

УДК: 618.177:616-002.5-085

DOI: 10.14427/jipai.2015.1.52

Проблема фармакологической непереносимости противотуберкулезной терапии

Я.В. Гурова, А.В. Мордык, Л.В. Пузырева

Омская государственная медицинская академия, Омск

Gene problem of intolerance of antitubercular therapy

Ya.V. Gurova, A.V. Mordyk, L.V. Puzyreva

Omsk State Medical Academy, Omsk

Аннотация

Целью обзора является рассмотрение проблемы низкой эффективности лечения туберкулеза, связанной со многими факторами, одним из которых является непереносимость противотуберкулезных препаратов. Представлены данные об индивидуальных особенностях генов, определяющих метаболизм ксенобиотиков, выделены генетические факторы, связанные с особенностями их фармакодинамики. Показан приоритет изучения роли ферментативной системы метаболизма в биотрансформации лекарственных препаратов. Изучение полиморфизма генов этой системы в различных популяциях, проявляющихся различиями в эффективности медикаментозной терапии, является перспективными в практическом применении.

Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств для лечения туберкулеза, существующий сегодня, фтизиатр часто стоит перед проблемой разработки оптимальной схемы лечения конкретного пациента. Изучение генотипа пациентов позволит разработать фенотипический подход в лечении таких больных. В обзоре показана роль генетических маркеров предрасположенности к туберкулезу. Представлена роль полиморфизма генов детоксикации как предикторов ответа на лекарственную терапию.

Представляет научный и практический интерес продолжение изучения генов, принимающих участие в детоксикации противотуберкулезных препаратов. Полученные данные позволят заложить персонализированные подходы к проведению химиотерапии у больных туберкулезом и повышению ее эффективности.

Ключевые слова

Полиморфизм генов, геном, CYP, P450, туберкулез, противотуберкулезные препараты.

Summary

The purpose of the review is consideration of a problem of the low efficiency of treatment of tuberculosis connected with many factors one of which is the intolerance of antitubercular preparations. Data on specific features of the genes defining a metabolism of xenobiotics are submitted, the genetic factors connected with features of their farmakodinamika are allocated. The priority of studying of a role of fermentativny system of a metabolism in biotransformation of medicines is shown. Studying of polymorphism of genes of this system in various populations which are shown distinctions in efficiency of medicamentous therapy is perspective in practical application.

Despite the wide arsenal of chemotherapeutic means for treatment of tuberculosis existing today the phthisiatrician often faces a problem of development of the optimum scheme of treatment of the specific patient. Studying of a genotype of patients will allow to develop fenotipichesky approach in treatment of such patients. The role of genetic markers of predisposition to tuberculosis is shown in the review. The role of polymorphism of genes of a detoxication as predictors of the response to medicinal therapy is presented.

Continuation of studying of the genes which are taking part in a detoxication of antitubercular preparations represents scientific and practical interest. The obtained data will allow to put the personified approaches to carrying out chemotherapy at patients with tuberculosis and to increase of its efficiency.

Key words

Polymorphism of genes, genome, CYP, R450, tuberculosis, antitubercular preparations.

Согласно современным представлениям молекулярной генетики, индивидуальные различия в степени развития тех или иных физических и психических качеств человека во многом обусловлены ДНК-полиморфизмами, которых насчитывается не менее 12 миллионов.

ДНК-полиморфизмы

ДНК-полиморфизмы – это переменные участки в последовательности ДНК, которые встречаются в популяции с частотой не менее 1%, и в подавляющем большинстве случаев обладают нейтральным эффектом. Существуют также полиморфизмы, способные повлиять на степень экспрессии генов, активность функциональных продуктов (белков, РНК) и структуру белков. Обычно, причиной различий (полиморфизма) генов являются изменения отдельных нуклеотидов в молекуле ДНК, что приводит к изменению свойств гена (иногда в лучшую, а чаще, в худшую сторону). При определенных условиях (требуется достаточно длительный отрезок времени – сотни или тысячи лет) мутантные гены могут распространяться в популяциях и становиться достаточно обычными аллельными вариантами, обеспечивая основу генного полиморфизма [1, 2].

Функциональная значимость полиморфизмов связана с тем, что они расположены в кодирующих (экзоны, гены микроРНК и некоторые интроны, содержащие в себе гены микроРНК) и регуляторных (промоторы, энхансеры, инсуляторы) регионах ДНК. Однонуклеотидные полиморфизмы – наиболее частая причина существования нескольких вариантов одного гена (аллелей), на их долю приходится подавляющее большинство вариаций в геноме человека. К полиморфизмам также относятся инсерции / делеции (вставки/выпадения) нескольких пар нуклеотидов, сегментальные дубликации и повторы [2, 3].

Проблемы непереносимости противотуберкулезной терапии

Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств (ХТС) для лечения туберкулеза, существующий в настоящее время, довольно часто фтизиатр стоит перед проблемой разработки оптимальной схемы лечения туберкулеза разной локализации [4, 5]. Оценки возрастных, социальных, эмоциональных особенностей пациента зачастую бывает недостаточно, вот почему изучение однонуклеотидных полиморфизмов и их влияния на метаболизм ХТС, возможно, со временем позволит оптимизировать концепцию «индивидуального подхода» во фтизиатрии. Из-

вестно, что пациенты по-разному реагируют на введение одного и того же лекарственного вещества. Эффективность действия лекарственных веществ зависит от многих изменяющихся параметров, таких как возраст, пол, функциональное состояние органов и систем, сопутствующей патологии, социальной принадлежности, уровня личностной и ситуационной приверженности пациентов к лечению [6].

Основной компонент лечения туберкулеза – длительная и непрерывная этиотропная терапия. Распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), которая имеет тенденцию к росту [7], плохая переносимость химиопрепаратов – это основы неэффективности противотуберкулезной терапии. Токсико-аллергические реакции с кожными проявлениями (сыпь, зуд, отек), синдром Лайела, геморрагический васкулит; симптомокомплекс «плохой переносимости» химиотерапии: тошнота, появляющаяся после приема противотуберкулезных препаратов, рвота, «неустойчивый» стул или диарея, плохой аппетит и сон, эмоциональная неуравновешенность, часто являются причиной отмены этиотропной терапии. И основная задача фтизиатра на современном этапе – ликвидировать нежелательные побочные реакции по возможности не отменяя химиопрепаратов или восстановить химиотерапию в максимально короткие сроки [4, 5, 8].

Индивидуальные особенности генов при взаимодействии с ксенобиотиками

Изучение фармакогенетических особенностей индивидуума позволяет не только выявлять предрасположенность к различным заболеваниям, но и разрабатывать индивидуальный подход в лечении конкретного пациента [6]. Данный подход получил название концепции «персонализированной медицины». Данная концепция позволяет формировать новые экономически обоснованные диагностические и терапевтические модели на основе генетических маркеров и созданию новых поколений диагностических тестов и лекарственных средств [9].

Белки, нуклеиновые кислоты по-разному взаимодействуют с ксенобиотиками. Поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам и лекарственным препаратам [8].

Исследования межиндивидуальных особенностей аллельных вариантов генов «внешней

среды», продукты которых ответственны за биотрансформацию и детоксикацию ксенобиотиков, биомеханизмов адаптации организмов к факторам внешней среды, а также изучение метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от функционального состояния индивидуальных генов или целого генома создают предпосылки для развития предиктивной медицины [6, 10].

На сегодняшний день установлено, что вклад генетических факторов в варибельность реакций на введение различных фармакологических препаратов составляет от 20 до 95% [11, 12]. Около 90% генетических вариаций возможно в результате появления так называемых однонуклеотидных полиморфизмов. Однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single nucleotide polymorphism — SNP) — это разница в последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида. Частота встречаемости SNP составляет 1 на 100-300 базовых пар генома человека [1, 13].

Большинство ксенобиотиков не оказывают прямого биологического эффекта. Поступая в организм, они подвергаются различным превращениям (биотрансформации), после чего выводятся из организма [2, 6, 9, 14]. Реакции биотрансформации контролируются специальными ферментами системы детоксикации. Наследственные изменения активности этих ферментов и несбалансированность в их работе, обусловленные генетическим полиморфизмом, приводят к неадекватной реакции организма на различные ксенобиотики. Множественный аллелизм или повышенная экспрессия генов могут приводить к повышению скорости элиминации лекарственных средств, что является причиной снижения их эффективности и приводит к необходимости повышения дозы для достижения первоначального эффекта [15]. С другой стороны, наличие дефектных аллелей может приводить к замедлению метаболизма, в результате чего повышается вероятность развития побочных реакций и изменения межлекарственных взаимодействий [16, 17, 18].

Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных препаратов

Каждый изофермент цитохрома Р-450 кодируется своими генами, которые локализуются на разных хромосомах. Вследствие полиморфизма генов метаболизма активность соответствующих ферментов у разных лиц может существенно

варьировать. В зависимости от активности ферментов, выделяют несколько групп пациентов, экстенсивных, медленных и быстрых метаболизаторов [19,20].

Экстенсивные метаболизаторы – это пациенты, у которых клиренс лекарственного средства соответствует среднестатистическим значениям. К ним относятся гомозиготные носители «дикого» аллеля гена соответствующего фермента. Большинство членов популяции относятся к этой группе [21,22].

К медленным метаболизаторам относятся пациенты с низким клиренсом определенных лекарственных средств. Эти пациенты являются гомозиготными (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготными (при аутосомно-доминантном типе наследования) носителями «медленного» аллеля гена соответствующего фермента. У пациентов с подобными генетическими дефектами либо вовсе отсутствует синтез фермента метаболизма, либо синтезируется дефектный фермент, в результате чего снижается или полностью исчезает ферментативная активность. У данной категории лиц лекарственный препарат значительно быстрее кумулируется, в связи с чем пациентам данной группы требуются меньшие дозы для достижения необходимого эффекта [22].

Быстрые метаболизаторы - пациенты, у которых клиренс лекарственного вещества выше по сравнению с экстенсивными метаболизаторами. Они, как правило, гомозиготные (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготные (при аутосомно-доминантном типе наследования) носители «быстрого» аллеля гена соответствующего фермента. У данной категории пациентов отмечают невысокие или сниженные показатели отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита. Из всего вышесказанного следует вывод о том, что пациенты данной группы требуют назначения более высоких доз для достижения необходимого терапевтического эффекта [8, 20, 22, 23].

Варианты форм цитохрома Р-450 и их генетические полиморфизмы

Система цитохрома Р-450, называемая также микросомальной системой метаболизма, локализована в основном в мембранах эндоплазматического ретикула. Данный класс ферментов в организме выполняет две важнейшие функции. Во-первых, они играют важную роль в эндогенном метаболизме; во-вторых, участвуют в первой фазе биотрансформации поступающих из вне

химических соединений (ксенобиотиков) путем образования в молекуле гидрофильных функциональных групп [24, 25, 26].

Как известно, метаболизм большинства лекарственных средств, в том числе используемых при лечении туберкулеза, происходит в печени с участием микросомальных ферментных систем, главной из которых является система цитохромов P-450. В настоящее время у человека идентифицировано 58 форм цитохрома P-450. Изоферменты цитохрома P-450 по близости аминокислотной последовательности подразделяют на семейства, а последние - на подсемейства. В метаболизме лекарств основную роль играют цитохромы первых трех семейств [27]. Важной особенностью является высокая стереоселективность цитохрома (CYP) по отношению к субстратам. При этом установлено, что в метаболизме лекарственных препаратов может принимать участие как один, так и несколько цитохромов [3, 28].

«Система цитохрома P-450 чем-то похожа на иммунную систему. Она такая же насыщенная и всесторонняя. Каждый субстрат может метаболизироваться многими ферментами и каждый фермент может метаболизировать многие субстраты» [29, 30]. ХТС средства, применяемые для лечения туберкулеза, не являются исключением.

На протяжении дыхательного тракта экспрессируются как цитохромы P450, так и ферменты второй фазы биотрансформации. Так в различных сегментах легких обнаружены ферменты семейств CYP 1, 2, 3 и 4 [31,32]. Из ферментов второй фазы наиболее представлены по всей протяженности респираторного тракта NAT1, NAT2, а также GSTm1, GSTm3 и GSTp1. Необходимо отметить, что глутатионовые S-трансферазы класса составляют более чем 90% от общей GST-активности в эпителиальных клетках легких человека [19].

Как известно, в схемы лечения большинства впервые выявленных больных туберкулезом легких входят изониазид. CYP2E1 окисляет примерно 60-70% изониазида (в течение реакции первой фазы). В результате реакции окисления образуется нетоксичный и неактивный метаболит - изоникотиновая кислота (легко выводится почками). Остальная часть поступившего в организм изониазида (30-40%) вступает в реакцию ацетилирования (реакция второй фазы). Продукт реакции - ацетилизониазид, который частично экскретируется почками. Небольшое количество ацетилизониазида вследствие амидного гидролиза (реакция I фазы) преобразуется

в ацетилгидразин. Ацетилгидразин - токсичное соединение, приводящее к формированию тяжёлых нарушений печени (оказывает гепатотоксическое действие) [8,33]. Цитохром CYP2E1 относится к этанолиндукцибельным ферментам. Его субстратами являются карбонтетрахлорид, диметилнитрозамин. Есть данные о том, что CYP2E1 наряду с CYP1A2 участвует в превращении парацетамола в N-ацетилбензохинонимин, обладающий мощным гепатотоксическим действием [2,34]. Ген CYP2E1 локализован в локусе 10q24.3-qter, экспрессируется в печени взрослых людей. Taq1-полиморфизм в гене CYP2E1 приводит к снижению активности данного фермента. Гомозиготы M/M по ослабленному аллелю гена CYP2E1 обнаруживают повышенную чувствительность к вышеуказанным препаратам вследствие их замедленной детоксикации [35,36].

К настоящему моменту описаны девять аллелей гена CYP2C19, два активных аллеля CYP2C19*1A (wt1) и CYP2C19*1B (wt2) и семь дефектных аллелей CYP2C19*2A (m1A), 2C19*2B (m1B), 2C19*3 (m2), 2C19*4 (m3), 2C19*5A (m4 или TRP433), 2C19*5B, и 2C19*6 (m5) [20, 37]. Основным генетическим дефектом, найденным у «медленных» метаболизаторов (S)-мефенитоина - точечная замена G на A в пятом экзоне в положении 681 гена CYP2C19 (CYP2C19*2), приводящая к абберрантному сайту сплайсинга. Образующаяся мРНК не содержит первые 40 оснований пятого экзона, что нарушает рамку считывания, и приводит к образованию стоп-кодона. В печени индивидуумов, гомозиготных по этому дефекту, обнаруживается лишь абберрантно сплайсированная РНК. Таким образом, сплайсинг проходит исключительно с использованием сайта, возникшего в результате мутации [38,39]. Кроме того показана еще одна точечная замена G>A в положении 636 в четвертом экзоне гена CYP2C19 (CYP2C19*3), приводящая к продукции укороченного белка [6,20].

CYP2C19- изоэнзим, обеспечивающий метаболизм ряда лекарственных средств, таких как ингибиторы протонного насоса (омепразол, лансопразол, пантопразол), антидепрессантов (имипрамин), бензодиазепинов (диазепам, флунирозепама), пропранолола, прогестина, изониазида и рифампицина. Генетический полиморфизм CYP2C19 в популяции подразделяется на три группы: экстенсивные, промежуточные и медленные метаболизаторы [40]. Полиморфный аллель наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота генотипов по CYP2C19, соответствующих медленным метаболизаторам

(генотипы CYP2C19*1/*2 и CYP2C19*2/*2), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [17]. Однако у российских пациентов генотипы CYP2C19 (гетерозиготы - пациенты с генотипом CYP2C19*1/*2 и гомозиготы - пациенты с генотипом CYP2C19*2/*2), связанные с медленным метаболизмом, могут встречаться с частотой до 27,3% [28,41,42].

Изофермент CYP2C9 представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 55 кДальтон. Ген данного фермента находится в 10-й хромосоме, локусе 10q24.1.24.3. Цитохром CYP2C9 синтезируется в клетках печени. Этот фермент участвует в биотрансформации многих селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ингибиторов рецепторов ангиотензина, пероральных сахароснижающих средств, изониазида, рифампицина, ПАСК и многих других. Клиническое значение имеют такие аллельные варианты данного изофермента как CYP 2C9*2, CYP 2C9*3. Установлено, что у носителей данных аллельных вариантов замедлена скорость метаболизма лекарственных веществ, который происходит при участии CYP2C9 [1,10,43]. Однако убедительных данных об изменении фармакодинамики данных средств, в зависимости от аллельных вариантов CYP2C9, не выявлено.

Ещё одним представителем семейства CYP1 является ген CYP1A2. Субстратами для CYP1A2 являются гетероциклические амины, ариламины и нитрозоамины. В последнее время появились доказательства участия этого фермента в метаболизме эндогенных соединений, в том числе стероидов. Цитохром р-450 1A2 играет основополагающую роль в метаболизме многих лекарственных препаратов (клозапин, кофеин, парацетамол, фенацетин, теофиллин, изониазид и т.д.) и нейротоксинов [2,44]. Метаболитическая активация ариламинов осуществляется в два этапа. На первом происходит N-гидроксилирование CYP1A2, за тем следует O-этерификация, катализируемая N-ацетилтрансферазой [9]. Ген CYP1A2 включает 7 экзонов в локусе 15q22 и имеет более 40 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPS). [6, 9].

Индивидуальные различия в уровне CYP1A2 опосредуются также наличием генетического полиморфизма гена CYP1A2. Первоначально описывалось 4 полиморфизма гена CYP1A2: А (G-3860A), В (T-2467delT), С (T-739G) и D (A-163C), которые впоследствии получили наименование CYP1A2*1B, 1D, 1E и 1F, соответ-

ственно. В последующих работах были выявлены и другие SNPS и высказано предположение, что наиболее функционально значимыми являются только CYP1A2*1D и CYP1A2*1F [10]. Установлено, что полиморфизм 1 интрона гена CYP1A2 (-163A/C CYP1A2*1F) приводит к изменению каталитической активности фермента и увеличению его индуцибельности [1,20]. Что же касается других вариантов этого гена, в частности CYP1A2*1D, то их функциональная значимость не достаточно ясна. Чаше встречаются среди европейцев и находятся в сцеплении два полиморфизма: -164A/C (аллель CYP1A2*1F) и -2464T/delT (CYP1A2*1D), что позволяет проводить рутинное генотипирование данного гена по этим вариантам [9,12].

Семейство CYP3A у человека играет ведущую роль в метаболизме лекарственных средств, при этом наибольшая доля данного семейства представлена CYP3A4 и CYP3A5. Данные ферменты располагаются в печени и тонком кишечнике и участвуют как в системном метаболизме препаратов, так и при первичном прохождении препарата через печень при пероральном применении. CYP3A4 метаболизирует около 60% всех известных лекарственных средств, в том числе циклосерин, пиразинамид и др. CYP3A4 представляет собой белок, состоящий из 502 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 57 кДа. Ген CYP3A4 находится в 7-й хромосоме, локусе 7q22.1. [30]. Активность данных ферментов зависит от целого ряда факторов, таких как состояние гомеостаза, заболевания печени, курение, прием лекарства, диета, генетические мутации. Большой интерес представляет замена аланина на фенилаланин в 305-ом локусе, приводящая к изменению каталитического центра, что, в свою очередь, приводило к снижению скорости окисления лекарств [17]. Однако, как правило, эти мутации являются гетерозиготами с дикой аллелью, в результате чего фармакодинамика лекарственных средств, метаболизируемых при участии данных ферментов, практически не изменяется в отсутствии индукторов или ингибиторов. Индукторами CYP3A4 являются глюкокортикоиды, барбитураты, рифампицин и многие другие лекарственные вещества. К ингибиторам относятся макролидные антибиотики, а также грейпфрутовый и томатный соки [9, 20].

Основные ферменты второй фазы биотрансформации ПТП

Ко второй фазе метаболизма принадлежат ферменты конъюгации - глутатион

S-трансферазы (GST), конъюгирующие главным образом электрофильные соединения с глутатионом, УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UDPGT), катализирующие реакции конъюгации молекул ксенобиотика или его метаболита с глюкуроновой кислотой, N-ацетил- (NAT), сульфотрансферазы (ST), эпоксидгидролазы (EH), гидролизующие эпоксиды и др. [6]. В реакции II фазы метаболизма ксенобиотика могут вступать не только после метаболизма в реакциях I фазы, но и напрямую, а впоследствии подвергаться или не подвергаться окислению ферментами цитохрома P450 [19], а результатом метаболизма может быть как уменьшение, так и усиление токсичных свойств субстрата.

N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) играет важную роль в метаболизме изониазида, ген NAT2 является высокополиморфным. Генотипам NAT2*4/NAT2*4, NAT2*4/NAT2*7 в 100 % соответствует фенотип быстрого ацетилирования, а генотипам NAT2*5/NAT2*5, NAT2*5/NAT2*7 и NAT2*6/NAT2*6 — фенотип медленного ацетилирования. Более чувствительными к токсическому воздействию комплекса противотуберкулезных препаратов являются медленные ацетиляторы изониазида — носители аллелей NAT2*5 и NAT2*6. Повышенная чувствительность медлен-

ных ацетиляторов выявляется как посредством оценки генетического полиморфизма NAT2, так и фармакокинетических оценок элиминации изониазида [2,20].

Определение генетических полиморфизмов осуществляется путем проведения аллель-специфичной ПЦР (анализу подвергается геномная ДНК человека; с образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации с аллель-специфичными праймерами); анализа и интерпретации результатов [2].

Таким образом, гены, участвующие в детоксикации противотуберкулезных препаратов, и их полиморфизмы недостаточно изучены. Представляет несомненный научный и практический интерес изучение генов, принимающих участие в детоксикации как основных, так и резервных противотуберкулезных препаратов, а именно изониазида, рифампицина, этамбутола, пиразинамида, ПАСК, протионамида, цикloserина, фторхинолонов. На основании подобных исследований будут заложены персонализированные подходы к проведению химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом, как наиболее приоритетной категории пациентов, что, несомненно, приведет к повышению эффективности лечения туберкулеза в целом.

Литература

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукуес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 248 с.
2. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Гасанов Н.А., Кукуес В.Г. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление. Тихоокеанский медицинский журнал. 2006; (4): 21-26.
3. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004: 303 с.
4. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3(1): 16-21.
5. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитии. Туберкулез и болезни легких. 2010; 87 (2): 44-48.
6. Баранов В.С. Генная терапия: мечты, разочарования, перспективы. Мед. акад. журнал. 2006; 6 (1): 32-38.
7. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Подкопаева Т.Г. Социальный статус пациентов противотуберкулезного диспансера и его влияние на отношение к лечению. Социология медицины. 2011; (2): 44-47.
8. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: уч.- мет. пособие. М.: Инст. усовершенств. врачей ФГУ «НМИЦ им. Н.И. Пирогова», 2010: 64 с.
9. Кукуес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. Метаболизм лекарственных средств, научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 234 с.
10. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л., 2009: 528 с.
11. Inomata S., Nagashima A., Nishimura M. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 78(6): 647-655.
12. Chorley B.N., Wang X., Campbell M.R., Pittman G.S., Noureddine M.A., Bell D.A. Discovery and verification of functional single nucleotide polymorphisms in regulatory genomic regions: current developing technologies. Mutat. Res. 2008;(659): 147-157.
13. Osaka Y., Inomata S., Tanaka E. et al. Effect of propofol on ropivacaine metabolism in human liver microsomes. Anesth. 2006; 20(1): 60-63.
14. Khokhar J.Y., Tyndale R.F. Drug metabolism within the brain changes drug response: selective manipulation of brain CYP2B alters propofol effects. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(3): 692-700.
15. Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes. Arch Biochem. Biophys. 1958; (75): 376-386.
16. Abbott A. With your genes? Take one of these, three times a day. Nature. 2003; (425): 760-762.
17. Restrepo J. G., Martínez C., García-Agúndez G., et al. Cytochrome P450 CYP2B6 genotypes and haplotypes in a

Colombian population: identification of novel variant CYP2B6 alleles. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011; (21): 773-778.

18. Ogawa, R., Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49(8): 509-533.

19. Omura T., Sato R., Cooper D.Y. et al. Function of cytochrome P450 microsomes. *Fed. Proc.* 1965; (24): 1181-1189.

20. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J.K., Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *J.A.M.A.* 2001; (286): 2270-2279.

21. Lee S.J., Goldstein J.A. Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their relationship with genotyping tests. *Pharmacogenomics*. 2005; 6(4): 357-371.

22. Nebert D.W. Drug-metabolizing enzymes, polymorphisms and interindividual response to environmental toxicants. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38(9): 857-861.

23. Ingelman-Sundberg M., Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. *Phil Trans R Soc. B.* 2005; (360): 1563-1570.

24. Becquemont L. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription. *ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2010; 12(1): 113-124.

25. Noppers I., Olofson E., Niesters M., et al. Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology*. 2011; 114(6): 1435-1445.

26. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; (37): 365-373.

27. Crettol S., Murray M. Pharmacogenetics of phase 1 and phase 2 drug metabolism. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(2): 204-216.

28. Daly A.K. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clin. Pharmacokinet.* 2006; 45(1): 3-13.

29. Махарин О.А., Макляков Ю.С. Женило В.М. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков и его роль в биотрансформации внутривенных анестетиков. *Биомедицина*. 2012; 1(1): 98-107.

30. Cheng J.T., Chen R.M. Mechanisms of ketamine-involved regulation of cytochrome P450 gene expression. *Expert Opin Drug Metab. Toxicol.* 2010; 6(3): 273-281.

31. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *New Engl. J Med.* 2003; (367): 348-358.

32. Mossner L.D., Schmitz A., Theurillat R., Thormann W., Mevissen M. Inhibition of cytochrome P450 enzymes involved in ketamine metabolism by use of liver microsomes and specific cytochrome P450 enzymes from horses, dogs and humans. *Am J. Vet Res.* 2011; 72(11): 1505-1513.

33. Ingelman-Sundberg M. The human genome project and novel aspects of cytochrome P450 research. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; (207): 52-56.

34. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi T. Hypothesis: comparisons of inter- and intraindividual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*. 1998; (8): 283-289.

35. Fowler S.M., Riley R.J., Pritchard M.P., Sutcliffe M.J., Friedberg T., Wolf C.R. Amino acid 305 determines catalytic center accessibility in CYP3A4. *Biochemistry*. 2000; 39(15): 4406-4414.

36. Weinshilboum R. Inheritance and Drug Response. *New Engl. J Med.* 2003; (348): 529-537.

37. Larnba J.K., Lin Y.S., Schuetz E.G., Thummel K.M. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54(10): 1271-1294.

38. Desta, Z., Xu C., Oqburn E.T. Effects of the CYP2B6*6 allele on catalytic properties and inhibition of CYP2B6 in vitro: implication for the mechanism of reduced efavirenz metabolism and other CYP2B6 substrates in vivo. *Drug Metab. Dispos.* 2012; (9): 34-42.

39. Restrepo J.G., Garcia-Martin E., Martinez C., Aquidez J.A. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr. Drug Metab.* 2009; 10(3): 236-246.

40. Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатьев И.В., Кукес В.Г., Каркищенко В.Н. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у каракаевцев и черкесов. *Биомедицина*. 2010; 1(2): 33-37.

41. Peltoniemi M.A., Saari T.J., Hagelberg N.M. et al. Exposure to oral S-ketamine is unaffected by itraconazole but greatly increased by ticlopidine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; (19): 465-472.

42. Okkola K.T., Ahonen S. Midazolam and other benzodiazepines. *Exp. Pharmacol.* 2008; (182): 335-360.

43. Gaikovitch E.A. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur. J Clin. Pharmacol.* 2003; 59(4): 303-312.

44. Mo S.L., Liu Y.H., Duan W., Wei M.Q., Kanwar J.R., Zhou S.F. Substrate specificity, regulation, and polymorphism of human cytochrome P450 2B6. *Drug Metab.* 2009; 10(7): 730-753.

Сведения об авторах:

Гурова Яна Валериевна - кандидат медицинский наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ. Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, E-mail: YANA.GUROVA@mail.ru

Мордык Анна Владимировна - доктор медицинский наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ. Адрес: 644050 Омск, ул. Химиков 8А, факс: (3812) 40-45-20, тел. (3812) 40-45-20. E-mail: amordik@mail.ru

Пузырева Л.В. - кандидат медицинский наук, ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ. Адрес: 644050 Омск, ул. Химиков 8А, факс: (3812) 40-45-20, тел. (3812) 40-45-20. E-mail: puzirevalv@mail.ru

Поступила 6.02.2015 г.