовых» исследований, чтобы реплицировать полученные на других этнических группах ассоциации наиболее распространенных аллелей риска нарушения Р-окисления ВК для конкретной популяции регионов России. Частоты аллелей риска замедления I фазы метаболизма (Р-окисления) ВК в печени широко варьируют в расовых и этнических группах различных регионов мира, что может существенно влиять на чувствительность и специфичность панелей ФГТ. Таким образом, оценка риска и безопасности ВК и ее соединений с позиции персонализированной медицины должна проводиться с использованием этнически-ориентированного подхода. Это, в свою очередь, может способствовать повышению безопасности терапии психических расстройств и неврологических заболеваний с использованием препаратов ВК в режиме моно- и политерапии и снижению риска развития ВК-индуцированных НР в этнически/расово гетерогенной популяции Российской Федерации.

Литература / References

1. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г., ред. *Клиническая психофармакогенетика*. СПб: ДЕАН; 2019. Nasyrova RF, Neznanov NG, eds. *Clinical psychopharmacogenetics*. St Petersburg: DEAN; 2019 (In Russ.). EDN: [QCOSIL](#)
2. Idda ML, Zoledziewska M, Urru SAM, McInnes G, Bilotta A, Nuvoli V, et al. Genetic variation among pharmacogenes in the Sardinian population. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10058. <https://doi.org/10.3390/ijms231710058>
3. Shnyder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*. 2023;13(1):134. <https://doi.org/10.3390/metabo13010134>
4. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2011;(1):3–10. Sychev D.A. Recommendations on the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. *Good Clinical Practice*. 2011;(1):3–10 (In Russ.). EDN: [RWVOVT](#)
5. Ricardo-Silgado ML, Singh S, Cifuentes L, Decker PA, Gonzalez-Izundegui D, Moyer AM, et al. Association between CYP metaboliser phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Medicine*. 2022;20(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02433-x>
6. Шнайдер НА, Хасанова АК, Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль

- окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):15-30.
- Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;(1):15-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-15-30>
7. Kane M. CYP2D6 overview: allele and phenotype frequencies. 2021 Oct 15. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., eds. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-2021.
 8. Brouwer JM, Nijenhuis M, Soree B, Guchelaar HJ, Swen JJ, van Schaik RHN, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *EJHG*. 2022;30(10):1114-20. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01004-7>
 9. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;(2):215-23. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.87>
 10. Шнайдер НА, Гречкина ВВ, Архипов ВВ, Насырова РФ. Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):450-62. Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics as an innovative approach to assessing the safety and risk of pharmacotherapy with valproic acid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):450-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>
 11. Шнайдер НА, Хасанова АК, Насырова РФ. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):15-30. Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;(1):15-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-15-30>
 12. Насырова РФ, Добродеева ВС, Скопин СД, Шнайдер НА, Незнанов НГ. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в Российской Федерации. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020;(3):6-8. Nasyrova RF, Dobrodeeva VS, Skopin SD, Shnayder NA, Neznanov NG. Problems and prospects for the implementation of pharmacogenetic testing in real clinical practice in the Russian Federation. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;(3):6-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
 13. Дроков АП, Липатова ЛВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Фармакогенетические маркеры метаболических нарушений при лечении вальпроевой кислотой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10-2):82-9. Drokov AP, Lipatova LV, Shnaider NA, Nasyrova RF. Pharmacogenetic markers of metabolic disorders in the treatment with valproic acid. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10-2):82-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810282>
 14. Москалева ПВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных лекарственных реакций? *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018;(2):56-7. Moskaleva PV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Timing of pharmacogenetic testing: before or after the development of adverse drug reactions? *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2018;(2):56-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10030>
 15. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК, Дмитренко ДВ, Веселова ОФ, Курц ЕМ, Гордеева НВ. Оценка знаний врачей о системе фармаконадзора. *Уральский медицинский журнал*. 2016;4:142-4. Bochanova EN, Shnayder NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Veselova OF, Kurtz EM, Gordeeva NV. Assessment of knowledge of physicians about pharmacovigilance system. *Ural Medical Journal*. 2016;4:142-4 (In Russ.). EDN: [WELQLP](https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10030)
 16. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):4-21. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21>
 17. Насырова РФ, Сивакова НА, Липатова ЛВ, Ивашченко ДВ, Сосина КА, Дроков АП, Шнайдер НА. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;103(1):17-25. Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, Ivashchenko DV, Sosina KA, Drokov AP, Shnayder NA. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017;103(1):17-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-17-25>
 18. Sychev DA. "Multiomic" studies as a promising clinical pharmacological tool for personalization of socially significant diseases pharmacotherapy in Russia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):1-2. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-1-2>
 19. Бочанова Е, Шнайдер Н, Дмитренко Д, Шаповалова Е, Веселова О, Шилкина О, Потупчик Т. Опыт регистрации нежелательных побочных реакций на противосудорожные препараты в клинике Красноярского медицинского университета. *Врач*. 2016;(4):6-8. Bochanova E, Shnayder N, Dmitrenko D, Shapovalova E, Veselova O, Shilkina O, Potupchik T. Experience

- in recording undesirable side effects from antiepileptic drugs in the Krasnoyarsk Medical University clinic. *Vrach*. 2016;(4):6–8 (In Russ.). EDN: [YVNJRJN](#)
20. Власов ПН, Орехова НВ, Антониук МВ, Филатова НВ, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(15):11–20. Vlasov PN, Orekhova NV, Antoniuk MV, Filatova NV, Shnayder NA, Dmitrenko DV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(15):11–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-15-11-20>
 21. Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet*. 2017;62(12):1009–14. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.91>
 22. Iannaccone T, Sellitto C, Manzo V, Colucci F, Giudice V, Stefanelli B, et al. Pharmacogenetics of carbamazepine and valproate: focus on polymorphisms of drug metabolizing enzymes and transporters. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):204. <https://doi.org/10.3390/ph14030204>
 23. Бочанова ЕН. Фармакогенетика противозепилептических препаратов (обзор литературы). *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):51–5. Bochanova EN. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review). *Good Clinical Practice*. 2017;(1):51–5. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00008>
 24. Абаимов ДА, Сариев АК, Носкова ТЮ, Шведков ВВ, Ширяева МВ, Стырова ЕЮ и др. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013;5(2):31–41. Abaimov DA, Sariyev AK, Noskova TY, Shvedkov BB, Shiryayeva MV, Styrova EY, et al. Modern technologies in therapeutic drug monitoring (review). *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2013;5(2):31–41 (In Russ.).
 25. Дмитренко Д, Шнайдер Н, Бочанова Е, Артюхов И, Зырянов С, Веселова О и др. Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии. *Врач*. 2017;(1):81–3. Dmitrenko D, Shnayder N, Bochanova E, Artyukhov I, Zyryanov S, Veselova O, et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of epilepsy. *Vrach*. 2017;(1):81–3 (In Russ.). EDN: [XVSRQT](#)
 26. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Говорина ЮБ, Муравьева АВ, Котловский ЮВ, Бочанова ЕН и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015;(2):24–8. Shnayder NA, Dmitrenko DV, Govorina YB, Muravyeva AV, Kotlovsky YV, Bochanova EN, et al. Effect of polymorphisms in the CYP2C9 gene on valproic acid levels in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;(2):24–8 (In Russ.).
 27. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Шилкина ОС, Дмитренко ДВ. Каскад нежелательных лекарственных реакций у девочки с юношеской миоклонической эпилепсией (клинический случай). *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018;(1):21–4. Bochanova EN, Shnayder NA, Shilkina OS, Dmitrenko DV. The cascade of adverse drug reactions in a girl with juvenile myoclonic epilepsy (clinical case). *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;(1):21–24. (In Russ.)
 28. Шилкина ОС, Шнайдер НА, Артюхов ИП, Москалева ПВ, Панина ЮС. Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена POLG1, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии*. 2018;13(1):57–63. Shilkina OS, Shnayder NA, Artyukhov IP, Moskaleva PV, Panina YuS. Problems of differential diagnosis of myoclonus-epilepsy associated with the mutation of the POLG gene and juvenile myoclonic epilepsy: a clinical case. *Russian Journal of Child Neurology*. 2018;13(1):57–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2018-13-1-57-63>
 29. Aka I, Bernal CJ, Carroll R, Maxwell-Horn A, Oshikoya KA, Van Driest SL. Clinical pharmacogenetics of cytochrome P450-associated drugs in children. *J Pers Med*. 2017;7(4):14. <https://doi.org/10.3390/jpm7040014>
 30. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):94–9. Shnayder NA, Dmitrenko DV. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):94–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-94-99>
 31. Messer PW. Neutral models of genetic drift and mutation. In: Kliman RM, ed. *Encyclopedia of Evolutionary Biology*. Academic Press. 2016;119–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800049-6.00031-7>
 32. Zhou HH, Liu ZQ. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(9):899–03. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.131>
 33. Monti B, Polazzi E, Contestabile A. Biochemical, molecular and epigenetic mechanisms of valproic acid neuroprotection. *Curr Mol Pharmacol*. 2009;2(1):95–109. <https://doi.org/10.2174/1874467210902010095>
 34. Бочанова ЕН, Гусев СД, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для лечения эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2019;161(6):6–11.

- Bochanova EN, Gusev SD, Dmitrenko DV, Shnayder NA, Nasyrova RF. A protocol for personalized valproic acid therapy for epilepsy. *Doctor.Ru*. 2019;161(6):6–11 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11>
35. Wang S, Li J, Song M, Yan P, Ju X, Liu J, Wang C, Shi J. Effect of CYP2C19 polymorphisms on serum valproic level acid in Chinese Han patients with schizophrenia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):23150.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02628-x>
 36. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2018;40(5):526–48.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>
 37. Muralidharan A, Rahman J, Banerjee D, Hakim Mohammed AR, Malik BH. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus*. 2020;12(6):e8782.
<https://doi.org/10.7759/cureus.8782>
 38. Sekiguchi K, Mashiko T, Koide R, Kawai K, Fujimoto S, Tanaka R. A case of long-term exposure to valproic acid mimicking tremor-dominant Parkinson's disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2023;13:17.
<https://doi.org/10.5334/tohm.755>
 39. Vázquez M, Fagiolino P, Maldonado C, Olmos I, Ibarra M, Alvariza S, Guevara N, Magallanes L, Olano I. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *Biomed Res Int*. 2014;2014:217269.
<https://doi.org/10.1155/2014/217269>
 40. Shnayder NA, Grechkina VV, Trefilova VV, Efremov IS, Dontceva EA, Narodova EA, et al. Valproate-induced metabolic syndrome. *Biomedicines*. 2023;11(1):1499.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>
 41. Донцева ЕА, Пилипенко ПИ, Шнайдер НА, Петрова ММ, Насырова РФ. Частота встречаемости антиконвульсант-индуцированного дефицита витамина D. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022;14(3):304–15.
Dontseva EA, Pilipenko PI, Schneider NA, Petrova MM, Nasyrova RF. Frequency of occurrence of anticonvulsant-induced vitamin D deficiency. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022;14(3):304–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117>
 42. Tseng YJ, Huang SY, Kuo CH, Wang CY, Wang KC, Wu CC. Safety range of free valproic acid serum concentration in adult patients. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238201.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238201>
 43. Safdar A, Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J*. 2023;31(2):265–78.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.12.001>
 44. Sun Y, Yu J, Yuan Q, Wu X, Wu X, Hu J. Early post-traumatic seizures are associated with valproic acid plasma concentrations and UGT1A6/CYP2C9 genetic polymorphisms in patients with severe traumatic brain injury. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2017;25(1):85.
<https://doi.org/10.1186/s13049-017-0382-0>
 45. Usman M, Shaukat QU, Khokhar MI, Bilal R, Khan RR, Saeed HA, Ali M, Khan HM. Comparative pharmacokinetics of valproic acid among Pakistani and South Korean patients: a population pharmacokinetic study. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272622.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272622>
 46. Fang H, Wang X, Hou K, Zhang Y, Shao S, Zhang G, Feng Y, Huang L. The association of adjusted plasma valproic acid concentration with CYP2C9 gene polymorphism in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(10):846.
<https://doi.org/10.21037/atm-21-1459>
 47. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ, Николаева ТЯ, Попова ТЕ, Шаравии Л.К. и др. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-Восточной Сибири. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6):84.
Dmitrenko DV, Shnayder NA, Govorina YuB., Nikolaeva TY, Popova TE, Sharavii LK, et al. Ethnic aspects of carriage of CYP2C9 gene polymorphism in children and adolescents with epilepsy in Eastern and North-eastern Siberia. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(6):84 (In Russ.). EDN: [VJPQSZ](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00017-7)
 48. Alsanosi SMM, Skiffington C, Padmanabhan S. Chapter 17 – Pharmacokinetic pharmacogenomics. In: *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*. Academic Press; 2014. P. 341–64.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00017-7>
 49. Tanner JA, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 activity and personalized medicine. *J Pers Med*. 2017;7(4):18.
<https://doi.org/10.3390/jpm7040018>
 50. Mwenifumbo JC, Myers MG, Wall TL, Lin SK, Sellers EM, Tyndale RF. Ethnic variation in CYP2A6*7, CYP2A6*8 and CYP2A6*10 as assessed with a novel haplotyping method. *Pharmacogenet. Genom.* 2005;15:189–192.
<https://doi.org/10.1097/01213011-200503000-00008>
 51. Ho MK, Mwenifumbo JC, Al Koudsi N, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, Tyndale RF. Association of nicotine metabolite ratio and CYP2A6 genotype with smoking cessation treatment in African-American light smokers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009;85:635–43.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2009.19>
 52. Marcus JH, Novembre J. Visualizing the geography of genetic variants. *Bioinformatics*. 2017;3(4):594–95.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw643>
 53. Francis LYW. Chapter 1 – Principles of pharmacogenomics: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical implications. In: *Pharmacogenomics*. Academic Press. 2019;1–53.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812626-4.00001-2>
 54. Пономаренко ТМ, Сычёв ДА, Чикало АО, Бердникова НГ, Кукес ВГ. Система цитохрома P450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2012;(1):25–8.
Ponomarenko TM, Sychev DA, Chikalo AO, Berdnikova NG, Kukes VG. Cytochrome P450 system in the lungs: role in disease pathogenesis and

- pharmacokinetics of drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012;(1):25–8 (In Russ.).
55. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, Agundez JAG, Whirl-Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):662–76. <https://doi.org/10.1002/cpt.2333>
 56. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. *Заместитель главного врача*. 2011;(7):50–63. Shnyder NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV. Stratification of patients with epilepsy by risk groups for the development of undesirable medicinal phenomena in patients receiving valproic acid preparations. *Deputy Chief Physician*. 2011;(7):50–63 (In Russ.). EDN: [QBJXB](https://doi.org/10.1002/cpt.2333)
 57. Сокова ЕА, Архипов ВВ, Чилова РА, Демидова ОА, Проклова ГФ, Пикуза ТВ. Эффективность и безопасность противосудорожных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):72–6 (In Russ.). Sokova EA, Arkhipov VV, Chilova RA, Demidova OA, Proklova GF, Pikuza TV. Efficacy and safety of antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):72–6. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76>
 58. Данилова ММ, Глотов АС, Сергеева ТВ, Баранов ВС. Влияние полиморфизма генов CYP2C9, CYP2C19 и MDR1 на риск развития побочных эффектов при лечении вальпроатами больных эпилепсией. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2013;4(47):4–11. Danilova MM, Glotov AS, Sergeeva TV, Baranov VS. Analysis of side effects due to valproic acid in patients with epilepsy respective of SNPs in CYP2C9, CYP2C19 and MDR1. *Clinical and Laboratory Council*. 2013;4(47):4–11 (In Russ.). EDN: [TCUOSV](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76)
 59. Докукина ТВ, Гилеп АА, Голубева ТС, Махров МВ, Гайдукевич ИВ. Совершенствование фармакогенетического тестирования с целью персонализации терапии – доктрина мирового развития здравоохранения. *Медицинские новости*. 2017;(5):45–9. Dokukina TV, Giler AA, Golubeva TS, Makhrov MV, Gaidukevich IV. Improvement of pharmacogenetic testing to personalize therapy—a doctrine of global health development. *Medical News*. 2017;(5):45–9 (In Russ.). EDN: [YPHSYV](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76)
 60. Monostory K, Nagy A, Tóth K, Búdi T, Kiss Á, Déri M, Csukly G. Relevance of CYP2C9 function in valproate therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(1):99–106. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171109143654>
 61. Song C, Li X, Mao P, Song W, Liu L, Zhang Y. Impact of CYP2C19 and CYP2C9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2022;29(4):198–201. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002367>
 62. Van Booven D, Marsh S, McLeod H, Carrillo MW, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(4):277–81. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283349e84>
 63. Мирзаев КБ, Федоринов ДС, Иващенко ДВ, Сычев ДА. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):393–406. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-ethnic analysis of cardiac pharmacogenetic markers of cytochrome P450 and membrane transporter genes in the Russian population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
 64. Рыжикова КА. Распространенность полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 и генов белков-транспортеров среди популяции русских и трех этнических групп Республики Дагестан. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;(1):32–8. Ryzhikova KA. The prevalence of polymorphisms of cytochrome P-450 genes and transporter genes of proteins in Russian population and in three ethnic groups of the Republic of Dagestan. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):32–8 (In Russ.). EDN: [YKKUNR](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406)
 65. Zhou Y, Nevosadová L, Eliasson E, Lauschke VM. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics*. 2023;17(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00461-z>
 66. Schaffenburg WC, Lockshin BN, DeKlotz CMC. 3 – Polymorphisms: why individual drug responses vary. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Elsevier; 2021;2:21–33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-61211-1.00003-6>
 67. 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. *Toxicological Sciences*. 2006;94(2):261–71. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl096>
 68. Hedrich WD, Hassan HE, Wang H. Insights into CYP2B6-mediated drug–drug interactions. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(5):413–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.016>
 69. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmüller J, Masimirembwa C, Stingl JC. CYP2B6 functional variability in drug metabolism and exposure across populations—implication for drug safety, dosing, and individualized therapy. *Front Genet*. 2021;12:692234. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.692234>
 70. Ahmed S, Khan H, Khan A, Bangash MH, Hussain A, Qayum M, Hamdard MH. Inter-ethnic genetic varia-

- tions and novel variant identification in the partial sequences of CYP2B6 gene in Pakistani population. *Peer J*. 2021;9:11149. <https://doi.org/10.7717/peerj.11149>
71. Filiptsova O, Kobets M, Kobets J, Naboka O, Koירו O, Ochkur A, Galiy L. Distribution of CYP2B6 516G/T pharmacogenetically important polymorphism in the Ukrainian population. *Saudi Pharm J*. 2018;26(5): 651–55. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.027>
 72. Feng W, Mei S, Zhu L, Yu Y, Yang W, Gao B, et al. Effects of UGT2B7, SCN1A and CYP3A4 on the therapeutic response of sodium valproate treatment in children with generalized seizures. *Seizure*. 2018;58:96–100. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.006>
 73. Dasgupta A. Chapter 4 – Genetic factors associated with opioid therapy and opioid addiction. *Elsevier*. 2020;61–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820075-9.00004-1>
 74. Mustafina OE, Tuktarova IA, Karimov DD. CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphisms in Russian, Tatar, and Bashkir populations. *Russ J Genet*. 2015;51:98–107. <https://doi.org/10.1134/S1022795415010081>
 75. Кантемирова БИ, Стародубцев АК, Сычев ДА, Белопасов ВВ, Цоцонава ЖМ, Григанов ВИ. Пути совершенствования фармакотерапии эпилепсии у детей: фокус на индивидуальные особенности биотрансформации лекарственных средств. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012;4(3):14–8. Кантемирова БИ, Стародубцев АК, Сычев ДА, Белопасов ВВ, Цоцонава ЖМ, Григанов ВИ. Ways of improvement of pharmacotherapy of epilepsy in children: focus on specific features of drug biotransformation. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2012;4(3):14–8 (In Russ.). EDN: [PEJLZZ](https://doi.org/10.1134/S1022795415010081)
 76. Mani B, Nair PP, Sekhar A, Kamalanathan S, Narayan SK, Kesavan R. CYP2C19 & UGT1A6 genetic polymorphisms and the impact on valproic acid-induced weight gain in people with epilepsy: prospective genetic association study. *Epilepsy Research*. 2021;177:106786. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106786>
 77. Islamiyah WR, Nasronudin, Machin A, Ernowati I, Sugianto P. Relationship between CYP2C19 polymorphisms and weight gain in epilepsy patients treated with divalproex sodium: does gender matter? *Bali Medical Journal*. 2022;11(3):1800–4. <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i3.3748>
 78. Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem. *Front Genet*. 2013;4:12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00012>
 79. Dehbozorgi M, Kamalidehghan B, Hosseini I, Dehghanfard Z, Sangtarash MH, Firoozi M. Prevalence of the CYP2C19*2 (681 G>A), *3 (636 G>A) and *17 (-806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):4195–202. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8377>
 80. Жилина АА, Ларева НВ, Лузина ЕВ, Цвингер СМ, Морозова ЕИ. Клиническая значимость полиморфизма гена цитохрома P450C19(681G/A) у жителей Забайкальского края при лечении кислото-зависимых заболеваний. *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(2):123–8. Zhilina AA, Lareva NV, Luzina EV, Zwinger SM, Morozova EI. Clinical significance of cytochrome P450C19(681G/A) gene polymorphism in residents of the Trans-Baikal in Treatment of Acid-Dependent Diseases. *Archives of Internal Medicine*. 2022;12(2):123–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-12-2-123-128>
 81. Сивакова НА, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Липатова ЛВ, Толмачев МЮ, Насырова РФ. Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 (100C>T, rs1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;4(1):91–2. Sivakova NA, Shnayder NA, Dmitrenko DV, Lipatova LV, Tolmachev MY, Nasyrova RF. The prevalence of CYP2D6*10 (100C>T, rs1065852) gene polymorphism in Russian patients with epilepsy (North-Western and Siberian Districts). *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2019;4(1):91–2 (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-91-92>
 82. Payan M, Tajik N, Rouini MR, Ghahremani MH. Genotype and allele frequency of CYP2C19*17 in a healthy Iranian population. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:269. PMID: 26793660
 83. Зобова СН, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Яковлева КД, Первунина АВ, Правдин ДЕ, Прусова ТИ. Роль носительства однонуклеотидных вариантов генов CYP2D6 и ABCB1 в эффективности терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019;(2):12–3. Zobova SN, Dmitrenko DV, Shnayder NA, Yakovleva KD, Pervunina AV, Pravdin DE, Prusova TI. Role of carriage of single nucleotide variants of CYP2D6 and ABCB1 genes in the effectiveness of therapy with valproic acid preparations in patients with epilepsy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2019;(2):12–3 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10046>
 84. Любченко ЛН, Филиппова МГ, Шендрикова ТА, Жукова ЛГ, Мехтиева НИ, Крохина ОВ, Портной СМ. Фармакогенетическое тестирование аллельных вариантов гена CYP2D6 при гормоноположительном раке молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017;4(3):57–66. Lyubchenko LN, Filippova MG, Shendrikova TA, Zhukova LG, Mehtieva NI, Krokchina OV, Portnoy SM. Pharmacogenetic testing of allelic variants of the CYP2D6 gene in hormone-positive breast cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2017;4(3):57–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-3-57-66>
 85. Кантемирова БИ. Состояние фармакогенетических исследований в Российской Федерации

- и за рубежом. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;7(4):134–8.
- Kantemirova BI. The condition of pharmacogenetic research in Russian Federation and abroad. *Astrakhan Medical Journal*. 2012;7(4):134–8 (In Russ.). EDN: [PWTCXN](https://doi.org/10.21103/Article8(1)_OA3)
86. Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Pharmacogenetic testing of cytochrome P450 metabolizing enzymes in 28-year-old man with treatment-resistant schizophrenia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):81–8. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-81-88>
87. Бочанова ЕН. Фармакоэкономические исследования: ликбез для провизоров и фармацевтов. *Новая аптека*. 2018;(11):96–102.
- Bochanova EN. Pharmacoeconomic research: a crash course for pharmacists and pharmacy technicians. *New Pharmacy*. 2018;(11):96–102 (In Russ.). EDN: [VRJAFM](https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042)
88. Розочкин ИН, Застрожин МС, Скрябин ВЮ, Петросян ТР, Нестеренко ЕВ, Иванченко ВА и др. Фармакогенетические системы поддержки принятия решений (обзор литературы). *Наркология*. 2021;20(11):36–50.
- Rozochkin IN, Zastrozhin MS, Skryabin VY, Petrosyan TR, Nesterenko EV, Ivanchenko VA, et al. Pharmacogenetic decision support systems (literature review). *Narcology*. 2021;20(11):36–50 (In Russ.).
89. Bochanova EN, Shnayder NA, Dmitrenko DV, Artyukhov IP, Gusev SD, Yurjeva EA, Shilkina OS. Process of personalized prescription of valproic acid as the main element of the management of epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018;8(1):26–32. [https://doi.org/10.21103/Article8\(1\)_OA3](https://doi.org/10.21103/Article8(1)_OA3)
90. Бэрри Д, Кукес ВГ, Соколов АВ, Городецкий ВВ, Городецкая ГИ, Жестовская АС. Терапевтический лекарственный мониторинг: его задачи, принципы проведения и клинические результаты. *Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия*. 2013;(1):5–21.
- Barry D, Kukes VG, Sokolov AV, Gorodetsky BB, Gorodetskaya GI, Zhestovskaya AS. Therapeutic drug monitoring: its task, principles and clinical results. *Drugs and Rational Pharmacotherapy*. 2013;(1):5–21 (In Russ.). EDN: [RUISEH](https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042)
91. Малыгин АС, Попов НС, Демидова МА, Кудряшова МН. Определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(2):35–42.
- Malygin AS, Popov NS, Demidova MA, Kudryashova MN. Chromatography-tandem MASS spectrometry (HPLC-MS/MS) for the detection of valproic acid and its metabolites in blood plasma. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018;10(2):35–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* – концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи; *В.В. Гречкина* – сбор и анализ данных литературы; *В.В. Архипов* – анализ нормативных документов, доработка текста рукописи; *Р.Ф. Насырова* – общее руководство, редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnayder* conceptualised and designed the study, and drafted the manuscript. *Violetta V. Grechkina* collected and analysed literature data. *Vladimir V. Arkhipov* analysed regulatory documents and finalised the manuscript. *Regina F. Nasyrova* administered the project, edited the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Гречкина Виолетта Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Поступила 25.01.2024

После доработки 07.03.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Violetta V. Grechkina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Received 25 January 2024

Revised 7 March 2024

Accepted 6 March 2024