

# Исследование полиморфизмов гена *CYP2C9* у женщин, принимающих вальпроаты\*

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1  
Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО; e-mail: mart2802@yandex.ru

Цель исследования — изучение частоты носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9*, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени, у женщин детородного возраста и ассоциации носительства полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* с уровнем вальпроевой кислоты (ВК) и вальпроат-индуцированными нежелательными явлениями. Всего выделено ДНК у 148/199 (74,4%) пациенток, принимающих вальпроаты. Гетерозиготное носительство полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*2* выявлено в 12,2% случаев, гетерозиготное носительство полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*3* — в 18,9% случаев, компаунд-гетерозиготный генотип (генотип *CYP2C9\*2/\*3*) диагностирована в 1,4% случаев. Частота случаев накопления ВК в крови у женщин с компаунд-гетерозиготным генотипом *CYP2C9\*2/\*3* была в 8 раз выше, чем при гомозиготном носительстве «нормального» аллельного варианта *CYP2C9\*1*; а у гетерозиготных носительниц *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* соответственно в 2,6 раза и 3 раза выше, чем при гомозиготном носительстве «дикого» аллельного варианта *CYP2C9\*1*. В целом, больший риск замедления метаболизма ВК в печени отмечен у гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9\*2*.

**Ключевые слова:** однонуклеотидные полиморфизмы, *CYP2C9*, вальпроаты, эпилепсия

## Введение

Полиморфизм генов изоферментов, ответственных за метаболизм противоэпилептических препаратов (ПЭП), объясняет некоторые особенности индивидуального ответа на противоэпилептическую терапию [7, 13, 15, 19]. Наибольшее количество исследований, посвященных фармакогенетике вальпроевой кислоты (ВК), основано на изучении влияния полиморфизмов гена *CYP2C19* цитохрома P450 (*CYP 450*) печени. При этом показано, что у гетерозигот и гомозигот по мутантному «медленному» аллельному варианту гена *CYP2C19*, когда активность фермента снижается или нивелируется, необходима меньшая суточная доза ПЭП для достижения терапевтического референсного коридора ВК в плазме крови. С другой стороны, важно учитывать другой аллельный вариант гена *CYP2C19\*17* (с. 806 *C > T* и с. 3402 *C > T*), носительство которого сопровождается ускорением метаболизма лекарственных средств-субстратов *CYP2C19*, включая препараты ВК (ПВК) [6]. Данный аллельный вариант был назван «быстрым» аллельным вариантом, поскольку его носителям требуется большая доза ПВК для достижения терапевтического уровня ВК в сыворотке крови. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению роли полиморфизмов других генов изоферментов *CYP 450* печени, участвующих в метаболизме ВК (*CYP2C9*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP1A1*, *CYP2D6*, *CYP2E1(1)*, *CYP2E1(2)*), а также гена белка-транспортера ВК через гематоэнцефалический барьер (*OCTN1* или *ABCB1*) [16].

Клинической значимостью в метаболизме ПВК обладает ген *CYP2C9*, расположенный на хромосоме 10q24.1-24.3. Исследования, проведенные в различных этнических группах, выявили существование нескольких аллельных вариантов гена *CYP2C9* (до 30 вариантов) [12]. Нормальным («диким») аллельным вариантом этого гена считается *CYP2C9\*1*, а при некоторых его генетических изменениях (полиморфных аллельных вариантах) активность фермента снижается или фермент становится неактивным, что ведет к накоплению ВК при стандартной фармакотерапии. Наиболее важными из них, с точки зрения частоты в общей популяции, и изученными являются полиморфные аллельные варианты *CYP2C9\*2* (с. 430 *C > T*; Arg144Cys) и *CYP2C9\*3* (с. 1075 *A > C*; Ile359Leu) [11, 20].

Частота встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена, по данным разных авторов, вариабельна и зависит от этнической принадлежности [1, 6, 9, 20, 21].

У носителей аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* отмечаются более высокие значения максимальной концентрации ВК в крови, периода ее полувыведения, площади под фармакокинетической кривой по сравнению с лицами с гомозиготным генотипом *CYP2C9\*1/\*1* [17]. Остаточная активность фермента 2C9 составляет около 12% при полиморфном аллельном варианте *CYP2C9\*2* и 5% при — *CYP2C9\*3*. Носители полиморфного варианта гена *CYP2C9* обладают «медленным метаболизмом» [19]. У пациентов с генотипом *CYP2C9\*1/\*2* концентрация ВК в крови была выше, чем у носителей *CYP2C9\*1/\*1*, что свидетельствует о сниже-

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке Краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (грант на выполнение инициативного проекта «Исследование механизмов развития генетически-детерминированных нежелательных лекарственных явлений при приеме противоэпилептических препаратов» в рамках Конкурса научно-технического творчества молодежи).

нии ферментативной активности изофермента 2C9 по сравнению с носителями «нормального» генотипа [12, 18]. Более высокая концентрация ВК в крови показана у носителей полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*3* в сравнении с носителями «нормального» аллельного варианта [23], однако этот феномен прослеживался не всеми авторами [12].

Для ПВК характерен печеночный путь биотрансформации ВК (глюкуронизация, С-окисление, СYP-катализируемая десатурация и гидроксирование) [2]. Хотя СYP-катализируемый метаболизм ВК количественно незначителен относительно других путей ее метаболизма, он представляет большой интерес из-за развития интоксикации в результате формирования ненасыщенных жирных кислот, являющихся промежуточными продуктами метаболизма ВК (4-ene-VPA, 4-OH-VPA и 5-OH-VPA), поскольку в последние годы убедительно показан их токсический эффект на организм человека [15]. Уровень этих трех токсичных метаболитов ВК в микросомах печени человека изменяется на 29, 28 и 31% соответственно в случаях гетерозиготного носительства одного из аллельных вариантов гена *CYP2C9* (*CYP2C9\*2* или *CYP2C9\*3*), а при носительстве обоих мутантных аллелей (*CYP2C9\*2\*3*) — на 61, 73 и 58% соответственно [14].

Как отмечалось ранее, исследования зависимости метаболизма ВК от генотипа *CYP2C9* немногочисленны, хотя число отечественных и зарубежных работ, посвященных этому вопросу, увеличивается в течение последнего десятилетия.

*Цель исследования* — изучение частоты носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9*, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени, у женщин детородного возраста и ассоциации носительства полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* с уровнем ВК и вальпротат-индуцированными нежелательными явлениями (НЯ).

### Материалы и методы

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования и межкафедральной лаборатории медицинской генетики ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в рамках комплексных исследований по теме: «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (гос. рег. 0120.0807480). Проведение исследования одобрено Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Включение пациентов в настоящее исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия.

Проводилось исследование полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* цитохрома P450: аллельный вариант «нормального» типа *CYP2C9\*1*, полиморфный аллельный вариант: *CYP2C9\*2* (R144C, с. 430 C > T — заме-

на цитозина на тимин в положении 430), полиморфный аллельный вариант *CYP2C9\*3* (I359L, с. 1075 A > C — замена аденина на цитозин в положении 1075).

ДНК выделена у 148/199 (74,4%) пациенток, принимающих ПВК.

Выделение ДНК из свежей крови проводили в межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО сорбционным методом, используя комплект реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (Applied Biosystem). Генетическое типирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных, меченных флуорофором агентов, технология TaqMan. Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием двух ДНК-зондов (в двух направлениях полиморфизма *CYP2C9*), каждый из которых содержал флуоресцентный знак и супрессоры флуоресценции. Наличие того или иного полиморфизма (*CYP2C9\*2* или *CYP2C9\*3*) определялось присутствием флуоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включен в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистиллированную воду (dH<sub>2</sub>O). ПЦР проводили в усилителе Rotor-Gene 6000 (Corbet Life Science, Австралия). Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) вальпроевой кислоты в плазме крови проводился методом хемиллюминесцентного иммуноанализа в одной точке (через 2 часа после приема ПЭП), референсный коридор ВК — 50—100 мкг/мл.

### Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* проведено у 148/199 (74,4 ± 3,1%) пациенток, жительниц Красноярского края, принимающих ПВК. Гетерозиготное носительство полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*2* (генотип *CYP2C9\*1/\*2*) выявлено в 18/148 (12,2 ± 2,7%) случаях, *CYP2C9\*3* (генотип *CYP2C9\*1/\*3*) — в 28/148 (18,9 ± 3,2%) случаях, компунд-гетерозиготы (генотип *CYP2C9\*2/\*3*) выявлены в 2/148 (1,4 ± 0,9%) случаях. Полученные нами результаты в сравнении с данными других авторов представлены в табл. 1 и свидетельствуют о том, что частота носительства полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*2* у женщин фертильного возраста, жительниц Красноярского края, сопоставима с данными, полученными в странах Европы и европейской части России, — 12,2%. Частота встречаемости генотипа *CYP2C9\*1/\*3* (18,9%) превышает таковую в странах Европы (8—10%) и в европейской части России [3—5], но сопоставима с результатами исследований, проведенных в Турции (17,23%) [8] и Италии (14,5%) [20]. Частота носительства компунд-гетерозигот *CYP2C9\*2/\*3* (1,4%) также сопоставима с таковой в Турции (1,1%) [8] и Италии (2,0%) [20].

У европейцев частота распространенного («нормального») генотипа *CYP2C9\*1/\*1* составляет около 60%, *CYP2C9\*1/\*2* — 11,1–20,2%, *CYP2C9\*2/\*2* — 1,0–1,4%, *CYP2C9\*1/\*3* — 6,32–17,23%, *CYP2C9\*3/\*3* — 0,8–2,4%, компаунд-гетерозиготного генотипа *CYP2C9\*2/\*3* — 1,1–2,8% [3, 5, 8, 9, 12]. В азиатской популяции частота встречаемости гетерозигот *CYP2C9\*1/\*2* составляет 0,0–3,3% и *CYP2C9\*1/\*3* — 6,0–12,0%, гомозигот *CYP2C9\*2/\*2* — 0,0%, а частота компаунд-гетерозигот *CYP2C9\*2/\*3* составляет 0,0–3,3% [1, 10, 21–22]. У афро-

американцев и канадских индейцев частота встречаемости полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*2* составляет 1–4% [6, 22]. Частота встречаемости полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*3* — 6–10% у коренных канадских индейцев и 0,5–1,5% — у афроамериканцев [22]. Средняя частота встречаемости рассматриваемых полиморфизмов в российской популяции: *CYP2C9\*1* — 82%, *CYP2C9\*2* — 11%, *CYP2C9\*3* — 7% [3, 5–6]. С учетом этнических особенностей частота носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* у чук-

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов гена *CYP2C9* в различных популяциях

Генотип	Частота встречаемости (%)			
	У европейцев	Регион, авторы и год публикации	У азиатов	Регион, авторы и год публикации
<i>CYP2C9*1/*2</i>	7,4	Россия, русские, Сычев Д.А., 2007	0	Takahashi H., 2001
	8 – 20	Takahashi H., 2001	0,0	Китай, Seng K.C., 2003
	11,11	Санкт-Петербург, Сироткина О.В., 2004; Обжерина А.Ю., 2009	0,0	Корея, Baе J.-W., 2005
	12,2	Красноярский край, Дмитренко Д.В. и соавт., 2014	3	Россия, чукчи, Сычев Д.А., 2007
	14,3	Россия, Михеева Ю.А., 2008	3	Россия, эвенки, Сычев Д.А., 2007
	15,7	Европа, Adcock D.M., 2004; Sanderson S., 2005	3,3	Узбекистан, Каримов Х.Я., 2012
	16,8	Италия, Scordo M.G., 2001		
	18,04	Турция, Aynacioglu A.S., 1999		
<i>CYP2C9*2/*2</i>	0,0	Красноярский край, Дмитренко Д.В. и соавт., 2014	0	Китай, Seng K.C., 2003
	1,00	Турция, Aynacioglu A.S., 1999	0	Корея, Baе J.-W., 2005
	1,1	Италия, Scordo M.G., 2001	0	Узбекистан, Каримов Х.Я., 2012
	1,2	Россия, Михеева Ю.А., 2008		
<i>CYP2C9*1/*3</i>	6,32	Санкт-Петербург, Сироткина О.В., 2004; Обжерина А.Ю., 2009	1,7 – 5,0	Takahashi H, 2001
	6,6	Россия, русские, Сычев Д.А., 2007	6,0	Китай, Seng K.C., 2003
	6 – 10	Япония, Takahashi H., 2001	6,6	Узбекистан, Каримов Х.Я., 2012
	11,9	Россия, Михеева Ю.А., 2008	7	Россия, эвенки, Сычев Д.А., 2007
	14,5	Италия, Scordo M.G., 2001	9	Россия, чукчи, Сычев Д.А., 2007
	15	Европа, Adcock D.M., 2004; Sanderson S., 2005	12,0	Корея, Baе J.-W., 2005
	17,23	Турция, Aynacioglu A.S., 1999		
	18,9	Красноярский край, Дмитренко Д.В. и соавт., 2014		
<i>CYP2C9*3/*3</i>	0,0	Красноярский край, Дмитренко Д.В. и соавт., 2014	0	Китай, Seng K.C., 2003
	0,8	Турция, Aynacioglu A.S., 1999	0	Корея, Baе J.-W., 2005
	0,8	Италия, Scordo M.G., 2001	0	Узбекистан, Каримов Х.Я., 2012
	2,4	Россия, Михеева Ю.А., 2008		
<i>CYP2C9*2/*3</i>	1,1	Турция, Aynacioglu A.S., 1999	0	Китай, Seng K.C., 2003
	1,4	Красноярский край, Дмитренко Д.В. и соавт., 2014	0,0	Корея, Baе J.-W., 2005
	2,0	Италия, Scordo M.G., 2001	3,3	Узбекистан, Каримов Х.Я., 2012

Зависимость уровня вальпроевой кислоты в плазме крови от вариантов полиморфизмов гена *CYP2C9* у женщин, страдающих эпилепсией, жительниц Красноярска и Красноярского края

Показатели	Генотип			
	<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>
ТЛМ, n/N (%)	72/100 (72,0%)	13/18 (83,3%)	21/28 (85,7%)	2/2 (100,0%)
Уровень ВК в крови, Ме [P <sub>25</sub> ;P <sub>75</sub> ], мкг/мл	66 [53; 86]	86 [44; 104]	72,5 [57,5; 96]	100
Коэффициент корреляции (r)	0,6942	0,7766	0,933	0,9633
Суточная доза ПВК, Ме [P <sub>25</sub> ;P <sub>75</sub> ], мг/сут.	900 [600; 1000]	1000 [600; 1250]	950 [612,5; 1000]	1125 [1000; 1250]
Количество пациенток с суб-, токсическим уровнем ВК в крови, n/N (%)	9/72 <sup>3</sup> (12,5 ± 3,9%)	5/13 <sup>1,5</sup> (38,5 ± 13,5%)	7/21 <sup>2,4,6</sup> (33,3 ± 10,3%)	2/2 (100,0%)
Суточная доза ПВК у пациенток с кумуляцией ВК, мг/сут	1200 [1000; 1500]	1200 [1000; 1250]	1000 [1000; 1200]	1125 [1000; 1250]
Уровень ВК в крови у пациенток с кумуляцией ВК, мкг/мл	104 [96; 114]	104 [100; 139]	100 [94; 106]	100 [100; 100]

Примечание.  
<sup>1</sup>p = 0,0445 между *CYP2C9\*1/\*1* и *CYP2C9\*1/\*2*;  
<sup>2</sup>p = 0,0482 между *CYP2C9\*1/\*1* и *CYP2C9\*1/\*3*;  
<sup>3,5,6</sup>p < 0,0001 между *CYP2C9\*2/\*3* и *CYP2C9\*1/\*1* (*CYP2C9\*1/\*2*, *CYP2C9\*1/\*3*);  
<sup>4</sup>p = 0,7624 между *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*1/\*3* по критерию  $\chi^2$  с процедурой Мараскуило

чей составляет 3% и 9%, у эвенков — 3% и 7% и у русских — 7,4% и 6,6% соответственно [6].

Высокую частоту полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*3* в исследуемой нами выборке можно объяснить заметным азиатским вкладом у населения Центральной Сибири — у азиатов генотип *CYP2C9\*3* встречается чаще, чем генотип *CYP2C9\*2* [1, 10, 21, 22].

Частота случаев накопления ВК в плазме крови была выше у женщин — гетерозиготных носительниц полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*2* (38,5 ± 13,5%) и компаунд-гетерозигот (100%) по сравнению с гетерозиготными носительницами полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*3* (33,3 ± 10,3%) и гомозиготными носительницами «нормального» аллельного варианта *CYP2C9\*1* (12,5 ± 3,9%) (табл. 2, рис. 1).

В целом, больший риск замедления метаболизма ВК отмечен у гетерозиготных носительниц аллельного варианта *CYP2C9\*2*. Однако наибольшая степень корреляции между генотипом и накоплением ВК выявлена у компаунд-гетерозигот ( $r = 0,9633$ ) и носительниц генотипа *CYP2C9\*1/\*3* ( $r = 0,933$ ). Согласно анализу оценки риска, риск накопления в 1,82, 2,1 и 5,46 раза был выше при генотипах *CYP2C9\*1/\*3*, *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*2/\*3* соответственно, чем при генотипе *CYP2C9\*1/\*1*.

Полученные данные коррелируют с результатами других авторов о более высокой концентрации ВК в крови у носителей *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* в сравнении с носителями распространенного полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*1* [17]. Однако накопление ВК у носительниц полиморфизма *CYP2C9\*3* прослеживалась не всеми авторами [12]. С другой стороны, в исследовании, проведенном в Японии, показана более высокая концентрация ВК в крови у носителей полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*3* в сравнении с но-

сителями «нормального» полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*1* [23].

Для уменьшения риска и/или коррекции НЯ средняя суточная доза ПВК у наблюдаемых нами пациенток с накоплением ВК была снижена в среднем на 20,8% при генотипе *CYP2C9\*1/\*1*, на 16,7% — генотипе *CYP2C9\*1/\*2*, на 10,0% — генотипе *CYP2C9\*1/\*3*, на 15,5% — *CYP2C9\*2/\*3*. Тенденция к накоплению ВК сохранялась у носительниц генотипа *CYP2C9\*1/\*2* и после снижения дозировки ПВК (в среднем на 16,7% от исходного). Полученные нами результаты согласуются с доступными данными литературы о более высоком риске накопления ВК

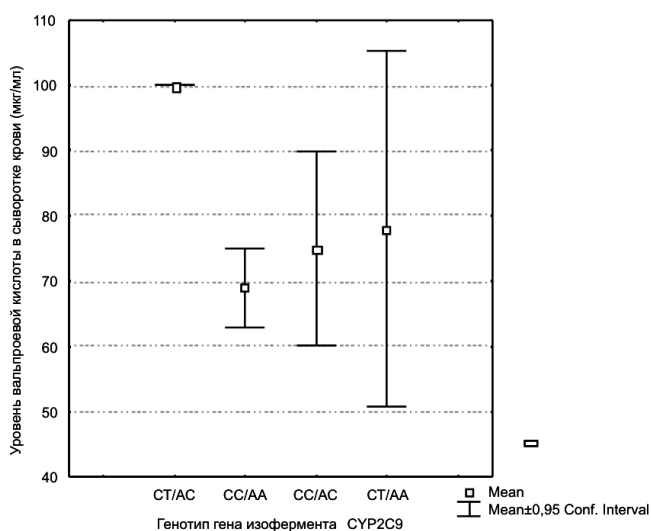


Рис. 1. Распределение уровня вальпроевой кислоты в плазме крови в зависимости от генотипа гена *CYP2C9*.

и других ксенобиотиков, метаболизирующихся в печени у носителей полиморфного аллельного варианта гена *CYP2C9\*2* [12, 18, 23]. НЯ зарегистрированы более чем в половине случаев (58,1%) среди пациенток с исследованным генотипом. Статистически значимо чаще серьезные НЯ регистрировались со стороны ЦНС (75,0%), эндокринной системы (75,0%) и органов кроветворения (37,5%) у носительниц *CYP2C9\*2* по сравнению с носительницами *CYP2C9\*3* ( $p < 0,05$ ) и *CYP2C9\*1* ( $p < 0,01$ ).

Накопление ВК в плазме крови у гетерозиготных носительниц полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* регистрировалась даже на фоне приема низких и средних су-

точных доз ПВК, т.е. нами выявлена относительная (или непреднамеренная) передозировка ПВК и развитие НЯ В-типа (рис. 2А). Накопление уровня ВК в плазме крови до токсического уровня у женщин с генотипами *CYP2C9\*1/\*1* и *CYP2C9\*1/\*3* регистрировалась только на фоне высоких суточных доз ПВК, т.е. зарегистрирована абсолютная передозировка (или ятрогенная) ПВК с развитием НЯ А-типа (рис. 2Б).

Нами проанализированы клиничко-лабораторные проявления НЯ со стороны различных органов и систем в зависимости от носительства различных полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* (табл. 3).

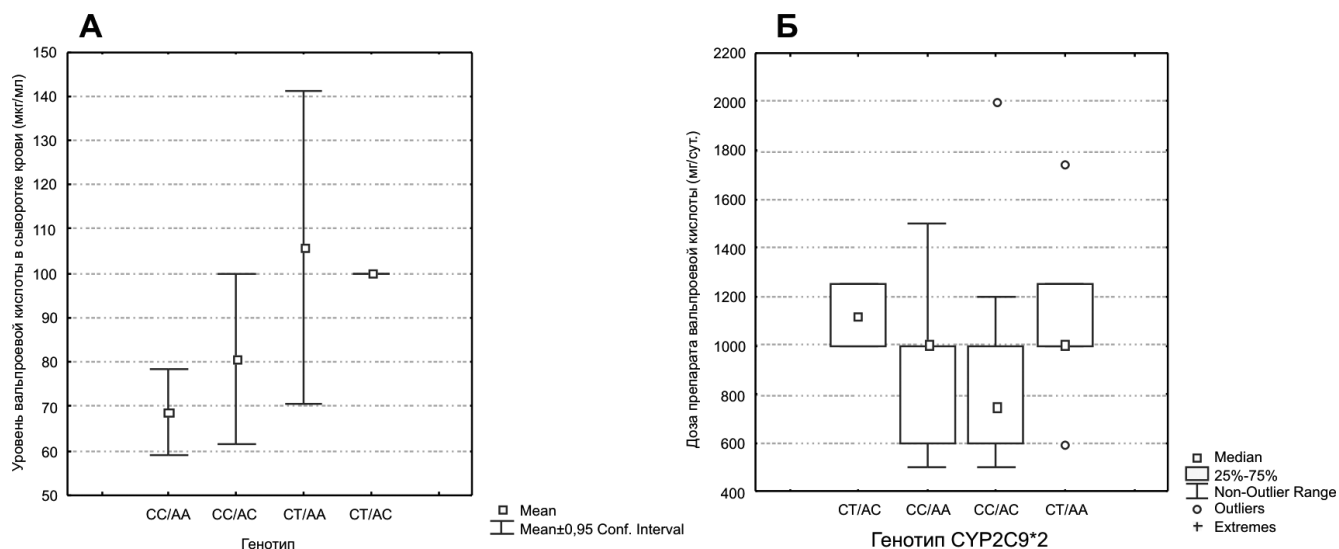


Рис. 2. Распределение клинических случаев в зависимости от генотипа гена *CYP2C9*: А — уровня вальпроевой кислоты в плазме крови; Б — дозы вальпроатов.

Таблица 3

Частота встречаемости вальпроат-индуцированных нежелательных явлений со стороны различных органов и систем в зависимости от генотипа гена *CYP2C9* цитохрома Р450 (абс. значения и %)

Орган или система	Генотип								$\chi^2$
	<i>CYP2C9*1/*1</i>		<i>CYP2C9*1/*2</i>		<i>CYP2C9*1/*3</i>		<i>CYP2C9*2/*3</i>		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нервная система	16	27,6	6 <sup>1n</sup>	75,0	5 <sup>2, 4n</sup>	27,8	0 <sup>3, 5, 6n</sup>	0	0,02
ЖКТ	21	36,2	2	25,0	6	33,3	0	0	0,36
ЭС	22	37,9	6 <sup>1e</sup>	75,0	6 <sup>2, 4e</sup>	33,3	1 <sup>3, 5, 6e</sup>	50,0	0,02
Кожа и ее дериваты	26	44,8	4	50,0	12	66,6	1	50,0	0,21
Кровь	13	22,4	3	37,5	1	5,5	0	0	0,16
Другие	—	—	—	—	—	—	1	50,0 ВПР	
Итого	58	58,0	8	44,4	18	64,3	2	100,0	0,35

Примечание.

<sup>1n</sup> $p=0,0038$ , <sup>1e</sup> $p=0,0253$  между *CYP2C9\*1/\*1* и *CYP2C9\*1/\*2*;  
<sup>2n</sup> $p=0,9873$ , <sup>2e</sup> $p=0,7196$ , между *CYP2C9\*1/\*1* и *CYP2C9\*1/\*3*;  
<sup>3n</sup> $p<0,0001$ , <sup>3e</sup> $p=0,7369$  между *CYP2C9\*1/\*1* и *CYP2C9\*2/\*3*;  
<sup>4n</sup> $p=0,0111$ , <sup>4e</sup> $p=0,0276$  между *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*1/\*3*;  
<sup>5n</sup> $p<0,0001$ , <sup>5e</sup> $p=0,5164$  между *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*2/\*3*;  
<sup>6n</sup> $p=0,0085$ , <sup>6e</sup> $p=0,6529$  между *CYP2C9\*1/\*3* и *CYP2C9\*2/\*3* по критерию  $\chi^2$  с процедурой Мараскуило

## Список литературы

1. Каримов Х.Я., Азимова С.Б., Бобоев К.Т. Анализ генотипических вариантов полиморфизма гена *CYP2C9* в узбекской популяции // Междунар. мед. журн. — 2012. — № 4. — С. 106–109.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004. — 144 с.
3. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома P450 2C9 (*CYP2C9*) и безопасность терапии варфарином // Кардиология. — 2008. — № 48. — С. 52–57.
4. Обжерица А.Ю., Сычев Д.А., Муравьев Ю.В. и др. Полиморфизм *CYP2C9*: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов // Клин. фармакология и фармакоэкономика. — 2009. — № 5. — С. 20–25.
5. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином // Рос. кардиол. журн. — 2004. — № 6. — С. 47–51.
6. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 230 с.
7. Шнайдер Н.А., Сычев Д.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Бочанова Е.Н., Шаповалова Е.А. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Выпуск 2 Эпилепсия. — 2011. — Т. 111, №5. — С. 31–37.
8. Aynacioglu A.S., Brockmoller J., Bauer S. et al. Frequency of cytochrome P450 *CYP2C9* variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 483. — P. 409–415.
9. Azarpira N., Namazi S., Hendijani F. et al. Investigation of allele and genotype frequencies of *CYP2C9*, *CYP2C19* and *VKORC1* in Iran // Pharmacol. Rep. — 2010. — Vol. 62. — P. 740–746.
10. Bae J.-W., Kim H.-K., Kim J.-H. et al. Allele and genotype frequencies of *CYP2C9* in a Korean population // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 60. — P. 18–22. 159.
11. Bozina N., Granic P., Lalic Z. et al. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* in Croatian population // Croat. Med. J. — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 425–428.
12. Brusturean-Bota E., Trifa A.P., Coada C.A. et al. Impact of *CYP2C9* genetic polymorphisms on valproate dosage, plasma concentrations of valproate and clinical response to valproate // Hum. Veterinary Med. Int. J. Bioflux Soc. — 2013. — Vol. 5, № 3. — P. 94–98.
13. Dmitrenko D., Shnayder N., Muravieva A., Govorina Y. The Influence of *CYP2C9* genetic polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid concentration in women of childbearing age with epilepsy // LATDMCT European Conference «Therapeutic Drug Monitoring Personalised Pharmacotherapy»: Book of abstracts and Congress Programme. — Prague, Proxima. — 2014. — P. 59–60.
14. Ho P.C., Abbott F.S., Zanger U.M. Influence of *CYP2C9* genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes // Pharmacogenomics J. — 2003. — Vol. 3, № 6. — P. 335–342.
15. Kasperaviciute D., Sisodiya S.M. Epilepsy pharmacogenetics // Pharmacogenomics. — 2009. — Vol. 10. — P. 817–836.
16. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R. et al. Contribution of *CYP2C9*, *CYP2A6*, and *CYP2B6* to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the *CYP2C9\*1/CYP2C9\*1* genotype // Toxicol. Sci. — 2006. — Vol. 94, № 2. — P. 261–271.
17. Kumari R., Lakhani R., Garg R.K. et al. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population // Indian J. Human. Gen. — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 32–40.
18. Rosemary J., Adithan C. The pharmacogenetics of *CYP2C9* and *CYP2C19*: ethnic variation and clinical significance // Curr. Clin. Pharmacol. — 2007. — Vol. 2, № 1. — P. 93–109.
19. Saruwatari J., Ishitsu T., Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy // Pharmaceuticals. — 2010. — Vol. 3. — P. 2709–2732.
20. Scordo M.G., Aklillu E., Yasar U. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — Vol. 52, № 4. — P. 447–450.
21. Seng K.C., Gin G.G., Sangkar J.V. et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*) alleles in three ethnic groups in Malaysia // Asia Pacific J. Mol. Biol. Biotech. — 2003. — Vol. 1. — P. 83–91.
22. Takahashi H., Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications // Clin. Pharmacokinet. — 2001. — Vol. 40. — P. 587–603.
23. Tan L., Yu J.T., Sun Y.P. et al. The influence of cytochrome oxidase *CYP2A6*, *CYP2B6*, and *CYP2C9* polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2010. — Vol. 112, № 4. — P. 320–323.

Study of *CYP2C9* gene polymorphism in women taking valproate

Dmitrenko D.V., Shnayder N.A.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka st., 1  
Department of medical genetics and clinical neurophysiology of the Institute of postgraduate education; e-mail: mart2802@yandex.ru

This research objective was to explore the frequencies of polymorphic allelic variants of *CYP2C9* gene, which encodes 2C9 isoenzyme of P450 liver cytochrome, in women of childbearing age, and the association of carriage of *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3* polymorphic variants with valproic acid (VA) level and valproate-induced side effects. Methods: we examined DNA of 148/199 (74.4%) female patients taking valproate. Results: heterozygous carriage of *CYP2C9\*2* allele was found in 12.2% cases, heterozygous carriage of *CYP2C9\*3* found in 18.9%, and the compound heterozygote (genotype *CYP2C9\*2/\*3*) was diagnosed in 1.4% cases. Incidence of valproic acid cumulation in the compound heterozygote *CYP2C9\*2/\*3* female carriers was 8 times higher than that in homozygous female carriers of *CYP2C9\*1* 'wild' allele; and this incidence in heterozygous female carriers of *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3* was, respectively, 2.6 times and 3 times higher than that in the homozygous carriers of *CYP2C9\*1*.

**Key words:** single nucleotide polymorphisms, *CYP2C9*, valproates, epilepsy