

Л. М. Танцура¹, О. Ю. Пилипець¹, Д. В. Третяков¹, Є. О. Танцура²¹ ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна.² Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна.**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P450 У ДІТЕЙ ІЗ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ, ЇХ ПОТЕНЦІЙНИЙ ВПЛИВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ЛІКУВАННЯ***Анотація*

Вступ. Епілепсія залишається одним із найпоширеніших неврологічних захворювань, з розвитком рефрактерних до медикаментозного лікування форм, частота яких сягає 30–35 %.

Метою дослідження було встановити частоту, зустрічаємості поліморфізму генів CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 у дітей із фармакорезистентною епілепсією (ФРЕ) та оцінити можливість виникнення у них небажаних явищ при застосування протиепілептичних препаратів (ПЕП).

Матеріали та методи. Обстежено 116 дітей (хлопці – 54,31 %, дівчата – 45,69 %) з ФРЕ від 1 до 18 років. Діагностику епілепсії проводили відповідно до рекомендацій Міжнародної протиепілептичної ліги, а фармакогенетичне обстеження з генотипуванням CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP3A4*1A, CYP3A4*1B методом алейспецифічної полімеразно-ланцюгової реакції.

Отримані результати. У обстежених окремі однонуклеотидні поліморфізми та їхні комбінації зустрічалися дуже часто – у 64,66 %. Ізольовані поліморфізми гена CYP2C19 визначено у 39 пацієнтів (33,62 %), гена CYP2C9 – у 17 обстежених (14,66 %), гена CYP3A4 – у 5 дітей (4,31 %). У 14 пацієнтів (12,07 %) встановлено наявність комбінацій поліморфізмів кількох різних генів. Всі отримані алейні варіанти пов'язані зі сповільненням метаболізму ПЕП.

Висновки. У більшості дітей із ФРЕ, крім етіологічних чинників у виникненні та перебігу захворювання не останню роль відіграють порушення метаболізму ПЕП.

Ключові слова: діти, фармакорезистентна епілепсія, протиепілептичні препарати.

L. Tantsura¹, O. Pylypets¹, D. Tretiakov¹, Ye. Tantsura²¹ SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology, NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.² Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine.

UDC: 575.174.015.3:616.853-053-056.7:616.08:615.213

POLYMORPHISM OF GENES OF THE CYTOCHROME P450 SYSTEM IN CHILDREN WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY, THEIR POTENTIAL IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT*Summary*

Introduction. Epilepsy remains one of the most common neurological diseases, with the development of drug-refractory forms, the frequency of which reaches 30–35 %. It has been proven that the effectiveness of treatment is often related to the patient's genetic characteristics.

The purpose of the study was to determine the frequency of CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 gene polymorphisms in children with pharmacoresistant epilepsy (PRE) and to assess the possibility of adverse events in them when using antiepileptic drugs (AEDs).

Materials and methods. 116 children (boys – 54.31 %, girls – 45.69 %) with pharmacoresistant epilepsy aged 1 to 18 years, Slavic nationality, residents of Ukraine. Diagnosis of epilepsy was performed in accordance with the recommendations of the International Antiepileptic League, and pharmacogenetic examination with genotyping of CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP3A4*1A, CYP3A4*1B by allele-specific polymerase chain reaction.

Results. In 116 patients with PRE, individual single nucleotide polymorphisms and their combinations were very common – in 64.66 %. Isolated polymorphisms of the CYP2C19 gene were detected in 39 patients (33.62 %), CYP2C9 gene – in 17 subjects (14.66 %), and CYP3A4 gene – in 5 children (4.31 %). Combinations of polymorphisms of several different genes were detected in 14 patients (12.07 %). All allelic variants were associated with a slowdown in AEDs metabolism.

Conclusions. It can be assumed that in the majority of children with PRE, in addition to etiological factors, AEDs metabolism disorders play an important role in the onset and course of the disease. The proposed introduction of pharmacogenetic testing of patients makes it possible to predict the course of PRE and will allow the development of new treatment regimens using personalized approaches.

Keywords: children, pharmacoresistant epilepsy, antiepileptic drugs.

Вступ. Епілепсія залишається одним із найпоширеніших неврологічних захворювань, з розвитком рефрактерних до медикаментозного лікування форм, частота яких сягає 30–35 %, незважаючи на синтез нових ефективних і безпечних протиепілептичних препаратів (ПЕП) [1].

Відомо, що відповідь на лікування епілепсії часто залежить від індивідуальних особливостей організму, коли на один і той же препарат, в однакових дозах, пацієнти реагують по-різному. Це пов'язують із біологічними особливостями організму, перш за все, з особливостями обміну ПЕП, що викликані недосконалістю функціонування певних ферментів системи цитохрому P450 (CYP450), внаслідок поліморфізмів відповідних генів [2]. Цитохром P450 знаходять майже в кожній тканині організму, з найбільш високою концентрацією в печінці, де виділяють більш ніж 25 різних ізоферментів CYP450, з відмінностями за амінокислотною послідовністю [3].

На цей час існує думка, що тільки ферменти CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4 важливі для розуміння взаємодії традиційних ПЕП, а їх активність контролюється відповідними генами CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 [4–6].

Відомо, що і ПЕП, які застосовують для лікування епілепсії, можуть впливати на ферменти цитохрому P450. Виділяють індуктори ферментів – фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, бензодіазепіни та інгібітори – вальпроати, стіріпентол, сультім CYP450 [7]. Враховуючи, що при фармакорезистентній епілепсії (ФРЕ), застосовують одночасно декілька ПЕП, які відрізняються не тільки різними механізмами дії, а й різним впливом на мітосомальні ферменти печінки, змінюючи концентрацію ПЕП в крові та часто ефект від їх взаємодії, виникнення небажаних сторонніх явищ (НСЯ), важко передбачити [8].

Частота, з якою зустрічаються поліморфізми ферментів CYP450, участь

кожного з них у процесах метаболізму ПЕП, а також можлива роль у формуванні фармакорезистентності, залишається до кінця не визначеною [9].

Мета дослідження. Метою дослідження було встановити частоту, з якою зустрічалися поліморфізми генів CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 у дітей із ФРЕ та оцінити можливість виникнення у них НСЯ при застосуванні ПЕП.

Матеріали та методи. При проведенні дослідження акцент було зроблено на аналізі результатів фармакогенетичного тестування методом алельспецифічної полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) у 116 дітей з істинно ФРЕ віком від 1 до 18 років. В групі обстежених дітей дещо переважали хлопчики в порівнянні з дівчатками – відповідно 54,31 % і 45,69 %. Всі діти були слов'янської національності, мешканці України, знаходилися на обстеженні та лікуванні в ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», а в подальшому продовжували спостерігатися його співробітниками.

За допомогою генотипування виявляли наступні алельні варіанти генів: CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP3A4*1A, CYP3A4*1B. Дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) геному виділяли з клінічного матеріалу (лейкоцитів цільної крові) за допомогою реагенту «ДНК-сорб-В». Алельні варіанти встановлювали з використанням діагностичних наборів «SNP-експрес». Поділ продуктів ампліфікації проводили методом горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному гелі.

Обстежені пацієнти та/або їхні батьки попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дизайн дослідження був схвалений Комісією з питань етики та деонтології ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Статистична обробка результатів (встановлення достовірності відмінностей між групами) проводилася з використанням

критерію χ^2 -квадрат, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. При призначення ПЕП дітям, які страждають на епілепсії, нами традиційно враховувались наступні чинники: етіологія захворювання, вік дитини, стать, попереднє лікування, супутні захворювання та їх лікування. Для встановлення індивідуальних генетичних особливостей метаболізму ксенобіотиків,

в тому числі ПЕП, нами визначалися поліморфізми генів, які контролюють ферменти системи цитохрому P450.

Тривалість захворювання у обстежених дітей була від 1 до 18 років, з перевагою випадків, коли діти хворіли більше 5 років (в 40,52 % випадків) – рис. 1. Високий відсоток тих, хто довго хворіє, свідчить про резистентність епілепсії до лікування і наявність труднощів у підборі ПЕП дітям на попередніх етапах.

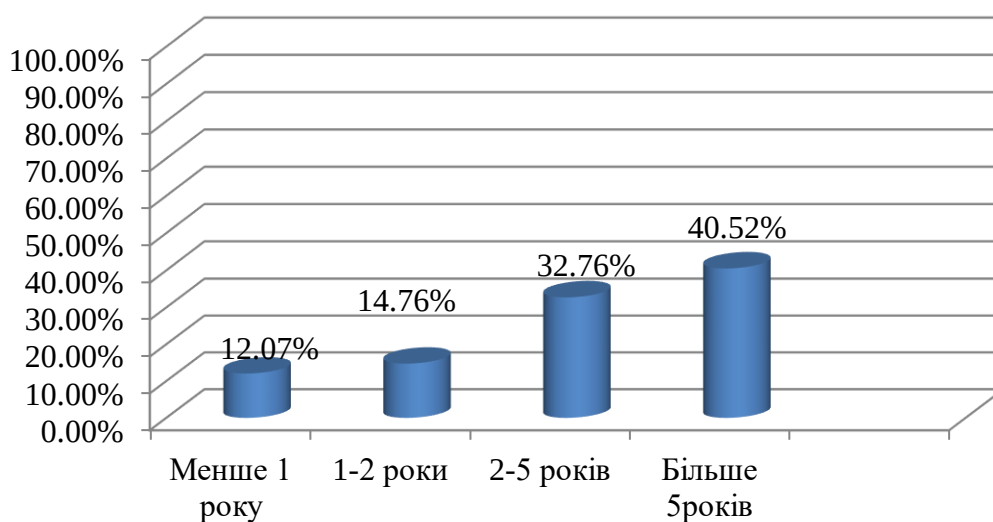


Рис. 1. Тривалість захворювання у пацієнтів з ФРЕ.

У близько половини обстежених нами дітей захворювання дебютувало у віці до 3 років, а особливо часто до 1 року

(29,31 %). На рис. 2 показано, в якому віці та з якою частотою дебютувала ФРЕ.

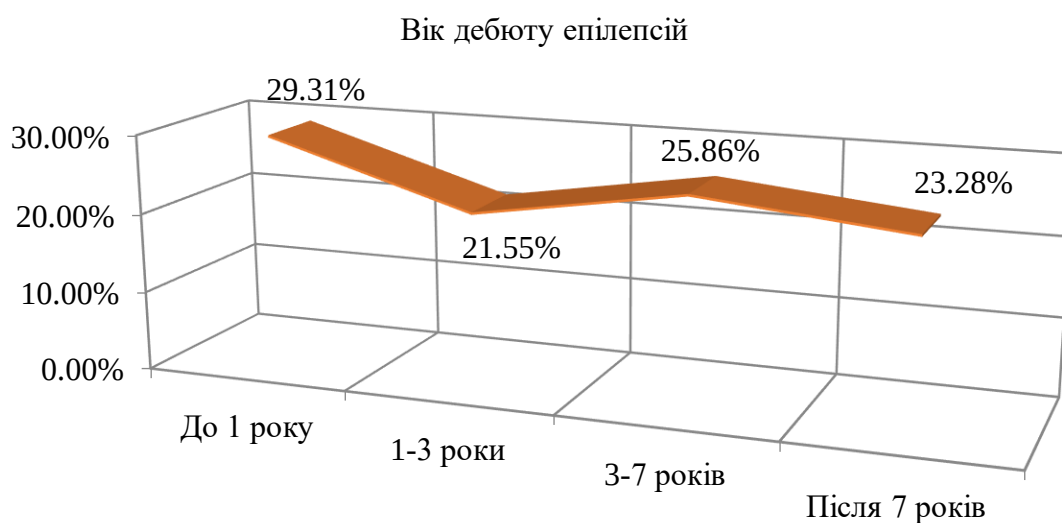


Рис. 2. Вік дебюту нападів у дітей з ФРЕ.

Серед пацієнтів спостерігалось чітке переважання симптоматичних форм захворювання, а із можливих етіологічних чинників формування ФРЕ переважали антенеперинатальні, спадкові,

інфекційні, ураження головного мозку, спадкові форми епілепсії і поєднання цих чинників в одного пацієнта.

Розподіл пацієнтів за формами епілепсії представлений в табл. 1.

Таблиця 1. Форми захворювання у дітей з ФРЕ (n = 116)

Форма епілепсії	Абсолютна кількість	%
Симптоматична	110	94,83
Ідіопатична	1	0,86
Криптогенна	5	4,31
Всього	116	100,00

Таке чітке переважання симптоматичних форм захворювання, що з одного боку відповідає літературним даним про найширшу представленість саме цих форм захворювання, особливо – при резистентності до терапії, а з іншого – про необхідність урахування при аналізі, та, особливо, при плануванні терапевтичної тактики з акцентом на етіологічний чинник, які спричинили виникнення епілепсії.

Із можливих етіологічних чинників формування ФРЕ переважали антенеперинатальні, інфекційні, спадкові ураження головного мозку, спадкові форми епілепсії і поєднання цих чинників в одного й того самого пацієнта.

Аналіз виявлених етіологічних чинників симптоматичної епілепсії, які сприяють формуванню резистентності до терапії та можуть негативно впливати на її перебіг, представлено в табл. 2.

Таблиця 2. Етіологічні чинники фармакорезистентної епілепсії у досліджуваних групах дітей (n = 110)

Етіологічні чинники	Діти з ФРЕ	
	абсолютна кількість	%
Антенеперинатальна патологія	61	55,45
Перинатальна патологія	25	22,72
Черепно-мозкові травми	14	12,72
Нейроінфекції	49	44,54
Спадкова обтяженість на епілепсію	8	7,27
Хронічна персистуюча герпесвірусна інфекція	73	66,36

Представлені дані підтверджують провідну роль в генезі симптоматичних епілепсій ранніх органічних (насамперед антенеперинатальних) уражень центральної нервової системи та нейроінфекцій і значення хронічних персистуючих герпесвірусних інфекцій. Також, слід відзначити велику кількість випадків поєднання кількох етіопатогенетичних чинників, що також

може розглядатися як обтяжуючий фактор.

Проведене фармакогенетичне тестування виявило, що однонуклеотидні поліморфізми досліджуваних генів системи цитохрому P450 у дітей із ФРЕ дуже поширені (окремі поліморфізми та їх комбінації визначені нами у 75 пацієнтів (64,56 %)).

Ізольовані поліморфізми гену CYP2C19

визначені у 39 пацієнтів (33,62 % загальної групи), гену *CYP2C9* – у 17 обстежених (14,66 %), гену *CYP3A4* – у 5 дітей (4,31 %). У 14 пацієнтів (12,07 % загальної групи) встановлено наявність комбінацій поліморфізмів різних генів у одного хворого. Всі виявлені поліморфізми сповільнюють біотрансформації ПЕП, можуть підвищувати їх концентрацію в крові та сприяти виникненню НСЯ.

Наявність НСЯ досліджувалася шляхом вивчення медичної документації (виписки з історій хвороби, амбулаторні карти, лікарські існовки) та безпосереднього спостереження авторів роботи. В загальній групі зі 116 пацієнтів на різних етапах захворювання НСЯ було зафіксовано у 59 дітей (50,86 %), серед них: розлади з боку шлунково-кишкового тракту – в 21 дитини; алергічні реакції – в 19; розлади психіки та поведінки – в 16; порушення терморегуляції – у 2; розлади дихання – у 1. Задля виявлення впливу поліморфізмів генів системи *CYP450* на виникнення НСЯ, ми розділили загальну групу на дві підгрупи – до 1 увійшли діти з наявністю поліморфізмів, а до 2 – з їх відсутністю. Серед побічних ефектів, які виникли від застосування ПЕП ми намагалися виділити тяжкі. Критерії визначення НСЯ, як тяжкого, не є абсолютно чіткими. Нами, в якості тяжких розцінювалися такі, що призвели до госпіталізації пацієнта, проведення йому медикаментозної терапії та скасування призначеного ПЕП. Таким чином, у 46 дітей 1 підгрупи (61,33 %) було зафіксовано НСЯ, серед них, у 39 пацієнтів (52,00 %) вони розцінювалися як тяжкі. Відповідно, в 2 групі зафіксовано 13 випадків НСЯ (31,70 %), серед них тяжких – 6 (14,63 %). Згідно з результатами статистичної обробки в дітей з поліморфізмами та сповільненим метаболізмом як загалом НСЯ, так і тяжкі спостерігалися достовірно частіше ($p < 0,05$) ніж у дітей без генетичних поліморфізмів. Також, встановлена закономірність, коли у дітей із наявністю комбінацій поліморфізмів різних генів у одного хворого фіксували більш тяжкі

прояви НСЯ.

Аналіз літературних джерел показав, що вирішення проблеми фармакорезистентності при епілепсії залишається актуальною й до цього часу не вирішеною. Поряд з відомими чинниками формування фармакорезистентності (вік дебюту захворювання менше 1 року, відсутність відповіді на перший ПЕП, етіологія захворювання, значні вогнищеві зміни з боку речовини головного мозку), вклад генетичних особливостей, зокрема поліморфізмів генів системи цитохрому P450 на виникнення та перебіг ФРЕ залишається вкрай обмеженим [10].

Основною гіпотезою, яка була сформульована на початку роботи, була гіпотеза про те, що наявність у дітей з епілепсіями певних генних поліморфізмів, а саме – алелів, які визначають особливості функціонування ферментів системи цитохрому P450, мають значення у формуванні та прогресуванні резистентності епілепсій до терапії та виникненні небажаних сторонніх явищ [11]. Цей вплив реалізується через недосконалість метаболізму ПЕП, що призводить, відповідно, до неефективності терапії, багатьох (часто емпіричних) її спроб, обумовлюючи тим самим прогресування процесів епілептизації мозку і роблячи все складнішим досягнення ремісії нападів і, тим більше, епілепсії як захворювання [12].

Сучасні дослідження підтверджують важливість генетичних особливостей пацієнтів у лікуванні різних захворювань, у позитивній або негативній відповіді на терапію [13].

Наразі в різних країнах проведено багато популяційних фармакогенетичних досліджень, спрямованих на виявлення поліморфізму генів *CYP2C9*, *CYP2C19* та *CYP3A4*, які контролюють метаболізм ПЕП, в різних країнах, серед різних етнічних груп, тоді, як дослідження поліморфізму генів у пацієнтів з медикаментозно-резистентною епілепсією поодинокі [14, 15]. Доведено зв'язок між генетичними особливостями метаболізму

препаратів у хворих на епілепсію та виникненню побічних ефектів [13]. Водночас існують лише поодинокі дослідження, що підтверджують достовірний зв'язок між ФРЕ та окремими генетичними поліморфізмами *CYP450*, зокрема *CYP3A4*1B* [15].

Проведений нами аналіз досліджень, із визначенням одонуклеотидних поліморфізмів генів системи цитохрому P450, що беруть участь в метаболізмі ПЕП у 116 дітей із ФРЕ показав їх високу поширеність (окремі поліморфізми та їх комбінації були визначені у 75 пацієнтів (64,66 %)). Найчастіше виявлявся поліморфізм гену *CYP2C19* (48 пацієнтів – 41,38 %), а у 12,07 % обстежених встановлено наявність комбінацій поліморфізмів різних генів. Порівняння отриманих нами результатів із існуючими подібними показали, що частота поліморфізмів генів *CYP3A4*1B* та *CYP2C19*2* у обстежених нами пацієнтів є достовірно вищою, ніж в загальній українській популяції; статистичної достовірності відмінностей в частоті поліморфізмів гену *CYP2C9* в нашому дослідженні в порівнянні з українськими популяційними даними не визначено.

Повністю порівняти отримані нами дані з результатами подібних досліджень інших авторів було важко, тому, що досліджувались не всі, а тільки окремі поліморфізми генів *CYP450*. Так, в дослідженні мексиканських вчених достовірно частіше в порівнянні з нашим, серед дітей з ФРЕ виявлено аallelну мутацію гену *CYP3A4*1B* (39,13 % проти 12,07 %), саме її наявність вони пов'язують із резистентністю до медикаментозного лікування [8]. Порівняння частоти поліморфізмів гену *CYP2C9* з даними, отриманими серед дітей із епілепсією в Росії, Туреччині [16] та Індії [17] також не виявило достовірних відмінностей із нашими результатами. Натомість, поліморфізми гену *CYP2C19* у обстежених нами пацієнтів зафіксовані більш часто, ніж у цих країнах.

Наше дослідження повністю підтвердило результати інших дослідників про те, що поліморфізми генів цитохрому P450, які пов'язують зі сповільненням біотрансформації ПЕП, достовірно частіше призводять до виникнення різних побічних ефектів, в тому числі тяжких.

Висновки. Підсумовуючи результати роботи, можемо зробити висновок про те, що наявність у дитини з епілепсією поліморфізмів генів *CYP2C9*, *CYP2C19* та *CYP3A4* відіграє суттєву роль у формуванні та поглибленні терапевтичної резистентності, тому, фармакогенетичне дослідження має проводитися вже на етапі дебюту захворювання з метою запобігання призначень тих препаратів, які, з високою ймовірністю, будуть не тільки неефективними, або недостатньо ефективними, а й призводити до часто тяжких НСЯ.

При лікуванні ФРЕ, підборі ПЕП, зміні лікування, застосуванні політерапії необхідно враховувати не тільки етіологію, характер епілептичних нападів, вік, стать, а й взаємодію препаратів, їх вплив на активність ферментів системи цитохрому P450.

Своєчасне проведення фармакогенетичного дослідження та урахування його результатів при виборі/корекції схеми протиепілептичної терапії є корисним не тільки з точки зору підвищення ефективності, а й безпечності лікування епілепсій.

Запропоноване впровадження фармакогенетичного тестування пацієнтів дозволяє спрогнозувати перебіг ФРЕ та дозволить розробляти нові схеми лікування з застосуванням персоналізованих підходів.

Фінансування та конфлікт інтересів. Автори заявляють про повну відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування: власні кошти авторів.

Публікаційна етика. Пацієнти були включені в дослідження після отримання інформованої згоди.

Дослідження міжнародним етичним біометричних досліджень.

відповідало стандартам

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Löscher et al. *Pharmacological Reviews*. 2020. Vol. 72(3). P. 606–638. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
2. Tang F., Hartz A., Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in neurology*. 2017. Vol. 8. P. 301. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>
3. Functional pharmacogenetic/genomic of human cytochrome P450 involved in drug biotransformation / U. Zander, M. Turprin, K. Klein, M. Schwab. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008. Vol. 392. P. 1093–1108. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2291-6>
4. Steinlein O. K. Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010. Vol. 382. P. 109–118. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-010-0531-8>
5. Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review) / N. Cárdenas-Rodríguez et al. *Mol. Med. Rep.* 2020. Vol. 21. P. 1685–1701. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10999>
6. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existing and New Emerging Therapies / A. Fattorusso et al. *Front. Neurol.* 2021. Vol. 12. P. 674483. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483>
7. Anderson G. D. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2004. Vol. 63. P. 3–8. doi: https://doi.org/10.1212/wnl.63.10_suppl_4.s3
8. Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy / M. A. Lopez-Garcia et al. *Pharmacol. Rep.* 2017. Vol. 69 (3). P. 504–511. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.01.007>
9. Steinlein O. K. Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010. Vol. 382. P. 109–118. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-010-0531-8>
10. Kasperaviciute D., Sisodiya S. M. Epilepsy pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2009. Vol. 10. P. 817–836. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.09.34>
11. The clinical role of genetic polymorphism in drug-metabolizing enzymes / D. Tomalik-Scharte, A. Lazar, U. Fuhr, J. Kirchheiner. *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 8. P. 4–15. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500462>
12. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection / A. Verrotti et al. *Expert Rev. Neurother.* 2020. Vol. 20 (2). P. 167–173. doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1707668>
13. Guengerich F. P. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS* 2006. Vol. 8. P. 101–111. doi: <https://doi.org/10.1208/aapsj080112>
14. Левкович Н. М., Горовенко Н. Г. Характеристика генетичної структури населення України за поліморфними варіантами генів системи детоксикації ксенобіотиків. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2014. Т. 14. С. 208–211. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/feeo_2014_14_52

15. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012. Vol. 8. P. 371–382. doi: <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.657626>

16. The Effect of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children / Mehmet Seven et al. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2014. Vol. 18 (2). P. 229–236. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0078-8>

17. Frequencies of CYP2C9 polymorphisms in North Indian population and their association with drug levels in children on phenytoin monotherapy / N. Chaudhary et al. *BMC Pediatr*. 2016. Vol. 16. P. 66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0603-0>

Надійшла до редакції 20.02.2024

Прийнята до опублікування 28.03.2024

Інформація про авторів (Information about the authors)

Танцюра Людмила Миколаївна, докторка медичних наук, професорка, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», завідувачка відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів; Харків, Україна.

Tantsura Liudmyla, Doctor of Medical sciences, Professor, SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine", Head of the Department of Paediatric Psychoneurology and Paroxysmal Conditions; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: tantsura@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-7537-431X> A, B, C, D, E, F

Пилипець Олена Юрївна, кандидатка медичних наук, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів; Харків, Україна.

Pylypets Olena, Candidate of Medical sciences, SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine", Senior research fellow of the Department of Children's neuropsychiatrist and paroxysmal states; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: pelya_71@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-3471-0145> D, E, F

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

Tretiakov Dmytro, Candidate of Medical sciences, SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine", Senior research fellow of the Department of Children's neuropsychiatrist and paroxysmal states; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: dmitrii_tretiakov@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-1112-5752> D, E, F

Танцура Євген Олександрович, доктор філософії, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», асистент кафедри хірургії, нормальної та топографічної анатомії; Харків, Україна.

Tantsura Yevhen, Doctor of Philosophy, Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", associate Professor of the department of Surgery, normal and topographic anatomy; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: tantsura@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0003-4060-3159> A, B, C, D, E, F

-
- | | |
|----------|---|
| A | – Концепція та дизайн роботи (Work concept and design) |
| B | – Збір та аналіз даних (Data collection and analysis) |
| C | – Відповідальність за статистичний аналіз (Responsibility for statistical analysis) |
| D | – Написання статті (Writing the article) |
| E | – Критичний огляд статті (Critical review) |
| F | – Остаточне затвердження статті (Final approval of the article) |
-

Відповідальний автор:

Танцура Євген Олександрович, доктор філософії, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», асистент кафедри хірургії, нормальної та топографічної анатомії.

✉ Україна, 61000, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 79/1.

E-mail: tantsura@ukr.net

Танцура Л. М., Пилипець О. Ю., Третьяков Д. В., Танцура Є. О. Поліморфізм генів системи цитохрому Р450 у дітей із фармакорезистентною епілепсією, їх потенційний вплив на ефективність та переносимість лікування. *Вісник медицини, психології та фармації*. 2024. № 1. С. 26–34. doi: <https://doi.org/10.20998/BMPP.2024.01.03>