

doi: 10.35339/ekm.2019.01.05

УДК 575.174.015.3:616.853-056

Л.М. Таниура¹, О.Ю. Пилипець¹, Є.О. Таниура², Д.В. Третьяков¹

¹ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА CYP2C19 У ДІТЕЙ З ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ЕПІЛЕПСІЯМИ

Проведено фармакогенетичне дослідження 83 дітей з фармакорезистентними епілепсіями віком від 11 місяців до 18 років. За допомогою алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), визначали поліморфізми гена CYP2C19 (CYP2C19*1, CYP2C19*2). Алель CYP2C19*2 нами зафіксований у 33 (39,76 %) пацієнтів. У 5-х (15,15 %) з них носійство генотипу CYP2C19*2 виявлено в комбінації з іншими поліморфізмами генів (CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP3A4*1B). Поліморфізм CYP2C19*2 в обстежуваних нами пацієнтів зустрічався достовірно частіше ніж в українських та інших європейських популяціях.

Ключові слова: діти, епілепсії, фармакорезистентність, генетичне тестування, ізоферменти цитохрому P450 – CYP2C19.

Вступ

Вивчення етіопатогенетичних особливостей епілепсій дитячого віку, поліпшення ефективності їх лікування залишається надзвичайно актуальним і до кінця не вирішеним завданням, яке стоїть перед фахівцями. На сьогодні основним методом терапії епілепсій в усьому світі є медикаментозний. Однак, незважаючи на синтез нових, більш безпечних антиепілептичних препаратів з різним механізмом дії, близько 30 % пацієнтів, хворих на епілепсії, ніколи не досягають ремісії [1–3].

Свої *особливості* мають *захворювання* на епілепсії дитячого віку [4]:

- пацієнти вимушені довгий час лікуватись, інколи все життя, а особливо при фармакорезистентних епілепсіях;

- згідно наших досліджень, більшість дітей мають ті чи інші соматичні захворювання, які та їх лікування впливають на ефективність фармакотерапії та/або збільшують вірогідність виникнення непередбачуваних сторонніх реакцій.

Їх терапія:

- у більшості випадків вибір антиепілептичних препаратів (АЕП) залежить від форми епілепсії і часто не має альтернативи;

- фармакорезистентні епілепсії потребують застосування політерапії (лікування за допомогою декількох АЕП, від 2-х до 4-х) у зв'язку з неефективністю монотерапії;

- деякі АЕП можна застосовувати тільки з певного віку;

- непередбачувані ефекти, коли пацієнти з однаковими формами захворювання по-різному реагують на один і той же лікарський засіб, що збільшує час підбору АЕП;

- виникнення побічних реакцій у деяких пацієнтів при застосуванні середніх терапевтичних або навіть низьких доз антиепілептичних препаратів;

- дозування, яке може суттєво відрізнятись від прийнятих стандартів і бути індивідуально оптимальним у різних пацієнтів [5–7].

Сучасні дослідження підтверджують, що індивідуальна фармакологічна відповідь залежить від багатьох чинників, таких як: стать, вік, супутні захворювання, шкідливі звички, особливості харчування. Однак, більшість (50 %) непередбачуваних фармакологічних відповідей (розвиток небажаних побічних реакцій, недостатня ефективність) залежить від генетичних особливостей пацієнта [8]. Спадкова

© Л.М. Таниура, О.Ю. Пилипець, Є.О. Таниура, Д.В. Третьяков, 2019

індивідуальна чутливість до лікарських препаратів (ЛП) пов'язана з такими основними характеристиками, як фармакокінетика (адсорбція, розподілення, метаболізм, виведення) та фармакодинаміка [9–10].

Активне вивчення генетичних особливостей пацієнтів, які отримують антиепілептичні препарати (АЕП), почалось тільки з 70-х років минулого століття. За цей період проведено велику кількість фармакогенетичних досліджень, які вказують, що чутливість до АЕП у великій мірі залежить від їх метаболізму за допомогою ферментів цитохрому P450, які каталізують першу фазу біотрансформації лікарських засобів [11].

У людини в основному 3 класи цитохрому P450 (CYP1, CYP2, CYP3) відповідають за більшість процесів біотрансформації лікарських засобів. В кожному класі виділяють підкласи А, В, С, D, E. В межах кожного підкласу ізоформи позначають порядковим номером. Наприклад, CYP2C19 – 19-й за порядком цитохром підкласу «С», класу «2».

Розрізняють алелі гена CYP2C19 із зниженою активністю – це так звані «повільні» алелі CYP2C19*2 (rs4244285) та CYP2C19*3 (rs4986893) [12]. Саме з такими генетичними особливостями людського організму найбільш часто пов'язують виникнення несприятливих реакцій на прийом АЕП. Носійство «повільних» алельних варіантів CYP2C19*2, CYP2C19*3 асоціюють із уповільненою біотрансформацією більшості АЕП у печінці: вальпроату, карбамазепіну, топірамату, фенітоїну, окскарбазепіну, діазепаму, фенобарбіталу, примідону [13].

Мета дослідження – з'ясувати у пацієнтів дитячого віку з фармакорезистентними епілепсіями частоту, з якою зустрічається поліморфізм ізоферментів цитохрому P450 – CYP2C19*2 (с.681G>A) («повільні» метаболізатори).

Матеріал і методи

Нами було проаналізовано результати обстеження 83 пацієнтів (дітей та підлітків), із них: 49 (59,04 %) хлопчиків; 34 (40,96 %) дівчаток, віком від 11 місяців до 18 років, середній вік дітей (9,09±7,23) років. Діти страждають на тяжкі, рефрактерні до лікування форми епілепсії, коли, незважаючи на застосування моно-, а потім і політерапії (прийом від 1-го до 4-х АЕП), довготривалий підбір антиепілептичних препаратів, епілептичні напади продовжують повторюватись. Термін захворювання від 7 місяців до 17 років. Всі обстежені

пацієнти – мешканці України, слов'яни, знаходяться під спостереженням фахівців ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Попередньо було отримано письмову згоду батьків на проведення даного дослідження. Дослідження було дозволено комітетом з етики ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Основним в нашому дослідженні був *генетичний метод*.

Усім дітям було проведено генетичні дослідження в лабораторії епігенетики «Діаген» (м. Київ), ліцензійний код 40784010, наказ № 1009 від 24.05.2018 року, методом алель-специфічної ПЛР з подальшою візуалізацією продуктів ампліфікації в агарозному гелі. Виділення ДНК зі свіжих зразків крові проводили фенолхлороформним методом. За допомогою алель-специфічних праймерів проводили визначення однонуклеотидного поліморфізму NM_000769.1:c.681G>A. Візуалізацію отриманих продуктів ампліфікації проводили у 2 % агарозному гелі в присутності етидію броміда.

У зв'язку з тим, що поліморфізм CYP2C19*3 переважно зустрічається серед азіатів, нами проводились дослідження лише алелей поліморфізму CYP2C19*2.

Статистичну обробку результатів (встановлення достовірності відмінностей між групами) проводили з використанням критерію χ^2 -квадрат, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Серед обстежуваних пацієнтів у 33 (39,76 %) встановлено носійство алеля CYP2C19*2, асоційованого з уповільненим метаболізмом АЕП внаслідок синтезу ферменту зі зниженою активністю. У 5-х (15,15 %) з 33-х (носійство алеля CYP2C19*2 поєднувалось з іншими поліморфізмами генів (CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP3A4*1B). Таке поєднання додатково сповільнює метаболізм препаратів антиепілептичної дії.

Порівняльний аналіз отриманих результатів з популяційними дослідженнями представлено в *табл. 1*.

Отримані дані представлені на *рис. 1*.

Таким чином, частота носійства алеля CYP2C19*2 серед наших пацієнтів з високим ступенем достовірності перевищує показники, отримані для всіх країн Європи, Південної Америки та Близького Сходу і достовірно не відрізняється від популяційних показників країн Далекого Сходу. Особливо слід відзначити достовірно вищу частоту поліморфізмів у по-

Таблиця 1. Порівняння частоти носійства алеля CYP2C19*2 з даними популяційних досліджень

Країна (регіон), рік дослідження	Кількість обстежень	% носійства алеля CYP2C19*2	Достовірність відмінностей з власними даними	Літературне джерело
Італія, 2004	360	20,56	p<0,001	[14]
Греція, 2007	283	13,07	p<0,001	[15]
Словенія, 2003	129	16,28	p<0,001	[16]
Туреччина, 1999	404	11,88	p<0,001	[17]
Македонія, 2014	184	14,13	p<0,001	[18]
Швеція, 1995	160	23,13	p<0,01	[19]
Росія, 2003	290	11,38	p<0,001	[20]
Іран, 2007	200	25,00	p<0,05	[21]
Саудівська Аравія, 2013	201	11,44	p<0,001	[22]
Корея, 1996	103	21,36	p<0,01	[23]
Китай, 2017	6686	31,06	p>0,05	[24]
Японія, 1996	186	29,03	p>0,05	[25]
В'єтнам, 2007	165	24,24	p>0,05	[26]
Таїланд, 2013	1051	35,11	p>0,05	[27]
Малайзія, 2004	142	27,46	p>0,05	[28]
Мексика, 2006	346	9,83	p<0,001	[29]
Болівія, 2005	778	7,80	p<0,001	[30]
Україна (південно-західний регіон), 2011	122	20,49	p<0,01	[31]
Україна (різні регіони), 2014	918	21,13	p<0,001	[32]

рівнянні з даними, які було отримано у двох доволі масштабних українських дослідженнях, проведених в різних регіонах країни. Ці відмінності є значними – частота поліморфізму CYP2C19*2 в нашому дослідженні перевищує показники загальної популяції України майже у 2 рази, що, на наш погляд, відображає особливості, які є характерними саме для пацієнтів з епілепсіями.

Саме з цієї точки зору значущим було проведення порівняння між показниками, отриманими в ході нашого дослідження, з результатами інших досліджень поліморфізмів гена CYP2C19 у дітей з резистентними епілепсіями та епілепсіями з більш доброякісним перебігом.

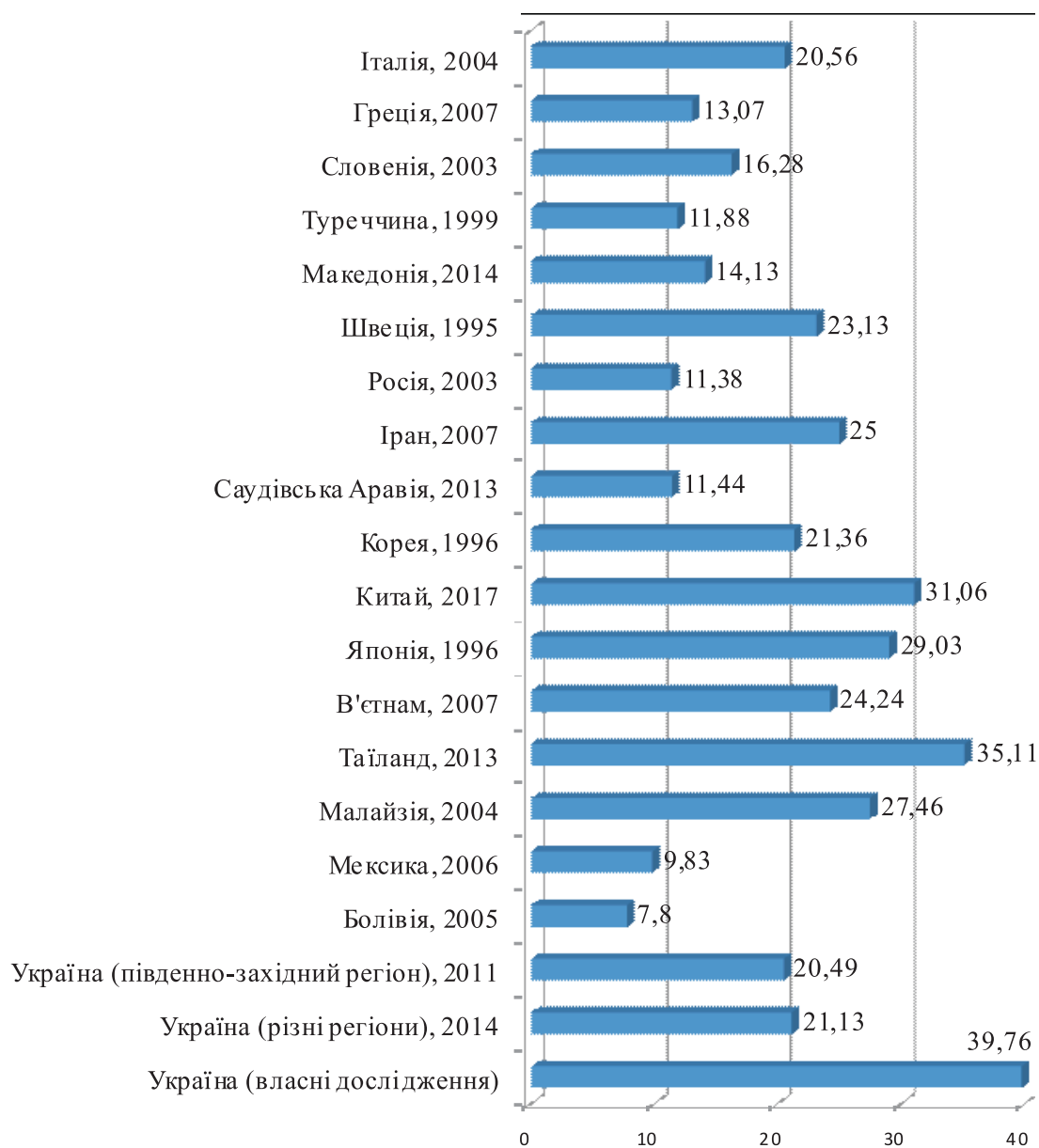
Зіставлення цих даних представлено у табл. 2.

Під час статистичної обробки представлених даних визначили, що серед пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження, частота генотипу, який обумовлює уповільнений метаболізм (CYP2C19*2) є достовірно вищою (p<0.05), ніж за даними представлених майже ідентичних за дизайном робіт. Ці відмінності, можливо, обумовлюються особливостями відбору пацієнтів (включення пацієнтів з псевдорезистентністю або з більш доброякісним перебігом епілепсії).

Сторонні небажані реакції (найчастіше з боку нервової системи та шлунково-кишкового тракту) зафіксовані нами достовірно частіше

Таблиця 2. Поліморфізми гена CYP2C19 у дітей з епілепсіями

Країна, автори, рік	Генотипи										Достовірність відмінностей
	*1/*1		*1/*2		*1/*3		*2/*2		Всього		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Туреччина, М. Sanbec Seven et al., 2013 [33]	98	74,00	31	23,00	-	-	3	2,00	132	100,0	(p<0,05)
Росія, Гузева О.В., 2014 [34]	65	75,58	20	23,26	-	-	1	1,16	86	100,0	(p<0,05)
Власні дані, 2018	50	60,24	33	39,76	-	-	-	-	83	100,0	-



■ % носійства алелі CYP2C19*2

Співставлення частоти поліморфізму CYP2C19*2

($p < 0.05$) у дітей, хворих на фармакорезистентні епілепсії з наявністю генотипу CYP2C19*2. З огляду на останні дослідження [35], встановлено, що ізоферменти CYP2C19 метаболізують наступні АЕП: карбамазепін, солі вальпроєвої кислоти, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, топірамат, фелбамат. За необхідності призначення саме цих лікарських засобів, необхідно враховувати не тільки присутність поліморфізму гена CYP2C19*2, а й наявність

або відсутність інших мутацій генів, що кодують ферменти системи цитохрому P450 та вплив АЕП (можливі індуктори чи інгібітори) на ферменти метаболізму.

Виявлення у дитини з епілепсією генотипів, які впливають на метаболізм АЕП, дає можливість з великою вірогідністю прогнозувати рефрактерність до лікування, формування фармакорезистентних форм захворювання. Оптимізація протисудомного лікування повин-

на враховувати не тільки форму епілепсії, тип епілептичного нападу, вік дитини, гендерну приналежність, супутні захворювання, а й генетичні особливості пацієнта, зокрема метаболізм АЕП, який проходить за допомогою ізоферментів системи цитохрому P450.

Висновки

1. Носійство алельного варіанту CYP2C19*2 серед дітей, хворих на рефрактерні до лікування епілепсії, зустрічається дуже часто і сягає 40 %, що майже удвічі перевищує частоту в загальній українській ($p < 0,01$) та інших європейських ($p < 0,01$) популяціях.

2. Наявність «повільних» алелей, зокрема CYP2C19*2, у дітей з епілепсіями додатково впливає на ефективність та безпечність те-

рапії, сприяючи формуванню резистентних форм захворювання.

3. Висока частота, з якою зустрічається поліморфізм ізоферменту CYP2C19*2 у дітей з рефрактерними до лікування епілепсіями, вимагає впровадження фармакогенетичних тестів у клінічну практику з їх обов'язковим проведенням не тільки дітям з фармакорезистентністю, а й вже на етапі дебюту захворювання задля запобігання формування фармакорезистентності.

4. Виявлені генетичні мутації дозволяють не тільки завчасно прогнозувати фармакологічну відповідь на різні АЕП, а й індивідуально підбирати терапію і таким чином підвищувати ефективність та безпечність лікування.

Література

1. Alexopoulos Andreas V. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation / V. Andreas Alexopoulos // *Epileptology*. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 38–42.
2. Kwan P. Drug resistant epilepsy / P. Kwan, S. Schachter, M. Brodie // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (10). – P. 919–926.
3. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? / E. Perucca // *CNS Drugs*. – 1998. – Vol. 10 (3). – P. 171–179.
4. Guerrini R. Epilepsy in children / R. Guerrini // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 367 (9509). – P. 499–524.
5. Panayiotopoulos C. P. The epilepsies: seizures, syndromes and management / C. P. Panayiotopoulos // Chipping Norton: Bladon Medical Publishing. – 2005. – 541 p.
6. Kwan P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M. J. Brodie // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342 (5). – P. 314–319.
7. Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patients / E. Hauser, M. Freilinger, R. Seidl [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 201–204.
8. Franciotta D. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs / D. Franciotta, P. Kwan, E. Perucca // *Curr. Opin. Neurol.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 144–149.
9. Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с.
10. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: Properties and polymorphisms / M. Ingelman-Sundberg // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 369 (1). – P. 89–104.
11. Miners J. O. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism / J. O. Miners, D. J. Birkett // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 45 (6). – P. 525–538.
12. Lewis D. F. 57 varieties: the human cytochromes P450 / D. F. Lewis // *Pharmacogenomics*. – 2004. – Vol. 5 (3). – P. 305–318.
13. Steinlein O. K. Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis / O. K. Steinlein // *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 382 (2). – P. 109–118.
14. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population / M. G. Scordo, A. P. Caputi, C. D'Arrigo [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2004. – Vol. 50 (2). – P. 195–200.
15. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population / K. Arvanitidis, G. Ragia, M. Iordanidou [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 419–426.
16. Herman Darja. Genetic polymorphism of cytochromes p450 2c9 and 2c19 in Slovenian / Darja Herman, Vita Dolzan, KatjaBreskvar // *Population zdravestn.* – 2003. – Vol. 72. – P. 347–351.
17. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population / A. S. Ayacioglu, C. Sachse, M. D. Atilla Bozkurt [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 66. – P. 185–192.

18. Distribution of the most common genetic variants associated with a variable drug response in the population of the Republic of Macedonia Balkan / A. Kapedanovska Nestorovska, K. Jakovski, Z. Naumovska [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 5–14.
19. Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: Comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype / M. Chang, M. L. Dahl, G. Tybring [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 1995. – Vol. 5. – P. 358–363.
20. Polymorphism of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. Mrozikiewicz [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 59 (4). – P. 303–312.
21. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population / N. Zand, N. Tajik, A. S. Moghaddam [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34 (1–2). – P. 102–105.
22. *Saeed L. H.* Genotype-Phenotype analysis of CYP2C19 in healthy Saudi individuals and its potential clinical implication in drug therapy / L. H. Saeed, A. Y. Mayet // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1497–1502.
23. CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population / H. K. Roh, M. L. Dahl, G. Tybring [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 1996. – Vol. 6. – P. 547–551.
24. Analysis of CYP2C19 Genetic Polymorphisms in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China / Z. Zhong, J. Hou, B. Li [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 6186–6192.
25. *Kubota T.* Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in a next ended Japanese population / T. Kubota, K. Chiba, T. Ishizaki // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 60. – P. 661–666.
26. Comparisons of CYP2C19 genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations / S. S. Lee, S. J. Lee, J. Gwak [et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2007. – Vol. 29. – P. 455–459.
27. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors / C. Sukasem, R. Tunthong, M. Chamnanphon [et al.] // *Pharmgenomics Pers. Med.* – 2013. – Vol. 6. – P. 85–91.
28. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in healthy Malaysian subjects / Y. S. Yang, L. P. Wong, T. C. Lee [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 58 (3). – P. 332–335.
29. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study / H. R. Luo, R. E. Poland, K. M. Lin, Y. J. Wan // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 80. – P. 33–40.
30. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study / H. V. Bravo-Villalta, K. Yamamoto, K. Nakamura [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 61. – P. 179–184.
31. *Кресюн В. Й.* Поліморфізм гену цитохрому-450 2C19 на південному заході України / В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко // *Запорожский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 36–38.
32. *Левкович Н. М.* Характеристика генетичної структури населення України за поліморфними варіантами генів системи детоксикації ксенобіотиків / Н. М. Левкович, Н. Г. Горовенко // *Фактори експериментальної еволюції організмів.* – 2014. – Т. 14. – С. 208–211.
33. The Effect of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children / Mehmet Seven, Bahadır Batar, Selin Unal [et al.] // *Molecular Diagnosis & Therapy.* – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 229–236.
34. *Гузева О. В.* Клиническое значение исследования полиморфизма генов детоксикации системы р450 сур2с9 и сур2с19 у детей с эпилепсией / О. В. Гузева, Е. Н. Имянитов // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – 2013. – Т. 5 (3). – С. 17–23.
35. Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism / M. Garcia, I. A. Feria-Romero, H. Fernando-Serrano, D. Escalante-Santiago // *Frontiers in bioscience.* – 2014. – Vol. 6 (2). – P. 377–386.

References

1. Alexopoulos Andreas V. (2013). Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation. *Epileptology*, vol. 1 (1), pp. 38–42.
2. Kwan P. (2011). Drug resistant epilepsy. *N Engl J Med*, vol. 365 (10), pp. 919–926.
3. Perucca E. (1998). Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined?, *CNS Drugs*, vol. 10 (3), pp. 171–179.
4. Guerrini R. (2006). Epilepsy in children. *The Lancet*, vol. 367 (9509), pp. 499–524.

5. Panayiotopoulos C.P. (2005). *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Chipping Norton: Blandon Medical Publishing, 541 p.
6. Kwan P. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, vol. 342 (5), pp. 314–319.
7. Hauser E. (1996). Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patients. *J Child Neurol*, vol. 11, pp. 201–204.
8. Franciotta D. (2009). Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr. Opin. Neurol*, vol. 22 (2), pp. 144–149.
9. Kukes V.G. (2017). *Klinicheskaya farmakogenetika [Clinical pharmacology]* pod red. V.G. Kukes, D.A. Sycheva. – M.: GEOTAR-Media, 1024 p. [in Russian].
10. Ingelman-Sundberg M. (2004). Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: Properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, vol. 369 (1), pp. 89–104.
11. Miners J.O. (1998). Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, vol. 45 (6), pp. 525–538.
12. Lewis D.F. (2004). 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics*, vol. 5 (3), pp. 305–318.
13. Steinlein O.K. (2010). Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, vol. 382 (2), pp. 109–118.
14. Scordo M.G. (2004). Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res*, vol. 50 (2), pp. 195–200.
15. Arvanitidis K. (2007). Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 21, pp. 419–426.
16. Herman Darja. (2003). Genetic polymorphism of cytochromes p450 2c9 and 2c19 in Slovenian. *Population zdrav vestn*, vol. 72, pp. 347–351.
17. Aynacioglu A.S. (1999). Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, vol. 66, pp. 185–192.
18. Kapedanovska Nestorovska A. (2015). Distribution of the most Common Genetic Variants Associated with a Variable Drug Response in the Population of the Republic of Macedonia Balkan. *J Med Genet*, vol. 17 (2), pp. 5–14.
19. Chang M. (1995). Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: Comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype. *Pharmacogenetics*, vol. 5, pp. 358–363.
20. Gaikovitch E. (2003). Polymorphism of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, vol. 59 (4), pp. 303–312.
21. Zand N. (2007). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, vol. 34 (1–2), pp. 102–105.
22. Saeed L.H. (2013). Genotype-Phenotype analysis of CYP2C19 in healthy Saudi individuals and its potential clinical implication in drug therapy. *Int J Med Sci*, vol. 10, pp. 1497–1502.
23. Roh H.K. (1996). CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics*, vol. 6, pp. 547–551.
24. Zhong Z. (2017). Analysis of CYP2C19 Genetic Polymorphism in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China. *Med Sci Monit*, vol. 23, pp. 6186–6192.
25. Kubota T. (1996). Genotyping of S-mephenytoin 4?-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther*, vol. 60, pp. 661–666.
26. Lee S.S. (2007). Comparisons of CYP2C19 genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations. *Ther. Drug Monit*, vol. 29, pp. 455–459.
27. Sukasem C. (2013). CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med*, vol. 6, pp. 85–91.
28. Yang Y.S. (2004). Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in healthy Malaysian subjects. *Br J Clin Pharmacol*, vol. 58 (3), pp. 332–335.
29. Luo H.R. (2006). Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin. Pharmacol. Ther*, vol. 80, pp. 33–40.
30. Bravo-Villalta H.V. (2005). Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study. *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 61, pp. 179–184.

31. Kresyun V.Y., Antonenko P.B. (2011). Polimorfizm henu tsytokhromu-450 2S19 na pivdenomu zakhodi Ukrainy [Polymorphism of the cytochrome gene P450 2C19 in southwest Ukraine]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*. vol. 13, № 6, pp. 36–38 [in Ukrainian].

32. Levkovych N.M., Gorovenko N.G. (2014). Kharakterystyka henetychnoyi struktury naseleण्या Ukrainy za polimorfnyimi variantamy heniv systemy detoksykatsiyi ksenobiotyktiv [Characteristics of the genetic structure of the population of Ukraine for polymorphic variants of the genes of the xenobiotic detoxification system]. *Faktory eksperymentalnoi evolyutsiyi orhanizmiv – Factors of experimental evolution of organisms*, vol. 14, pp. 208–211 [in Ukrainian].

33. Seven Mehmet. (2014). The Effect of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children. *Molecular Diagnosis & Therapy*, vol. 18 (2), pp. 229–236.

34. Guzeva O.V., Imyanitov Ye. N. (2013). Klinicheskoye znacheniye issledovaniya polimorfizma genov detoksikatsii sistemy P450 CYP2C9 i CYP2C19 u detey s epilepsiyey [Clinical significance of studying genetic polymorphism of the P450 CYP2C9 and CYP2C19 detoxifying enzyme genes in epileptic children]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya – Epilepsia and paroxysmal conditions*, vol. 5 (3), pp. 17–23 [in Russian].

35. Garcia M., Feria-Romero I. A., Fernando-Serrano H., Escalante-Santiago D. (2014). Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism. *Frontiers in bioscience*, vol. 6 (2), pp. 377–386.

Л.Н. Таницура, Е.Ю. Пилипец, Е.А. Таницура, Д.В. Третьяков

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19 У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ЭПИЛЕПСИЯМИ

Проведено фармакогенетическое исследование 83-х детей с фармакорезистентными эпилепсиями в возрасте от 11 месяцев до 18 лет. С помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР), определяли полиморфизмы гена CYP2C19 (CYP2C19*1/CYP2C19*2). Аллель CYP2C19*2 нами зафиксирована у 33 (39,76 %) пациентов. У 5 (15,15 %) из них носительство генотипа CYP2C19*2 выявлено в комбинации с другими полиморфизмами генов (CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP3A4*1B). Полиморфизм CYP2C19*2 у обследованных нами пациентов встречается достоверно чаще, чем в украинской и других европейских популяциях.

Ключевые слова: дети, эпилепсии, фармакорезистентность, генетическое тестирование, изоферменты цитохрома P450 – CYP2C19.

L.M. Tantsura, O.Yu. Pylypets, Ye.O. Tantsura, D.V. Tretiakov

STUDY OF CYP2C19 GENE POLYMORPHISMS IN CHILDREN WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY

A pharmacogenetic study of 83 children with pharmacoresistant epilepsy aged from 11 months to 18 years was conducted. Using an allele specific polymerase chain reaction (PCR), polymorphisms of the CYP2C19 gene (CYP2C19*1/CYP2C19*2) were determined. The CYP2C19*2 allele was recorded in 33 (39.6 %) patients. In 5 (15.15 %) of them, the carrier of the genotype CYP2C19*2 was in combination with other gene polymorphisms (CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP3A4*1B). The comparison of the frequency of CYP2C19*2 polymorphism in the patients we examined with population studies in Ukraine and other European countries showed that they were significantly more frequent in children with pharmacoresistant epilepsy.

Keywords: children, epilepsy, pharmacological resistance, genetic testing, cytochrome P450 isoenzymes – CYP2C19.

Надійшла до редакції 18.02.2019

Контактна інформація:

Таницура Людмила Миколаївна – доктор медичних наук, завідувача відділом дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Адреса: Україна, 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Тел.: +380503010394.

E-mail: _tantsura@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-7537-431X.

Пилипець Олена Юріївна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Адреса: Україна, 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Тел.: +380503437299.

E-mail: pelya_71@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-3471-0145.

Танцура Євген Олександрович – асистент кафедри загальної практики відділення сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, площа Свободи, 4.

Тел.: +380505984070.

E-mail: _tantsura@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-4060-3159.

Третяков Дмитро Володимирович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Адреса: Україна, 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Тел.: +380675793524.

E-mail: dmitrii_tretiakov@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-1112-5752.