

## ЭТНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *CYP2C9* У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ВОСТОЧНОЙ И СЕВЕРО-ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1</sup>, Николаева Т.Е.<sup>2</sup>, Попова Т.Е.<sup>1,2</sup>, Шаравии Л.К.<sup>4</sup>, Говорина Ю.Б.<sup>1</sup>, Муравьева А.В.<sup>1</sup>, Бочанова Е.Н.<sup>1</sup>, Строганова М.А., Фатеева Е.А.<sup>1</sup>, Дедюк Н.А.<sup>1</sup>, Мустафаева А.В.<sup>1</sup>, Дюжакова А.В.<sup>1</sup>, Андреев М.Е.<sup>2</sup>, Ожегов П.С.<sup>2</sup>, Софронова Г.И.<sup>3</sup>, Прокопьева А.Г.<sup>3</sup>, Андросова З.П.<sup>3</sup>, Басова Е.В.<sup>3</sup>, Федорова В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, Россия,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Республика Саха (Якутия)

<sup>3</sup>Перинатальный центр ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины», Якутск, Республика Саха (Якутия)

<sup>4</sup>Республиканская детская больница, Кызыл, Республика Тыва e-mail: mart2802@yandex.ru

Проведен анализ носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени среди детей и подростков, проживающих на территории Красноярского края, республики Тыва и Республики Саха (Якутия). Генотип *CYP2C9\*1/\*1* преобладал у якутов (88,9%) и тувинцев (81,5%) в сравнении с русскими (65,0%). Гетерозиготные генотипы *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*1/\*3* также преобладали в группе русских (18,0% и 15,0% соответственно) в сравнении с якутами (7,4% и 3,7% соответственно) и тувинцами (6,0% и 12,5% соответственно). Основными причинами низкой распространенности однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* в якутской этнической группе детей и подростков с эпилепсией являются относительная транспортная изолированность регионов, формирование региональных генетических изолятов.

Ключевые слова: этнос, фармакогенетика, *CYP2C9*, ген, однонуклеотидный полиморфизм, Якутия, Тыва, Красноярский край

## ETHNIC ASPECTS OF CARRIAGE OF *CYP2C9* GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EPILEPSY IN EASTERN AND NORTHEASTERN SIBERIA

Dmitrenko D.V.<sup>1</sup>, Shnayder N.A.<sup>1</sup>, Nikolaeva T.Y.<sup>2</sup>, Popova T.E.<sup>1,2</sup>, Sharavii L.K.<sup>4</sup>, Govorina Y.B.<sup>1</sup>, Myravyeva A.V.<sup>1</sup>, Bochanova E.N.<sup>1</sup>, Stroganova M.A., Fateeva E.A.<sup>1</sup>, Dedyuk N.A.<sup>1</sup>, Mystafayeva A.V.<sup>1</sup>, Dyuzhakova A.V.<sup>1</sup>, Andreev M.E.<sup>2</sup>, Ozhegov P.S.<sup>2</sup>, Sofronova G.I.<sup>3</sup>, Prokopyeva A.G.<sup>3</sup>, Androsova Z.P.<sup>3</sup>, Basov E.V.<sup>3</sup>, Fedorova V.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia,

<sup>2</sup>North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutiya)

<sup>3</sup>Perinatal Center «Republican Hospital № 1 — National Medical Center», Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutiya)

<sup>4</sup>Republican Children's Hospital, Kyzyl, Republic of Tuva, e-mail: mart2802@yandex.ru

The prevalence of polymorphism *CYP2C9* gene of 2C9 isoenzyme of cytochrome P450 in children and adolescents, living in the Krasnoyarsk Territory, the Republic of Tuva and the Republic of Sakha (Yakutiya) was analyzed. The genotype of *CYP2C9\*1/\*1* prevailed in yakuts (88,9%) and tuvan (81,5%) groups in comparison with the russian (65%) group. The heterozygous genotypes of *CYP2C9\*1/\*2* and *CYP2C9\*1/\*3* also prevailed in the russian group (18,0% and 15,0%, respectively) compared to yakuts (7,4% and 3,7%, respectively), and tuvan (6,0% and 12,5%, respectively). The main reason for the low prevalence of SNPs *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3* in the Yakut ethnic group of children and adolescents with epilepsy is the relative isolation of the region transport, formation of regional genetic isolate.

Keywords: ethnicity, pharmacogenetics, *CYP2C9*, gene, single nucleotide polymorphisms, Yakutiya, Tuva, Krasnoyarsk Territory

Различные мутации в генах могут приводить к изменению фармакокинетики и/или фармакодинамики лекарственных средств (ЛС), в результате чего изменяется

фармакологический ответ [4, 9]. Такие мутации, передаваясь из поколения в поколение, могут распространяться в популяции. Явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма. Гены, для которых известен множественный аллелизм, называются полиморфными маркерами. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) соответствующих генов могут быть причиной различий в фармакологическом ответе на ЛС. В последние два десятилетия после разработки метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) стало возможным диагностировать ОНП маркеры у пациентов. Этот метод получил название генотипирования. Методы генотипирования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС [5, 6, 9]. При выявлении ряда ОНП у больного необходима коррекция фармакотерапии (доз, путей введения и его кратности, решения вопроса о замене ЛС и т.д.). Этот подход лежит в основе так называемой персонализированной медицины. Изучение ОНП, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, широко внедряется в клиническую практику во всех развитых странах [1, 4, 6, 7, 19]. В последнее десятилетие фармакогенетика психотропных ЛС и противосудорожных препаратов (ПЭП) активно внедряется в практику врачей психиатров неврологов, эпилептологов Российской Федерации [2, 9, 10].

Генетический полиморфизм характерен для генов, кодирующих ферменты как первой (изоферменты цитохрома Р450, дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и второй фаз метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза, УДФ-глюкуронилтрансфераза). В окислительно-восстановительном процессе первой фазы метаболизма ключевую роль выполняют два микросомальных фермента — цитохром С-редуктаза и цитохром Р-450. Цитохром Р450 (СYP) представляет группу ферментов, не только осуществляющих метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвующих в синтезе глюкокортикостероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов (тромбоксан А2 и простаглицин) [16, 18]. Наибольшее количество цитохрома Р-450 определяют в гепатоцитах. Однако цитохром Р450 обнаруживают и в других органах, например в кишечнике и почках, легких и надпочечниках, головном мозге и коже, а также в плаценте и миокарде. Важнейшим свойством цитохрома Р450 считают его способность подвергать биологической трансформации практически все известные химические соединения [17, 18, 20, 21].

Цитохром Р450 имеет множество изоферментов. Выделено более 1000 изоформ гемопотеина. В метаболизме ЛС принимают участие изоферменты I, II и III семейств. Изоферменты СYP1A1, СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19, СYP2E1, СYP3A4 — наиболее важные и хорошо изученные изоформы цитохрома Р-450, участвующие

в метаболизме ЛС. Информация о содержании различных изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека, а также об их влиянии на окисление ЛС представлена в таблице 1 [17].

**Таблица 1**

Содержание изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека и их участие в окислении лекарственных средств [Lewis et al., 1999]

Изофермент цитохрома	Содержание в печени, %	Участие в окислении ЛС, %
CYP1A1	1	2,5
CYP2A2	13	8,2
CYP1B1	1	Не известно
CYP2A6	4	2,5
CYP2B6	1	3,4
<b>CYP2C9</b>	<b>18</b>	<b>15,8</b>
CYP2C19	1	8,3
<b>CYP2D6</b>	<b>2,5</b>	<b>18,8</b>
CYP2E1	7	4,1
<b>CYP3A4</b>	<b>28</b>	<b>34,1</b>

Как видно из таблицы, наибольший удельный вес в окислительно-восстановительных реакциях первой фазы биотрансформации ЛС и по содержанию в печени имеет изофермент CYP3A4. Мутации гена, кодирующего данный фермент, приводят к развитию серьезных побочных эффектов, прием препаратов в таком случае противопоказан. Изофермент CYP2D6 обладает высоким удельным весом в процессах биотрансформации, но ввиду малого содержания в печени не имеет большого клинического значения. Изофермент CYP2C9 принимает достаточно активное участие в процессах окисления и имеет сравнительно высокое содержание в печени [16, 20, 21]. Таким образом, данные изофермент могут рассматриваться как влияющий на развитие дозозависимых нежелательных лекарственных явлений, и наличие мутации в гене, кодирующем данный фермент, требует снижения дозировки ЛС, но не полной его отмены. Генетически детерминированные межиндивидуальные различия по этому показателю позволяют выделить группы индивидуумов, различающиеся по активности того или иного фермента биотрансформации. Исследования подобного рода весьма актуальны. Они могут определять целесообразность внедрения методов генотипирования по ферментам метаболизма ЛС в регионах, в которых проживают определенные этнические группы.

### **Цель исследования**

Изучить носительство однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP2C9* у детей, страдающих эпилепсией, в разных этнических группах в Восточной и Северо-Восточной Сибири.

### **Материалы и методы**

Исследование проведено 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 Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

В исследование включены 159 человек. Первую группу составили русские, проживающие на территории Красноярского края, – 41 человек. Вторую группу составили 64 тувинца, проживающих на территории Республики Тыва. В третью группу вошли 54 якута, проживающих на территории Республики Саха (Якутия) (рис. 1). Включение пациентов в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия официального представителя ребенка (родителей, опекунов).



Рис. 1. Карта Российской Федерации

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных меченных флюорофором агентов (технология TaqMan, «Rotor-Gene 6000», Corbet Life Science, Австралия). Проведено исследование ОНП гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1-24.3, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени, включая: аллельный вариант «дикого» типа *CYP2C9\*1*, не имеющий мутации в виде однонуклеотидной замены; полиморфный аллельный вариант *CYP2C9\*2* (*R144C*, с.430 *C > T* — однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 430); полиморфный аллельный вариант *CYP2C9\*3* (*I359L*, с.1075 *A > C* — однонуклеотидная замена аденина на цитозин в положении 1075). ПЦР-исследование проводилось на базе Межкафедральной лаборатории медицинской генетики и Центральной научно-исследовательской лаборатории КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск). Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием двух ДНК-зондов (в 2 направлениях полиморфизма *CYP2C9*), каждый из которых содержал флуоресцентный знак и супрессоры флуоресценции.

Наличие того или иного изучаемого полиморфизма (*CYP2C9\*2* или *CYP2C9\*3*) определялось наличием флуоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включен в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистиллированную воду.

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде процентных долей. Для проверки гипотезы о равенстве долей использовали критерий  $\chi^2$  с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программы ExcelSTAT.

### Результаты и их обсуждение

В результате статистической обработки полученных данных нами показано, что гомозиготный генотип *CYP2C9\*1/1* доминировал во всех группах. При этом статистически значимо чаще встречался у якутов (88,9%) и тувинцев (81,5%) в сравнении с русскими (65,0%). Гетерозиготные генотипы *CYP2C9\*1/2* и *CYP2C9\*1/3* статистически значимо преобладали в группе русских (18,0% и 15,0% соответственно) в сравнении с якутами (7,4% и 3,7% соответственно) и тувинцами (6,0% и 12,5% соответственно). Гомозиготное носительство аллеля *CYP2C9\*2* выявлено только в группе русских с процентным соотношением 2,5%, а гомозиготное носительство мутантного аллеля *CYP2C9\*3* не зарегистрировано ни в одной из этнических групп. Компаунд-гетерозигота (генотип *CYP2C9\*2/\*3*) встречалась только среди русских с частотой 2,5% (табл. 2).

**Таблица 2**

Распространенность полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени в сравниваемых группах

Генотип	Этническая принадлежность		
	Русские, %	Тувинцы, %	Якуты, %
<i>CYP2C9 *1/1</i>	65	81,5	88,9
<i>CYP2C9* 1/2</i>	18	6	7,4
<i>CYP2C9* 1/3</i>	15	12,5	3,7
<i>CYP2C9 *2/2</i>	2,5	0	0
<i>CYP2C9*3/3</i>	0	0	0
<i>CYP2C9*2/*3</i>	2,5	0	0

Полученные нами результаты носительства ОНП гена *CYP2C9* у русских детей и подростков с эпилепсией, проживающих на территории Красноярского края, по частоте носительства гетерозиготного генотипа *CYP2C9\*1/2* (18,0%) превышают таковую в целом по России (11,1–14,3%) [1, 4, 7] и в странах Европы (15,7%) [12, 19], но сопоставимы с аналогичными данными в Турции (18,04%) [14] и Италии (16,8%) [15]. По частоте

встречаемости генотипа *CYP2C9\*1/\*3* (15,0%) коррелируют с данными, полученными в странах Европы (15%) и в Италии (14,5%), но превышают показатели в целом по России (6,6–11,9%) [1, 4, 7]. Частота носительства компаунд-гетерозигот *CYP2C9\*2/\*3* (2,5%) сопоставима с таковой в Италии (2,0%) и Узбекистане (3,3%) [3].

В якутской этнической группе частота носительства гетерозиготного генотипа *CYP2C9\*1/\*2* (7,4%) сопоставима с данными в среднем по России (7,4%) [4], но вдвое меньше, чем в европейской части России (11,1–14,3%) [1, 7] и Европе (15,7%) [12, 19], при этом также вдвое превышает показатели по эвенкийской и чукотской этническим группам (3%) [4] и Узбекистану (3,3%) [3]. Гетерозиготный генотип *CYP2C9\*1/\*3* (3,7%) наиболее близок по частоте носительства к японской этнической группе (1,7–5,0%) [22], но значительно ниже частоты в целом по России (6,6–11,9%) [1, 4, 7], Европе (15,0%) [12, 19], Корее (12,0%) [11], Китая (6,0%) [13], народов Крайнего Севера России (эвенкийская и чукотская этнические группы – 7,0% и 9,0% соответственно) [4]. Отсутствие гомозиготных носителей полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* в исследуемых этнических группах Восточной и Северо-Восточной Сибири среди детей и подростков с эпилепсией сопоставимо с полученными данными в Корее, Китае и Узбекистане [3, 11, 13].

Частота носительства гетерозиготного генотипа *CYP2C9\*1/\*3* среди тувинской этнической группы (12,5%) близка к общероссийской (11,9%) [4] и корейской (12,0%) [11] популяциям, но превышает таковую в якутской (3,7%), эвенкийской (7,0%) и чукотской (9,0%) этнических группах [4]. По частоте встречаемости гетерозиготного генотипа *CYP2C9\*1/\*2* (6,0%) полученные нами данные занимают промежуточное положение между показателями по европейской части России (14,3%) [4], странам Европы (15,7%) [12, 19] и народам Крайнего Севера России (3,0%) [4] и Узбекистана (3,3%) [3].

### **Выводы**

Этнические особенности по частоте носительства ОНП *CYP2C9* цитохрома P450 печени, влияющие на замедление метаболизма ЛС, в том числе ПЭП в регионах Восточной и Северо-Восточной Сибири (Красноярском крае, Республике Тыва и Республике Саха (Якутия)), можно объяснить несколькими причинами, в том числе генетическим дрейфом, естественным отбором, адаптацией популяции к местным условиям окружающей среды. Основными причинами низкой распространенности ОНП *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* в якутской этнической группе детей и подростков с эпилепсией являются относительная транспортная изолированность регионов, формирование региональных генетических изолятов.

Полученные результаты позволяют говорить о том, что дозирование ряда ЛС для лечения эпилепсии (ПЭП) и препаратов для лечения коморбитных и сопутствующих заболеваний у детей и подростков необходимо осуществлять с позиции

персонализированной медицины и с учетом этнического аспекта. Например, назначение вальпроатов, дифенина и других ПЭП с печеночным путем метаболизма с участием изофермента *CYP2C9* в русской этнической группе детей и подростков одного из крупнейших регионов Российской Федерации (Красноярского края) необходимо осуществлять наиболее взвешенно и осторожно с учетом большей частоты встречаемости «медленных» метаболизаторов.

*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, дополнительное соглашение №15/15 от 19.06.2015).*

### Список литературы

1. Аллельные варианты *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О.В. Сироткина, А.С. Улитина, А.Е. Тараскина [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 6. – С. 47–51.
2. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста / Н.А. Шнайдер, Д.А. Сычев, М.С. Пилюгина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. Эпилепсия. – 2011. – Вып. 2, № 5. – С. 31–37.
3. Каримов, Х.Я. Анализ генотипических вариантов полиморфизма гена *CYP2C9* в узбекской популяции / Х.Я. Каримов, С.Б. Азимова, К.Т. Бобоев // Междунар. мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 106–109.
4. Клиническая фармакогенетика / Д.А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 230 с.
5. Кукес В.Г. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Е.В. Ших // Врач. – 2007. – № 1. – С. 6–8.
6. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В.Г. Кукес. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
7. Полиморфизм гена цитохрома *P450C9* (*CYP2C9*) и безопасность терапии варфарином / Ю.А. Михеева, Е.С. Кропачева, И.В. Игнатъев [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 48. – С. 52–57.

8. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Ю. Обжерина, Д.А. Сычев, Ю.В. Муравьев [и др.] // *Клин. фармакология и фармакоэкономика*. – 2009. – № 5. – С. 20–25.
9. Пути совершенствования фармакотерапии эпилепсии у детей: фокус на индивидуальные особенности биотрансформации лекарственных средств / Б.И. Кантемирова, А.К. Стародубцев, Д.А. Сычев [и др.] // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2012. – № 3. – С. 14–18.
10. Шнайдер Н.А. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты / Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко // *Заместитель главного врача: лечебная работа и мед. экспертиза*. – 2011. – № 7. – С. 50–61.
11. Allele and genotype frequencies of CYP2C9 in a Korean population / J.-W. Bae, H.-K. Kim, J.-H. Kim [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 18–422.
12. Effect of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 gene on warfarin anticoagulation / D. M. Adcock, C. Koftan, D. Crisan [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2004. – Vol. 128. – P. 1360–1363.
13. Frequency of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) alleles in three ethnic groups in Malaysia / K. C. Seng, G. G. Gin, J. V. Sangkar [et al.] // *Asia Pacific J. Mol. Biol. Biotech.* – 2003. – Vol. 1. – P. 83–91.
14. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin / A. S. Aynacioglu, J. Brockmoller, S. Bauer [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 483. – P. 409–415.
15. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population / M.G. Scordo, E. Aklillu, U. Yasar [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 52, № 4. – P. 447–450.
16. Hansch C., Zhang L. Quantitative structure-activity relationships of cytochrome P-450. // *Drug. Metab. Rev.* – 1993. – 25 — P. 1–48.
17. Lewis D., Lake B. Molecular modelling and quantitative structure-activity relationship studies on the interaction of omeprazole with cytochrome P450 isozymes. // *Toxicology* – 1998. – 125 — P. 31–44.
18. Miners J., Birkett D. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – 45 — P. 525–538.



19. Sanderson, S. CYP2C9 gene variants, drug dose and bleeding risk in warfarin treated patients: a HuGenet systematic review and meta analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // *Genet. Med.* – 2005. – Vol. 7. – P. 97–104.
20. Smith D. Properties of cytochrome P450 isoenzymes and their substrates. Part 1: active site characteristics. / Smith D., Ackland M., Jones B. // *Drug Discov. Today* -1977. – 2 - P. 406–414.
21. Smith D. Properties of cytochrome P450 isoenzymes and their substrates. Part 2: properties of cytochrome P450 substrates. / Smith D., Ackland M., Jones B. // *Drug Discov. Today* – 1977. — 2 — P. 479–486.
22. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. // *Clin. Pharmacokinet.* — 2001 – 40 — P. 587–603.

**Рецензенты:**

Киссин М.Я., д.м.н., профессор, руководитель Санкт-Петербургского городского эпилептологического центра, профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

Можейко Е.Ю., д.м.н., доцент, доцент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск.