

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2015 Том 7 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ

Докукина Т.В.¹, Махров М.В.¹, Гайдукевич И.В.², Гилеп А.А.²,
Голубева Т.С.¹, Хлебоказов Ф.П.¹, Мисюк Н.Н.¹, Королевич П.П.¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Минск,
Республика Беларусь

² ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск,
Республика Беларусь

Резюме

Фармакогенетика позволила выяснить причину неэффективности лекарственной терапии для отдельных групп людей, не отвечающих на лечение или проявляющих неадекватный ответ на стандартную дозировку лекарственного средства. Разработанный фармакогенетический тест позволяет предсказать скорость и особенности метаболизма противоэпилептических лекарственных средств у пациентов с эпилепсией, в зависимости от активности вовлекаемых в их метаболизм ферментных систем и транспортеров, что позволяет индивидуализировать медикаментозную терапию в эпилептологической практике, избежать появления побочных эффектов.

Ключевые слова

Фармакогенетика, антиконвульсанты, эпилепсия, фармакорезистентность, ДНК, генотипирование.

Статья поступила: 19.10.2015 г.; в доработанном виде: 06.11.2015 г.; принята к печати: 03.12.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Докукина Т.В., Махров М.В., Гайдукевич И.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С., Хлебоказов Ф.П., Мисюк Н.Н., Королевич П.П. Возможности оптимизации терапии противоэпилептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 4: 22-28.

OPPORTUNITIES TO OPTIMIZE ANTIEPILEPTIC THERAPY WITH USE OF PHARMACOGENETIC BIOMARKERS

Dokukina T.V.¹, Makhrov M.V.¹, Gaidukevich I.V.², Gillep A.A.², Golubeva T.S.¹, Khlebokazov F.P.¹, Misyuk N.N.¹, Korolevich P.P.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Summary

Pharmacogenetics allows to determine the cause of the ineffectiveness of drug therapy for certain groups of people who do not respond to treatment or exhibiting an inadequate response to a standard dose of the drug. Pharmacogenetic test can predict the speed and features of a metabolism of antiepileptic drugs in patients with epilepsy, depending on the activity involved in their metabolism enzyme systems and conveyors, that allows to individualize drug therapy in epileptological practice, to avoid side effects.

Key words

Pharmacogenetics, anticonvulsants, epilepsy, drug-resistance, DNA, genotyping.

Received: 19.10.2015; **in the revised form:** 06.11.2015; **accepted:** 03.12.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Dokukina T.V., Makhrov M.V., Gaidukevich I.V., Gilep A.A., Golubeva T.S., Khlebokazov F.P., Misyuk N.N., Korolevich P.P. Opportunities to optimize antiepileptic therapy with use of pharmacogenetic biomarkers. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2015; 4: 22-28 (in Russian).

Corresponding author

Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053.

E-mail address: michele2001@mail.ru (Makhrov M.V.).

Актуальность проводимого нами исследования обусловлена тем, что до 60% пациентов с эпилепсией имеют фармакорезистентные формы заболевания, а также тем, что до 25% пациентов имеют побочные эффекты и осложнения на фоне приема противоэпилептических лекарственных средств (ПЭЛС). Работа выполнена на клинической базе РНПЦ психического здоровья.

В последнее десятилетие бурное развитие получила фармакогенетика – раздел молекулярной диагностики и фармакологии, изучающий реакцию организма человека на лекарственные средства в зависимости от генетических факторов.

Фармакогенетическое тестирование – это выявление полиморфизмов в генах, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Фармакогенетика позволила выяснить причину неэффективности лекарственной терапии для отдельных групп людей, не отвечающих на лечение или проявляющих неадекватный ответ на стандартную дозировку лекарственного средства. Неэффективная лекарственная терапия приводит к увеличению сроков нетрудоспособности, хронификации болезни и в некоторых случаях к смерти. Кроме того, продолжительное и неэффективное лечение влечет серьезные финансовые издержки для пациентов, их родственников и экономики государства в целом.

Различают две фазы биотрансформации лекарственных средств. В первой фазе при участии специ-

альных ферментов происходит процесс гидроксилирования, окисления, восстановления или гидролиза. Многие липофильные соединения подвергаются окислению в печени под влиянием микросомальной системы ферментов. Основными компонентами этой системы являются цитохром-P450-редуктаза и цитохром-P450-гемопротейн, которые катализируют монооксигеназную реакцию, используя в качестве субстрата липофильные вещества, включая большинство лекарственных веществ. Реакция протекает при участии НАДФН и кислорода. [2].

Во второй фазе биотрансформации лекарственные средства или их метаболиты соединяются с одной, растворимой в воде, молекулой (глутатионом, сульфатом, глюкуронидами), как правило, утрачивая биологическую активность. В результате образуются растворимые в воде конъюгаты, элиминирующиеся почками или, если их относительная молекулярная масса превышает 200 кДа, с желчью [2].

Метаболизм лекарственных средств в основном осуществляется цитохромами P450 подсемейств CYP1-3, причем наиболее важными являются ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Информация о путях метаболизма противоэпилептических средств представлена в таблице 1 [3].

Чем больше знаков, тем более значим метаболический путь для ПЭЛС. Чем больше ферментов метаболизируют ПЭЛС, тем меньше вероятность того, что другие препараты повлияют на его метаболизм.

Лекарственное средство	Изофермент системы цитохромов печени						p-глико-протеин
	CYP 1A2	CYP 2D6	CYP 3A3	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 2C9	
Фенитоин				↑↑	+	+	+
Карбамазепин	↑↑↑	↑↑		+++ (↑↑↑)	↑↑↑	↑↑↑	+
Окскарбазепин				↑↑	↓↓		
Топирамат				↑	↓	+	
Вальпроаты	+			(-)↓	↓	↓	
Ламотриджин							+
Леветирацетам							+
Диазепам	+	+		+++	++	+	
Лоразепам		+					
Алпразолам				+++		+	
Клоназепам		+		+++			
Феназепам				++			
Барбитураты	+			↑↑	↑↑↑	+	+

Таблица 1. Пути метаболизма и их влияние на активность противосудорожных лекарственных средств.

Примечание. + – субстрат фермента; ↓ и ↑ – не только субстрат, но и ингибитор / индуктор фермента; * активация препарата под действием фермента; ++ и +++ – могут вызывать конкурентное ингибирование; (-)↓ – не является субстратом, но ингибирует.

Мутации в генах ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, приводят к синтезу ферментов с измененной активностью. В результате скорость метаболизма лекарственных средств повышается или снижается. В зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств среди населения выделяют следующие группы:

- активные метаболизаторы (активность ферментов не изменена – большинство населения);
- «медленные» метаболизаторы, которым следует назначать лекарственные средства в меньшей дозе;
- «сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы, для которых назначаемая доза лекарственного средства должна быть выше среднетерапевтической.

Частота полиморфизма генов ферментов биотрансформации может значительно варьировать в различных этнических группах и популяциях. Все носители медленных аллелей являются группами риска развития нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов. При быстром типе метаболизма желаемый терапевтический эффект не достигается вследствие низкой действующей концентрации лекарственного средства [1].

Для каждого человека характерен свой метаболизм лекарственных средств, как правило, отличающийся от такового других людей. Индивидуальные особенности зависят от генетических факторов, возраста, пола, функциональных возможностей печени, характера питания пациента и сопутствующей фармакотерапии.

Аллельные варианты (полиморфизмы) генов, которые необходимо определять при выборе лекарственного средства и режима его дозирования, а также алгоритмы интерпретации результатов фар-

макогенетического тестирования упоминаются в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств (российских, Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA); в рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций: рекомендации экспертов Европейского научного фонда (ESF), обсужденные и одобренные участниками Европейской Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 г. (опубликовано в марте 2011 г.); рекомендации экспертов Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (опубликовано в марте 2011 г.); рекомендации экспертов Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США, начало публикаций – январь 2011 г.) [4].

На активность изоферментов цитохрома P-450 влияют следующие факторы, определяющие индивидуальный фармакологический ответ [1]:

- генетический полиморфизм;
- сопутствующие заболевания печени, почек, кишечника, сердечно-сосудистой и респираторной систем;
- совместное применение лекарственных средств-ингибиторов / индукторов изоферментов цитохрома P-450;
- характер пищевого рациона (например, некоторые фруктовые соки), компоненты которого могут быть ингибиторами / индукторами изоферментов цитохрома P-450.

В инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств (российских, FDA, EMA), рекомендациях международных и национальных про-

фессиональных научных общественных организаций упоминаются некоторые полиморфизмы цитохромов P450, которые необходимо определять при выборе терапии противоэпилептическими лекарственными средствами. В частности, упоминаются полиморфизмы генов CYP2C19, CYP2C9 и CYP1A2, которые существуют в нескольких аллельных вариантах.

CYP2C9. При наличии медленных аллельных вариантов гена фермента CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3 – встречаются у 6-13% представителей европеоидной расы) рекомендуется применять более низкие дозы фенитоина и топирамата. При гетерозиготном носительстве CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3 поддерживающая доза фенитоина должна составлять 75-200 мг/сут., мониторинг концентрации фенитоина необходимо каждые 7-10 дней. При выявлении генотипа CYP2C9*2/*2 или CYP2C9*2/*3, или CYP2C9*3/*3 поддерживающая доза фенитоина должна составлять 50-150 мг/сут., мониторинг концентрации фенитоина необходимо каждые 7-10 дней.

Частота встречаемости аллельного варианта CYP2C9*2 составляет 8-13% у представителей европеоидной расы, 1-4% у афроамериканцев, этот аллельный вариант не обнаружен у азиатов. Аллель CYP2C9*3 встречается у 6-10% представителей европеоидной расы, 1,7-5% – азиатов, у 0,5-1,5% – афроамериканцев.

Гомозиготность по генотипу CYP2C9*2 или CYP2C9*3 относительно редка (~1-2%) у европейцев и такой генотип не был обнаружен у представителей других популяций. Наоборот, сочетанная гетерозиготность по данным мутантным аллелям встречается чаще – до 19% у европейцев.

CYP2C19. Этот фермент метаболизирует несколько классов лекарственных средств, среди которых ПЭЛС, некоторые антидепрессанты и ингибиторы протонной помпы.

В настоящее время известно более 30 основных полиморфных аллелей гена CYP2C19. Образование фермента с пониженной активностью обуславливается в основном «медленными» аллелями CYP2C19*2 (rs4244285) и CYP2C19*3 (rs4986893). Образование фермента с повышенной активностью обуславливается «быстрым» аллелем CYP2C19*17 (rs12248560).

Частота встречаемости генотипов CYP2C19, соответствующих медленным метаболиторам (носительство аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3) в европейской популяции, составляет 13%.

Медленные метаболиторы, имеющие два модифицированных гена CYP2C19 (CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3), встречаются с частотой 2-5% среди представителей европеоидной расы и афроамериканцев и 13-23% среди азиатов. Аллель CYP2C19*3 в основном встречается среди азиатов.

Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3 ассоциируется с замедлением биотрансформации вальпроата, карбамазепина,

топирамата, фенитоина, окскарбазепина, диазепамы, фенобарбитала, примидона в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций. Наличие быстрого аллельного варианта CYP2C19*17 обуславливает отсутствие противосудорожного действия данных лекарственных средств.

CYP1A2. Цитохром CYP1A2 – фермент семейства цитохромов CYP450, составляет 15% всех цитохромов в человеческой печени и метаболизирует более 20 лекарственных препаратов, в т.ч. многие ПЭЛС.

Оценивая активность данного фермента, следует учитывать, что табакокурение вызывает его индукцию, то есть снижает эффективность антипсихотиков, а кофеин – конкурентное ингибирование, то есть повышает риск побочных эффектов терапии. Активность фермента CYP1A2 более выражена у мужчин, чем у женщин, и, кроме того, она ингибируется оральными контрацептивами. Снижение концентрации субстратов CYP1A2 рекомендуется в случае совместного назначения субстратов с препаратами-ингибиторами фермента, либо в случае генетически обусловленного снижения активности гена или его продукта.

Известно более 30 аллельных вариантов CYP1A2. Нормальную активность фермента кодирует аллель CYP1A2*1A. Аллельный вариант CYP1A2*1C (rs2069514) обуславливает снижение активности фермента, а CYP1A2*1F (rs762551) – обуславливает повышенную индуцибельность фермента.

Наличие быстрого аллельного варианта CYP1A2*1F обуславливает отсутствие противосудорожного действия карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, диазепамы. В связи с этим данные лекарственные средства рекомендуется назначать в дозировках на 30-50% выше регламентируемых инструкций.

MDR1. P-гликопротеин (MDR1) – транспортный белок, основными функциями которого являются препятствие абсорбции ксенобиотиков и лекарственных средств в кишечнике, при их проникновении в организм – предотвращение их проникновения через гисто-гематические барьеры, а также скорейшее выведение печенью в желчь и почками в мочу. Наличие аллеля C полиморфизма C3435T гена MDR1 повышает риск развития фармакорезистентности к противосудорожным лекарственным средствам, антипсихотикам и антидепрессантам. T/T-генотип обуславливает более чем в 2 раза пониженную экспрессию р-гликопротеина и повышение эффективности терапии, в то же время при этом происходит более интенсивное проникновение психотропных средств через гематоэнцефалический барьер и развитие «центральных» нежелательных реакций [1].

Из лекарственных средств, применяемых в эпилептологии, субстратами р-гликопротеина являются карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотридин, леветирацетам.

Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы пациента по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач, клинический фармаколог или медицинский генетик интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору лекарственного средства и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство и персонализировано подойти к выбору лекарственного средства и его режима дозирования, а иногда – определять и тактику ведения пациентов.

Целью работы являлось изучение генетически детерминированной активности наиболее значимых микросомальных цитохромов P450 и гликопротеина-P с последующей интерпретацией данных и коррекцией противоэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией.

Объектом исследования являются пациенты обоего пола с резистентными формами эпилепсии, сопутствующими психическими расстройствами, наличием побочных эффектов на фоне терапии противоэпилептическими лекарственными средствами, находящиеся на стационарном лечении в РНПЦ и получающие терапию лекарственными средствами.

Критерии включения в исследование: возраст 18-60 лет; русские и белорусы по национальности; перспектива стационарного лечения – не менее четырех недель; подписанное «информированное согласие» на участие в проекте.

Противопоказаний для фармакогенетического тестирования нет.

Участие в исследовании добровольное с подписанием «информированного согласия».

После выполнения всех критериев, подписания бумаг производится забор буккального эпителия или слюны для выделения ДНК на базе клинических отделений нашего РНПЦ. Биоматериалы передаются в лабораторию Института Биоорганической химии НАН РБ.

На сегодняшний день в исследование включено 83 пациента с эпилепсией. Группа обследованных пациентов характеризуется высокой тяжестью заболевания, длительным стажем болезни, частыми приступами.

Всем пациентам проводится комплексное обследование, первоначально при включении в исследование, через 1 и 3 мес. после коррекции противоэпилептической терапии по результатам генетического анализа.

Проводится неврологическое, психиатрическое, соматическое обследование. Собраны и проанализированы анамнестические сведения, опыт лечения ПЭЛС. Проводились консультации узких специалистов.

Психологическое обследование было направлено преимущественно на исследование когнитивных функций. В динамике использовались тесты MMSE, «Таблицы Шульте», «Счет по Крепелину», тест запоминания 10 слов, «Шкала реактивной и личностной тревожности».

Инструментальные исследования включают МРТ головного мозга, визуальную и компьютерную ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг.

Проводился мониторинг концентрации ПЭЛС в крови.

Генетические исследования: детекция отдельных SNP; секвенирование целевых участков ДНК; NGS-секвенирование на чипах Illumina. Биохимические исследования: получение индивидуальных рекомбинантных CYP450 и их полиморфных форм; протеомный и метаболомный анализ.

По результатам исследования для каждого пациента сформировано индивидуальное заключение с фактическими рекомендациями по выбору как самих лекарственных средств, так и их дозировок.

Заключение по результатам фармакогенетического тестирования содержит следующие разделы:

- паспортная часть: фамилия, имя, отчество, номер медицинской карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, дата взятия биологического материала;
- определяемые в ходе фармакогенетического тестирования аллельные варианты (полиморфные маркеры), выявленный у пациента генотип;
- клиническая интерпретация (рекомендации по выбору лекарственных средств и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования;
- рекомендации по персонализации применения лекарственных средств: выбор лекарственных средств, выбор режима дозирования, индивидуальные особенности контроля эффективности и безопасности фармакотерапии;
- подпись лица, выполнявшего фармакогенетическое тестирование;
- подпись врача, осуществлявшего интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.

Заполненный и подписанный бланк заключения фармакогенетического тестирования направляется в отделение и подклеивается в медицинскую карту пациента.

На сегодняшний день в исследование включено 83 пациента с эпилепсией. В результате коррекции терапии мы получили удовлетворительный результат в виде ремиссии или снижения частоты приступов более чем на 50% у 79,5% пациентов через 1 мес. (см. табл. 2).

Результаты, полученные через 3 мес., свидетельствуют о том, что эффект от коррекции терапии был долговременным и сохранился у большинства пациентов (см. табл. 3).

Тип приступа	Генерализованные	Парциальные	Смешанные	Итого	
Ремиссия	15 (18,0)	7 (8,4)	7 (8,4)	29 (34,9)	66 (79,5)
Снижение частоты > 50 %	22 (26,5)	5 (6,0)	10 (12,0)	37 (44,6)	
Снижение частоты < 50 %	2 (2,4)	3 (3,6)	2 (2,4)	7 (8,4)	17 (20,5)
Без эффекта	4 (4,8)	4 (4,8)	2 (2,4)	10 (12,0)	

Таблица 2. Изменение частоты в зависимости от типа приступа у пациентов с эпилепсией через 1 месяц после коррекции лечения, n=83, абс. (%).

Тип приступа	Генерализованные	Парциальные	Смешанные	Итого	
Ремиссия	12 (14,5)	6 (7,2)	7 (8,4)	25 (30,1)	63 (75,9)
Снижение частоты > 50 %	22 (26,5)	8 (9,6)	8 (9,6)	38 (45,8)	
Снижение частоты < 50 %	5 (6,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	7 (8,4)	20 (24,1)
Без эффекта	4 (4,8)	5 (6,0)	4 (4,8)	13 (15,7)	

Таблица 3. Изменение частоты в зависимости от типа приступа у пациентов с эпилепсией через 3 месяца после коррекции лечения, n=83, абс. (%).

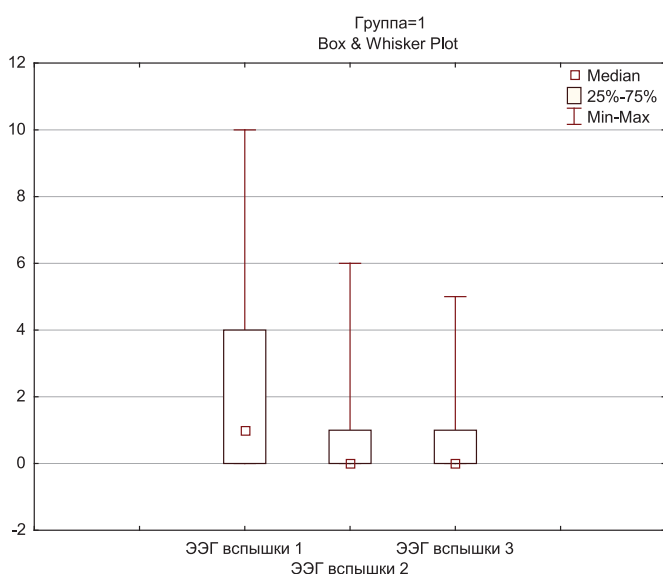


Рисунок 1. Динамика индекса пароксизмальности, по данным ЭЭГ, у пациентов с эпилепсией через 1 и 3 месяца после коррекции терапии.

Полученные данные коррелируют с нейрофизиологическими показателями. Так, индекс пароксизмальности, по данным ЭЭГ, у обследованных пациентов через 1 мес. и 3 мес. после коррекции терапии был значимо ниже исходного (см. рис. 1).

Полученные данные дополняются тем, что персонализированная коррекция терапии у пациентов с эпилепсией оказалась эффективной в отношении восстановления когнитивных функций по сравнению с исходным исследованием (см. рис. 2).

Таким образом, у 79% пациентов в результате коррекции терапии через 1 мес. отмечался значительный клинический эффект; у 26 из 35 пациентов с на-

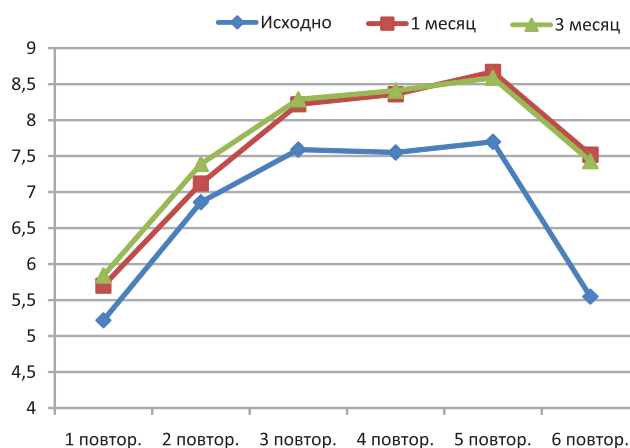


Рисунок 2. Кривая запоминания у пациентов с эпилепсией через 1 и 3 месяца после коррекции терапии, методика запоминания 10 слов А.Р. Лурия.

личием выраженных побочных эффектов они исчезли или значительно уменьшились.

Изучение генетически детерминированного метаболизма лекарственного средства позволяет персонализировать терапию, избегать неблагоприятных побочных эффектов, значительно уменьшить время достижения клинического эффекта от лечения.

Разработан фармакогенетический тест, а также способ интерпретации персональных генетических данных в контексте психофармакологической терапии. Данный фармакогенетический тест позволяет предсказать скорость и особенности метаболизма ПЭЛС в зависимости от активности вовлекаемых в его метаболизм ферментных систем и транспортеров, индивидуализировать медикаментозную терапию в эпилептологической практике.

Литература:

1. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. Биомедицина. 2007; 6: 29-47.
2. Михеева О.М. Печень и лекарственный метаболизм. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 1: 121-124.
3. Сюняков Т.С. Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства. Обзор материалов 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии, Барселона,

5-9 октября 2013 г. Психиатрия и психо-фармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014; 3: 25-35.

4. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology). Humana Press. 2005; 224 p.

References:

1. Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V. *Biomeditsina*. 2007; 6: 29-47.
2. Mikheeva O.M. *Eksperimental'naya i*

klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 1: 121-124.

3. Syunyakov T.S. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014; 3: 25-35.

4. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology). *Humana Press*. 2005; 224 p.

Сведения об авторах

Докукина Татьяна Васильевна – д.м.н., заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: Долгиновский тракт, 152, г. Минск, Республика Беларусь, 220053. Тел.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Махров Михаил Валерьевич – научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: michele2001@mail.ru.

Гайдукевич Ирина Витальевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и биотехнологий, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Адрес: 220141, Беларусь, Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2. Тел.: +375(17)2637274. E-mail: ribano4ka@gmail.com.

Гилеп Андрей Александрович – к.х.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и биотехнологий, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Адрес: 220141, Беларусь, Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2. Тел.: +375(17)2637274. E-mail: agilep@yahoo.com.

Голубева Татьяна Сергеевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898160. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Хлебоказов Федор Петрович – к.м.н., заведующий отделением по лечению психических расстройств вследствие эпилепсии, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Мисюк Николай Николаевич – к.м.н., врач функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Телефон: 8(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Королевич Павел Павлович – научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: p.korolevich@gmail.com.

About the authors

Dokukina Tat'yana Vasil'evna – MD, deputy director for scientific work, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Makhrov Mikhail Valer'evich – Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: michele2001@mail.ru.

Gaidukevich Irina Vital'evna – Researcher at the Laboratory of Molecular Diagnostics and Biotechnology, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Address: V.F.Kuprevicha str., 5/2, Minsk, Belarus, 220141. Tel.: +375(17)2637274. E-mail: ribano4ka@gmail.com.

Gilep Andrey Alexandrovich – PhD, Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics and Biotechnology, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Address: V.F.Kuprevicha str., 5/2, Minsk, Belarus, 220141. Tel.: +375(17)2637274. E-mail: agilep@yahoo.com.

Golubeva Tat'yana Sergeevna – PhD, Leading Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Khlebokazov Fedor Petrovich – PhD, Head of the Department for the treatment of psychiatric disorders due to epilepsy, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Misyuk Nikolai Nikolaevich – PhD, Doctor of functional diagnostics, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Korolevich Pavel Pavlovich – Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: p.korolevich@gmail.com.