

# Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В., Котловский Ю.В., Бочанова Е.Н., Фатеева Е.А., Дедюк Н.А., Мустафеева А.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск

**Резюме.** На уровень противосудорожного препарата (ПЭП) в крови влияют индивидуальные генетически-детерминированные особенности метаболизма человека. Цель исследования — изучение влияния однонуклеотидных полиморфизмов гена CYP2C9 изофермента 2C9 цитохрома P450 печени на концентрацию вальпроевой кислоты (ВК) в крови женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, и принимающих в качестве основного ПЭП — вальпроаты. Методы: исследование концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови и молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов в гене CYP2C9. Результаты: частота кумуляции ВК в крови у носительниц CYP2C9\*2/CYP2C9\*3 была в 8 раз выше, у гетерозиготных носителей полиморфизма CYP2C9\*2 — в 2,6 раза выше и у гетерозиготных носителей CYP2C9\*3 в 3 раза выше, чем у гомозиготных носителей полиморфизма CYP2C9\*1. Выводы: снижение активности изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у носителей полиморфных аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 требует индивидуального титрования препаратов ВК для снижения риска развития нежелательных побочных реакций и риска дозозависимого тератогенеза.

**Ключевые слова:** эпилепсия, женщина, репродуктивный возраст, фармакогенетика, вальпроевая кислота, CYP2C9, ген, однонуклеотидный полиморфизм, терапевтический лекарственный мониторинг, тератогенез

## Effect of polymorphisms in the CYP2C9 gene on valproic acid levels in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy

Schnayder N.A., Dmitrenko D.V., Govorina Y.B., Muraveva A.V., Kotlovsky J.V., Bochanova E.N., Fateeva E.A., Dedyuk N.A., Mustafayeva A.V.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Russia, Krasnoyarsk

**Abstract.** On the level of antiepileptic drugs (AEDs) in the blood, affect individual genetically determined features of the human metabolism. The purpose: the study of the effect of SNPs CYP2C9 gene cytochrome P450 2C9 isoenzyme liver concentrations of valproic acid (VA) in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy and taking as the main AED — valproate. Methods: The study of the concentration of valproic acid in the blood plasma, and molecular genetic testing polymorphisms in the gene CYP2C9. Results: Frequency cumulation VA in the blood of carriers CYP2C9\*2/CYP2C9\*3 was 8 times higher for heterozygous carriers of polymorphism CYP2C9\*2 — 2.6 times higher than for heterozygous carriers and CYP2C9\*3 is 3 times higher than the homozygous polymorphism CYP2C9\*1. Conclusions: The decrease in activity 2C9 isoenzyme cytochrome P450 liver in carriers of polymorphic allelic variants CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 requires individual titration of drugs VA to reduce the risk of adverse side effects and the risk of dose-related teratogenesis.

**Key words:** epilepsy, woman, reproductive age, pharmacogenetics, valproic acid, CYP2C9, gene single nucleotide polymorphism, therapeutic drug monitoring, teratogenesis

Автор, ответственный за переписку:

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ; адрес: 660111, г. Красноярск-111, а/я 22759; e-mail: NASHnaider@yandex.ru

## Введение

Физиологические, психологические и гормональные различия между женщиной и мужчиной обуславливают дифференцированный подход к лечению эпилепсии в зависимости от пола пациента. Специфика терапии женской эпилепсии обусловлена, с одной стороны, структурно-функциональными особенностями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с циркадным и цирхоральным ритмами, влияющими на колебания концентрации противоэпилептических препаратов (ПЭП), в то время как стабильная концентрация ПЭП в крови способствует достижению эффективного контроля над приступами, с другой стороны — с развитием нежелательных лекарственных явлений (НЯ), влияющих на репродуктивную функцию [12]. Развитие НЯ связано, как с фармакокинетикой (высвобождением лекарства, абсорбцией, распределением, метаболизмом, экскрецией), так и с фармакогенетикой (генетически детерминированным снижением активности фермента, участвующего в метаболизме ПЭП) [1, 3, 13]. Вклад генетических факторов в развитие НЯ является дискуссионным, однако подбор эффективной дозы ПЭП и минимизация НЯ должны осуществляться с учётом индивидуальных особенностей фармакогенетики ПЭП [2]. Это объясняет актуальность изучаемой нами проблемы персонализированного подхода к терапии эпилепсии у женщин детородного возраста в условиях современной демографической ситуации в России.

## Цель исследования

Целью исследования было изучение влияния однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени на концентрацию вальпроевой кислоты в крови женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, и принимающих в качестве основного ПЭП вальпроаты.

## Материалы и методы

В исследование включены 352 пациентки, фертильного возраста, страдающие эпилепсией. Работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер государственной регистрации 0120.0807480) на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (г. Красноярск). Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ. Включение пациенток в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия.

Методы исследования: ретроспективный анализ жалоб и анамнеза (по амбулаторным картам); анализ суточных доз ПЭП; лабораторные методы исследования, включая

биохимический скрининг, исследование концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови, молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных *CYP2C9*. Исследование концентрации вальпроевой кислоты (ВК) в плазме крови проводилось методом хемиллюминесцентного иммуноанализа (в мкг/мл) в одной точке (через 2 часа после приёма ПЭП), так и (по показаниям) в трёх точках: до приёма ПЭП, через 2 часа после приёма ПЭП и на истощении дозы ПЭП. Анализ проводился на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (г. Красноярск), лаборатории «Инвитро» (г. Красноярск), лаборатории ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАН (г. Красноярск). Референсный коридор уровня вальпроевой кислоты в крови составил 50-100 мкг/мл. Субтоксический уровень вальпроевой кислоты определён в диапазоне от 90 до 100 мкг/мл, токсический уровень — свыше 100 мкг/мл.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных меченных флюорофором агентов (технология TaqMan, «Rotor-Gene 6000», Corbet Life Science, Австралия). Проведено исследование полиморфных аллельных вариантов 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, c.430 C>T* — однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 430); полиморфный аллельный вариант *CYP2C9\*3* (*I359L, c.1075 A>C* — однонуклеотидная замена аденина на цитозин в положении 1075). Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы крови из кубитальной вены, собранные в вакутейнер с этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA — ethylenediaminetetraacetic acid, англ.) в объёме 5 мл. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе Межкафедральной лаборатории медицинской генетики и Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (г. Красноярск), лаборатории «Инвитро» (г. Красноярск). Всего выделено ДНК у 148 из 199 (74,4%) пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты, и подписавших добровольное информированное согласие. 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 ОНП (*CYP2C9\*2* или *CYP2C9\*3*), определялось наличием флуоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включён в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистиллированную воду.

Описательная статистика для качественных учётных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и ошибок долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и 25 и 75 перцентилей — Ме [P<sub>25</sub>:P<sub>75</sub>]. Для выбора критерия оценки значимости различий проверяли соответствие формы распределения нормальному, используя критерий Шапиро-Уилкса. Общее межгрупповое различие оценивалось при помощи Н-критерия Крускала-Уоллиса. В случае обнаружения различия нескольких выборок проводили множественное сравнение с использованием непараметрических вариантов критериев: Даннета (для сравнения всех выборок с контрольной выборкой — без мутации гена) и Ньюмена-Кейлса (для попарного сравнения выборок). Для проверки гипотезы о равенстве долей использовали критерий  $\chi^2$  с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA v. 7.0, SPSS Statistics 17.0, XLSTAT.

**Результаты и их обсуждение**

Молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени проведено у 148/199 (74,4±3,1%) пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты. Возраст больных варьировал от 16 до 47 лет; медиана возраста (Ме [P<sub>25</sub>;P<sub>75</sub>]) составила 27 [23:33] лет. В результате статистической обработки полученных данных, нами показано, что распространённый гомозиготный генотип *CYP2C9\*1/\*1* диагностирован у 100/148 (67,6%) пациенток. Гетерозиготный генотип *CYP2C9\*1/\*2* встречался у 18/148 (12,2±2,7%) женщин, а *CYP2C9\*1/\*3* — у 28/148 (18,9±3,2%). Компонд-гетерозигота (генотип *CYP2C9\*2/\*3*) встречалась реже — у 2/148 (1,4±0,9%) женщин (табл. 1).

Таблица 1

**Частота встречаемости генотипов у наблюдаемых пациенток (N=148)**

Генотип	Количество, n	Встречаемость, %
<i>CYP2C9*1/*1</i>	100	67,6
<i>CYP2C9*1/*2</i>	18	12,2
<i>CYP2C9*2/*2</i>	0	0
<i>CYP2C9*1/*3</i>	28	18,9
<i>CYP2C9*3/*3</i>	0	0
<i>CYP2C9*2/*3</i>	2	1,4

Полученные нами результаты молекулярно-генетического исследования носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* цитохрома P450 у женщин фертильного возраста, жительниц Красноярского края, по частоте встречаемости генотипа *CYP2C9\*2* коррелируют с данными, полученными в странах Европы и европейской части России — 12,2%, а по частоте встречаемости генотипа *CYP2C9\*3* (18,9%) — превышают частоту встречаемости в странах Европы (8-10%) и в европейской части

России, но сопоставимы с частотой встречаемости в Турции (17,2%) [3] и Италии (14,5%) [4]. Частота носительства компонент-гетерозигот *CYP2C9\*2/\*3* (1,4%) сопоставима с частотой встречаемости в Турции (1,1%) [3] и Италии (2,0%) [4]. Высокую частоту встречаемости полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*3* в исследуемой нами выборке можно объяснить меньшим влиянием дрейфа генов европейской популяции и большим влиянием дрейфа генов азиатской популяции на население центральной и восточной Сибири. Так, в проведённых ранее исследованиях показано, что у азиатов полиморфизм *CYP2C9\*3* встречается чаще, чем полиморфизм *CYP2C9\*2* [5-8].

Частота встречаемости аллелей гена в локусе *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у наблюдаемых пациенток представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Частота встречаемости аллелей гена в локусе *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у наблюдаемых пациенток (n = 148, в абс. цифрах и на 100 больных)**

Аллель	Абс.	%
430C	276	93,2 ± 1,5
430T	20	6,8 ± 1,5
1075A	266	89,9 ± 1,8
1075C	30	10,1 ± 1,8

Суточная доза вальпроатов у пациенток-носительниц с различными генотипами *CYP2C9* была сопоставима и соответствовала рекомендуемым суточным дозам у взрослых (20-30 мг/кг/сут). Токсическая и субтоксическая концентрации вальпроевой кислоты в крови у наблюдаемых женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, с большей частотой случаев выявлена у носительниц генотипа *CYP2C9\*1/\*2* (38,5%,  $p < 0,01$ ) и у компонент-гетерозигот (100%) ( $p < 0,01$ ) и в меньшей мере — у гетерозиготных носительниц *CYP2C9\*1/\*3* (33,3%). Что так же статистически значимо превышало частоту встречаемости случаев токсической концентрации вальпроевой кислоты в крови на фоне приёма средне-терапевтических доз вальпроатов по сравнению с носительницами распространённого аллельного варианта *CYP2C9\*1/\*1* (12,5%) (табл. 3).

Суточная доза вальпроатов у пациенток с высоким уровнем ВК в крови при первичном обращении в НЦ УК была нами снижена с учётом фармакогенетического профиля на 20,8% при генотипе *CYP2C9\*1/\*1*, на 16,7% — при генотипе *CYP2C9\*1/\*2*, на 10,0% — при генотипе *CYP2C9\*1/\*3*, на 15,5% — при генотипе *CYP2C9\*2/\*3* до достижения средне-терапевтической концентрации ВК в крови. Тенденция к кумуляции ВК сохранялась у гетерозиготных носительниц полиморфного аллельного варианта *CYP2C9\*1/\*2* и после снижения дозировки ПЭП в среднем на 16,7% от исходного (табл. 3 и 4). Две пациентки-носительницы *CYP2C9\*2/\*3* — после коррекции дозы вальпроатов (снижение дозы в среднем на 15,5% от исходного) на повторный осмотр к неврологу-эпилептологу на момент обработки базы данных не явились. Полученные результаты согласуются с доступными литературными данными [9-12, 14] о более высоком риске кумуляции ВК и других

ксенобиотиков, метаболизирующихся в печени у носителей полиморфного аллельного варианта гена *CYP2C9\*1/\*2*.

Таким образом, частота кумуляции ВК в крови у носительниц компунд-гетерозигот была в 8 раз выше, при носительстве *CYP2C9\*1/\*2* в 2,6 раза выше и у носительниц *CYP2C9\*1/\*3* в 3 раза выше, чем при гомозиготном носительстве распространённого аллельного варианта *CYP2C9\*1/\*1*. В целом, больший риск замедления метаболизма вальпроевой кислоты в печени отмечен у носительниц генотипа *CYP2C9\*1/\*2*, несмотря на меньшую частоту его встречаемости в исследуемой выборке по сравнению с *CYP2C9\*1/\*3* (13,5% против 20,3% соответственно,  $p < 0,01$ ). Согласно анализу оценки риска, риск кумуляции ВК в крови был в 1,82, 2,1 и 5,46 раза выше при генотипах *CYP2C9\*1/\*3*, *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*2/\*3* соответственно, чем при генотипе *CYP2C9\*1/\*1*.

**Выводы**

Снижение активности изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у носительниц генотипов *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*1/\*3* требует индивидуального подбора дозы препаратов вальпроевой кислоты у женщин детородного возраста, принимающих препараты вальпроевой кислоты, поскольку повышается риск кумуляции ВК в крови, что является предиктором развития серьёзных НЛЯ, включая повышение тератогенного потенциала препаратов ВК [15-17]. Таким образом, персонализированный подход к подбору разовой и суточной дозы препаратов ВК с учётом фармакогенетического профиля пациентки является научно и клинически обоснованным и может быть рекомендован к внедрению в повседневную клиническую практику эпилептолога (невролога, психиатра).

Таблица 3

**Зависимость уровня вальпроевой кислоты в плазме крови от носительства изучаемых полиморфизмов гена *CYP2C9***

Показатели	Генотип			
	<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>
Количество пациенток с исследованным уровнем ВК, п/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 <sup>1</sup> [53:86]	86 <sup>1234</sup> [44:104]	72,5 <sup>135</sup> [57,5:96]	100 <sup>1245</sup>
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, п/N (%)	9/72 (12,5±3,9%)	5/13 <sup>24</sup> (38,5±13,5%) <sup>#</sup>	7/21 <sup>25</sup> (33,3±10,3%)	2/2 <sup>245</sup> (100,0%)
Суточная доза вальпроатов у пациенток с суб-, токсическим уровнем ВК, Ме мг/сут	1200 [1000:1500]	1200 [1000:1250]	1000 [1000:1200]	1125 [1000:1250]

**Примечания:**

- <sup>1</sup> — наличие статистически значимых различий между группами по H-критерию Крускала-Уоллиса при  $p < 0,05$ ;
- <sup>2</sup> — наличие статистически значимых различий с *CYP2C9\*1/\*1* по критерию Даннета при  $p < 0,05$  (различий долей по критерию  $\chi^2$ );
- <sup>3</sup> — наличие статистически значимых различий между *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*1/\*3* по критерию Ньюмена-Кейлса при  $p < 0,05$  (различий долей по критерию  $\chi^2$ );
- <sup>4</sup> — наличие статистически значимых различий между *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*2/\*3* по критерию Ньюмена-Кейлса при  $p < 0,05$  (различий долей по критерию  $\chi^2$ );
- <sup>5</sup> — наличие статистически значимых различий между *CYP2C9\*1/\*3* и *CYP2C9\*2/\*3* по критерию Ньюмена-Кейлса при  $p < 0,05$  (различие долей по критерию  $\chi^2$ ).

Таблица 4

**Показатели концентрации вальпроевой кислоты в динамике у пациенток с кумуляцией вальпроевой кислоты в анамнезе**

Параметры	Генотип			
	<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>
Суточная доза вальпроатов у пациенток с субтоксическим и токсическим уровнем ВК при первичном обращении, Ме, мг/сут	1200 [1000:1500]	1200 [1000:1250]	1000 [1000:1200]	1125 [1000:1250]
Уровень ВК в крови при первичном обращении, Ме [P <sub>25</sub> ;P <sub>75</sub> ], мкг/мл	104 [96:114]	104 [100:139]	100 [94:106]	100 [100:100]
Уровень ВК в крови после снижения дозы ПВК, Ме, мкг/мл	77 [56:84]	91 [83:99]	73 [68:81]	**

**Примечание:** ВК — вальпроевая кислота; \*\* — данных недостаточно, пациентки на контрольный осмотр не явились.

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 приёме противоэпилептических препаратов» в рамках Конкурса научно-технического творчества молодежи).

## Литература

1. *Anderson G.D.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. // *Ther. Drug Monit.* — 2008. — Vol. 30. — P. 173—180.
2. *Shneider N.A., Sychev D.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V., Bochanova E.N., Shapovalova E. A.* Importance of the Pharmacokinetics of Valproic Acid in an Individualized Approach to the Treatment of Epileptic Women of Fertile Age. // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* — 2012. — Volume 42, Issue 9.- P.963-968. <http://connection.ebscohost.com/c/articles/82916187/importance-pharmacokinetics-valproic-acid-indivi>.
3. *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.
4. *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.
5. *Takahashi H., Echizen H.* Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. // *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 587—603.
6. *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. 418—422.
7. *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.
8. *Shnyder N.A., Dmitrenko D.V., Veselova O.F., Bochanova E.N.* Role of pharmacogenetics in prevention of valproate-induced adverse drug reactions from central nervous system. // *Abstract Book International Congress on Neuroscience / Edited by A.B. Salmina, M.M. Petrova, E.A. Pozhilenkova.- Krasnoyarsk, KrasSMU.- 2014.- P.91.*
9. *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.
10. *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.
11. *Garcia-Martin E., Martinez C., Tabares B. et al.* Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 76. — P. 119—127.
12. *Dmitrenko D.V., Shnyder N.A., Kiselev I.A., Shulmin A.V., Zhironova N.V., Shapovalova E.A., Kantimirova E.A., Bochanova E.N., Veselova O.F., Panina Yu.S., Muravieva A.V.* Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.- 2014.- Vol. 4, № 9.- P.506-515.* [http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=47153#.U7ZqmZR\\_so4](http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=47153#.U7ZqmZR_so4).
13. *Kumari R., Lakhan 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.
14. *Brusturean-Bota E., Trifa A.P., Coadă 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—99.
15. *Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Егорова А.Т., Елизарьева Т.Ю.* Ведение беременности у женщин с эпилепсией. // *Федеральный справочник «Здравоохранение России», выпуск 13.* — М., 2013 — С.301-306.
16. *Эпилепсия и беременность: монография / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, А.Т. Егорова [и др.]* — М.: Медика, 2014.- 142 с.
17. *Говорина Ю.Б., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. и др.* Анализ осведомленности врачей функциональной диагностики об организации медицинской помощи больным эпилепсией в Красноярском крае (пилотное исследование). // *В мире научных открытий. Серия: Естественные и технические науки.* — 2015. — №4.— С.251—272.