

O'ZBEKISTON

tibbiyot

JURNALI



Медицинский
ЖУРНАЛ
УЗБЕКИСТАНА

№1
2017

А.Д. Фаязов, У.Р. Камбаров, Д.Б. Туляганов, В.У. Убайдуллаева ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОТЕРМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ	58
С.Я. Абдуллаева, А.Г. Никишин, М.М. Пирназаров, Н.Т. Якуббеков, М.С. Хасанов, И.П. Юлдашев, А.А. Ганиев, И.Ж. Бобожонова ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ СО СТЕВЛОВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА	64
У.Б. Захидов, А.М. Набиев КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЮВЕНИЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ НА ФОНЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ И ИХ КОРРЕЛЯТИВНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ	68
Р.Н. Акалаев, А.А. Стопницкий, Н.А. Ишбаев, Х.Ш. Хожиев, С.Э. Хайдарова, Н.М. Ташипулатова, Ю.П. Федупова ИС ГАЗИДАН ЎТКИР ЗАХАРЛАНИШДА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ	71
К.Р. Тухтаев, Г.Б. Шадиев, Н.А. Болтаев ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИНДРОМЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ И ИХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	74
Э.И. Музабаев, Г.З. Усманова ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ	77
JAMIYAT SALOMATLIGI VA SOG'LIQNI SAQLASH □	
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	
Д.А. Асадов, Ж.Т. Гидоев, Н.Н. Партиева ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СЛУЧАИ ПРЕРЫВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА	81
Ж.А. Ризаев, Г.А. Гифуров, Э.А. Ризаев ПРИНЦИПЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКИ	86
Х.П. Камбаров, Ш.А. Зокирхонова СИСТЕМНАЯ ФТОРПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПОСЕЩАЮЩИХ ДОШКОЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ	90
Т.И. Искандаров, Н.В. Славинская ФИЗИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА МЕХАНИКОВ-ВОДИТЕЛЕЙ ПРИ ДЕФОЛИАЦИИ ХЛОПЧАТНИКА НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ИМПОРТ ЗАМЕНЯЮЩИМ ДЕФОЛИАНТОМ «ХКМД»	93
Р.Р. Рахимов, Р.А. Рахимов, Н.С. Ибадуллаева, Б.А. Плешков КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ	97
Д.Ж. Анисъёв Социальные факторы, влияющие на качество жизни пожилых людей	101
SHARHLAR □	
ОБЗОРЫ	
Б.А. Аляви, Ш.К. Муминов КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ: НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ	104
Ж.А. Ризаев, А.Г. Гадаев, Д.Ш. Абдуллаев ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	108
М.Ю. Каримов, Ё.Б. Гулямов, Ш.В. Лицуров, А.О. Химматкулов, Б.Б. Ниязов СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ПРИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА	111
А.А. Абдувалиев, З.З. Хакимов, А.Х. Рахманов РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ЦИТОХРОМА P450 (CYP) В РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ	115

А.А.Абдувалнев, З.З.Хакимов, А.Х.Рахманов

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ЦИТОХРОМА P450 (CYP) В РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ташкентская медицинская академия

Цитохромы P450 (CYP) составляют суперсемейство ферментов (гемопротеинов), которые катализируют широкий спектр реакций, включая гидроксилирование, эпоксилирование, окислительное деалкилирование и др. [22]. В организме человека ферменты этого семейства выполняют разнообразные функции от биосинтеза стероидных гормонов, обмена жирных кислот до биотрансформации различных ксенобиотиков, в том числе и лекарств. Поскольку CYP участвуют в различных биологических процессах (формирование и развитие органов, скелета и т. д.), неправильная или несбалансированная работа этих ферментов, например, в результате мутации в их белковой структуре, может привести к различным болезням, а также определять индивидуальную восприимчивость к факторам окружающей среды, будь то сигаретный дым или лекарство [25].

Несмотря на огромное разнообразие первичной структуры ферментов этого суперсемейства, на сегодня состоящего из нескольких тысяч белков (только в человеческом геноме присутствует 57 генов, кодирующих CYP, принадлежащих 18 семействам), все они имеют сходные вторичные и третичные структурные характеристики [36]. Так, в каждой трехмерной структуре CYP присутствует полость разной величины. В ней всегда располагается гем, который и катализирует реакцию окисления. Помимо гема, в полость проникают субстраты, где они подвергаются окислению. Размер полости и вид аминокислот, расположенных внутри полости, определяют эффективность и специфичность фермента: химический класс(ы) субстратов, их размер, стерео- и региоспецифичность, и скорость реакции. Всем CYP требуется белковый партнер, который передает на гем электрон, необходимый для прохождения окислительно-восстановительной реакции с субстратом. В зависимости от расположения фермента в клетке, этим партнером выступает или ферредоксин (FDX) или P450 оксидоредуктаза (POR).

Во многих структурах встречается четко определенный канал доступа субстрата к активному центру фермента (полости с гемом) и отвода продуктов реакции. Миссенс-мутации могут происходить в любой части гемопротеина и иметь различный эффект на функцию белка. Мутации, приходящиеся на полость фермента могут: (1) препятствовать связыванию белка с гемом, что приводит к полной потере ферментативной функции,

(2) изменить аффинность связывания субстрата и его ориентации относительно иона железа в геме, что приведет или к частичной потере функции или смене места окисления на субстрате или даже смене классов окисляемых субстратов [3].

Мутации в канале доступа субстрата к активному центру фермента могут изменить скорость продвижения субстрата по каналу или полной блокировке этого доступа. Мутации могут также влиять на трехмерную структуру фермента и на его взаимодействие с белковым партнером, указанным выше, что тоже может снизить или совсем прекратить функцию гемопротеина. Следует отметить, что некоторые мутации могут увеличить скорость протекания ферментативной реакции, что также может привести к негативным последствиям на физиологическом уровне организма, если не будет доступно каких-либо компенсаторных механизмов.

С бурным ростом технологий секвенирования полного генома и экзома человека происходит активное развитие персональной медицины, когда, например, новорожденным проводят генетический анализ для выявления потенциальных рисков развития генетических болезней и проведения превентивных мер, или пациентам, требующим сложного медикаментозного лечения, проводят предварительный анализ мутаций CYP, отвечающих за метаболизм ксенобиотиков, для подбора индивидуальных режимов по скорости и объему принимаемых лекарств в соответствии с индивидуальной фармакологической картиной пациента [9]. В то время как базы данных по мутациям постоянно пополняются, аннотация мутаций по ассоциированным болезням значительно отстает. Кроме того, далеко не все мутации приводят к негативным последствиям. В связи с этим, существует острая необходимость в разработке предсказательной системы для оценки влияния новой мутации на функцию CYP [33].

Канонические аминокислотные последовательности CYP представлена в базе данных UniProt (<http://www.uniprot.org/>). Информация о мутациях в CYP и ассоциированных болезнях отражена в UniProt humsavar [7]. Для предсказания структурных характеристик белков используются следующие методы: SABLE для вторичной структуры белка и относительной доступности аминокислотных остатков к растворителю (воде) [6]; MINNOU – мембранных участков белка [17]; SPPIDER –

аминокислотных остатков, участвующих в белок-белковом взаимодействии [38].

Третичные структуры ферментов представлены в Protein Databank (PDB, <http://www.pdb.org/>). Для неполученных экспериментально структур можно использовать трехмерные модели из депозитария SWISSMODEL (<http://swissmodel.expasy.org/>). Анализ трехмерных структур на предмет активного центра (полости), межатомных контактов с гемом и субстратами возможно проводить с помощью веб-сервера POLYVIEW-3D (<http://polyview.cchmc.org/polyview3d.html>).

Эволюционный профиль всех ферментов CYP отражен в PSI-BLAST [39] на основе NCBI пбазы белковых последовательностей (<ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/blast/db/>). В версии таблицы UniProt humansavat на 31 октября 2015 г. содержалась информация о 562 мутациях в 51 из 57 CYP человека, при этом 36 ферментов содержат информацию только о нейтральных или, скорее, о еще непроаннотированных мутациях. В недавних работах уже показан ряд негативных последствий этих миссенс-мутаций. Например, мутация 1462V в CYP1A1, хотя и аннотирована в таблице как нейтральная, уже ассоциирована с раковыми заболеваниями и другими физиологическими нарушениями [30].

Одной из главных причин вариабельности метаболизма является полиморфизм генов изоферментов системы цитохрома P450, обуславливающих окислительный этап биотрансформации ксенобиотиков. В метаболизме ксенобиотиков ведущую роль играют три цитохрома: CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4. Все три изофермента участвуют в метаболизме различных ксенобиотиков и эндогенных веществ, что затрудняет оценку вклада отдельных цитохромов в метаболизм конкретного препарата у отдельно взятого индивидуума и может определять риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий.

Хотя скорость метаболизма у каждого пациента индивидуальна, всю популяцию людей условно можно разделить на три основные группы в соответствии со скоростью биотрансформации ксенобиотиков. В основе различий между группами лежат генетические мутации, закрепленные в геноме и передающиеся из поколения в поколение [34]. На основании этих различий с помощью генотипирования или фенотипирования по каждому из ферментов можно выделить группы медленных метаболизаторов (ММ), быстрых метаболизаторов (БМ) и ультрабыстрых метаболизаторов (УМ) [27]. Наиболее многочисленной всегда является группа БМ, индивиды с этим статусом метаболизма имеют как минимум одну активную генетическую копию. Рекомендуемые дозы препаратов обыкновенно являются для них оптимальными,

эффективными и адекватно переносимыми. Лица со статусом метаболизма ММ встречаются значительно реже (к медленным метаболизаторам по CYP 2D6 относят 7% европеоидов и 1-2% представителей других рас) [35], они имеют неактивный аллельный вариант гена; УМ, численности которых среди европеоидов приблизительно равна 5% [31], имеют дублированные или амплифицированные генетические копии. Выпесказанное предполагает, что концентрация исходного вещества в плазме у ММ будет повышенной при стандартной дозе препарата, и может явиться причиной высокого риска развития побочных эффектов. УМ, напротив, чаще нечувствительны к терапии химиопрепаратами за счет ускорения метаболизма и появления в плазме крови низких концентраций активных компонентов препарата [24]. Таким образом, пациентам с генетически детерминированным статусом ММ требуются сниженные дозы лекарственного средства.

Напротив, УМ будут нуждаться в увеличенной дозе препарата [26]. В отношении лиц с разными статусами метаболизма CYP 2D6 зарубежными исследователями было предложено назначать ММ дозу, составляющую 30-70% от стандартной, а УМ – 135-180% от стандартной, однако официально принятых рекомендаций по этому поводу не существует.

На сегодняшний день хорошо изучены механизмы влияния полиморфизма генов CYP на возникновение лекарственной резистентности при поражениях печени, в том числе, и токсических [18]. Большинство известных на сегодняшний день факторов риска лекарственного поражения печени связано с метаболизмом лекарственных препаратов и выведением их токсических метаболитов. Для лучшего понимания патофизиологических механизмов необходимо более подробно рассмотреть все фазы метаболизма лекарственных препаратов.

I фаза – биоактивация, или образование токсических метаболитов в печени, – происходит с участием системы цитохрома P450 (CYP). Реакции I фазы, или реакции микросомального окисления, протекают при участии микросомальных оксидаз – ферментов, локализованных в мембранах гладкого эндоплазматического ретикула, функционирующих в комплексе с двумя немитохондриальными цепями переноса электронов (ЦПЭ). Первая цепь состоит из двух ферментов – NADPH-P450 редуктазы и цитохрома P450, вторая включает фермент NADH-цитохром-b5 редуктазу, цитохром b5 и стеарил-CoA-дегидрогеназу. Цитохром P450 – гемопrotein, содержащий протетическую группу и имеющий участки связывания для кислорода и ксенобиотика [8].

Важнейшим свойством ферментов микросомального окисления является широкая субстратная специфичность, что позволяет проводить детоксикацию самых разнообразных веществ. Активность процесса регулируется по механизму индукции. В настоящее время описано около 150 генов цитохрома P450, которые кодируют различные изоформы фермента. Каждая из изоформ имеет множество субстратов. Этими субстратами могут быть как эндогенные липофильные вещества, модификация которых происходит в физиологически нормальных условиях, так и гидрофобные ксенобиотики. Определенные изоформы цитохрома участвуют в метаболизме низкомолекулярных соединений, таких как этанол и ацетон [37].

Активность микросомальной системы осуществляется на уровне транскрипции или посттранскрипционных изменений. Индукция синтеза CYP позволяет увеличить количество ферментов в ответ на поступление или образование в организме веществ, выведение которых невозможно без участия системы микросомального окисления [23]. Следует отметить, что на сегодняшний день открыто 14 семейств CYP. Явление генетического полиморфизма описано для цитохромов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, что позволяет предположить их роль в развитии гепатотоксичности [4]. Этнические различия в структуре и функционировании определенных изоформ CYP могут предопределять ответ организма на введение тех или иных лекарственных препаратов различным лицам. Таким образом, этническая принадлежность пациента может быть фактором риска лекарственного поражения печени.

Наиболее распространенной изоформой цитохрома CYP2C является CYP2C9, представляющая 18% всех CYP [14]. Данный фермент участвует в метаболизме большого числа лекарственных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), с-варфарин, фенитоин и лозартан [10]. Известно, что некоторые субстраты изоформы CYP2C9 приводят к развитию гепатотоксичности у генетически предрасположенных пациентов. Представлено несколько клинических случаев, в которых предполагается возможная роль изоформы CYP2C9 в развитии лекарственного поражения печени [12]. В качестве примера можно привести случай тяжелого поражения печени, который был вызван приемом лефлуномида и обусловлен редким генотипом CYP2C9*3/*3 [21].

Цитохром CYP2C19 играет ведущую роль в метаболизме таких лекарственных препаратов, как омепразол, диазепам, пропранолол, лабеталол, кетоконазол, варфарин и глюкокортикостероиды. В настоящее время выделяют две ключевые мутации в гене цитохрома – CYP2C19*2 и CYP2C19*3.

Первая приводит к замене одной пары нуклеотидов и образованию aberrантного сайта сплайсинга в 5-м экзоне, что вызывает сдвиг рамки считывания и образование стоп кодона. Вторая связана с заменой аденина на гуанин в положении G36 4-го экзона, что также приводит к образованию стоп кодона. Установлено, что мутация CYP2C19*2 встречается в 75% в популяции азиатов и в 95% у европейцев, в то время как CYP2C19*3 распространена в 25% аллелей азиатов и практически не встречается в популяции европейцев. Роль генетических полиморфизмов цитохрома CYP2C19 в развитии лекарственного поражения печени до конца не выяснена. Наблюдались случаи развития тяжелого лекарственного поражения печени, индуцированного приемом противодиабетического препарата троглитазон (зарегистрирован в США в 1997 г., в настоящее время с рынка снят) у лиц с частичной или полной недостаточностью цитохрома CYP2C19 [20].

Цитохром CYP2D6 составляет примерно 2% всех цитохромов печени. Он участвует в окислении более 40 лекарственных средств, включая бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, антипсихотические и антиаритмические препараты, опиоиды. В отличие от других цитохромов CYP2D6 не является индуцируемым. Необходимо отметить, что примерно у 5-10% европеоидов метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, осуществляемый посредством CYP2D6, протекает значительно медленнее, чем в общей популяции в среднем. При этом такая особенность метаболизма отмечается только у 1-2% азиатов [5]. Было показано, что высокая окислительная активность цитохрома CYP2D6 ассоциирована с развитием хлорпромазин (аминазин)-индуцированного гепатита. В некоторых исследованиях рассматривалась также заинтересованность полиморфных вариантов цитохрома CYP2D6 в развитии гепатотоксичности, вызванной приемом дериватов амфетамина и пиперазина [13]. Кроме того, имеются сообщения о том, что некоторые антидепрессанты – субстраты этого же цитохрома могут вызывать лекарственное поражение печени. Например, антидепрессант миансерин, взаимодействуя с цитохромом CYP2D6, превращается в токсический метаболит десметилмиансерин.

В подсемейство цитохрома CYP3A входят 3 изоформы – 3A4, 3A5 и 3A7, которые кодируются геном, локализованным в 7-й хромосоме. Выявлено, что метаболическая активность цитохрома CYP3A4 в отношении лекарственных препаратов варьирует в популяции людей. Так, у одного индивидуума скорость метаболизма определенного лекарственного средства может протекать в 20 раз быстрее, чем у другого. Этот цитохром играет

важную роль в метаболизме многих групп медикаментов, таких как иммуносупрессоры, блокаторы кальциевых каналов, антигистаминные, седативные средства и синтетические эстрогены [28]. Также следует отметить, что изоформа P450 цитохрома является наиболее распространенной в печени и тонкой кишке (30% от общего количества вариантов) [32]. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, острый холестаз и/или повышение концентрации вторичных желчных кислот приводят к индукции цитохрома CYP3A4 посредством прегнанового X рецептора (pregnane X receptor – PXR) [19]. Ряд лекарственных препаратов, например, флулоксалин, тропеадомидин и тропглитазон, селективно метаболизируются цитохромом CYP3A4, что может вызывать образование высокореактивных метаболитов и таким образом оказывать гепатотоксическое действие [16].

II фаза метаболизма ксенобиотиков характеризуется реакциями дегидроксиации, включающими в себя конъюгацию с глюкуроновой кислотой, сульфатом и глутатионом, в ходе которых к функциональным группам, формирующимся на первом этапе, присоединяются молекулы или группы эндогенного происхождения. Это приводит к снижению токсичности ксенобиотиков и повышению их гидрофильности, а также облегчает их элиминацию из клетки. Однако реактивные метаболиты, образовавшиеся в ходе I фазы, могут не подвергаться детоксикации ферментными системами. Во-первых, они могут не являться субстратами для взаимодействия с ферментами II фазы и, во-вторых, ферменты II фазы могут не обладать необходимым детоксикационным потенциалом, что определяется генетическими особенностями конкретного организма. К основным ферментам II фазы относятся 4 белка, включая N-ацетил трансферазу, сульфотрансферазу, глутатионтрансферазу и супероксиддисмутазу [2].

Большой проблемой в клинической практике на сегодняшний день является резистентность раковых клеток к химиотерапевтическому воздействию. В последнее десятилетие проблемы персонализации лечения особо остро стоят именно в онкологии. С открытием маркеров индивидуализации фенотипа гормонозависимых опухолей (рецепторы к эстрогенам, прогестерону, пути метаболизма стероидных стероидов, включающие ферменты суперсемейства CYP и др.) стали понятны механизмы возникновения и преодоления резистентности неоплазм к терапевтическому воздействию.

Известно, что практически все злокачественные опухоли предстательной железы со временем начинают прогрессировать даже в случае низкого содержания тестостерона в крови (<1,73 нМ/л),

что требует применения других подходов к лечению. Это делает кастрацию, в том числе хирургическую, лишь временным средством борьбы с прогрессированием РПЖ. В соответствии с современной западной терминологией опухоли такого типа называют кастрационно-резистентными (КРРПЖ), предполагая под кастрацией снижение уровня андрогенов, прежде всего в плазме крови [1].

Важнейшим этапом синтеза андрогенов является превращение прегненолона в 17 β -ОН-прегненолон, а затем в дегидроэпиандростерон (ДГЭА), секретируемый семенниками и корой надпочечников [11]. Обе реакции протекают при участии цитохрома p450 CYP17A1, сочетающего функции 17 β -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Более 10 лет назад было показано, что ингибирование цитохрома CYP17A1 высокими дозами известного противогрибкового препарата кетоконазола усиливает эффективность стандартной терапии КРРПЖ. Однако в этих дозах препарат проявлял высокую токсичность, что не позволило его широко использовать [15].

Одной из проблем, связанных с применением ингибиторов CYP17A1, является подавление синтеза глюкокортикоидов, в том числе кортизола: CYP17A1 участвует как в превращении прогестерона в андрогены, проявляя свою лиазную активность, так и в синтезе минерало- и глюкокортикоидов, проявляя свою гидроксилазную функцию. Ингибирование CYP17A1 абиратероном неспецифично и вызывает снижение и лиазной, и гидроксилазной функции. По этой причине пациентам, принимающим абиратерон, проводят кортизолзамещающую терапию, в частности, назначают преднизон. Это приводит к нежелательным последствиям – синдрому избытка минералокортикоидов. Для того чтобы избежать этих побочных эффектов, требуется разработка высокоселективных ингибиторов 17,20-лиазной активности, не затрагивающих 17 β -гидроксилазную активность цитохрома CYP17A1 [29].

Таким образом, решение проблемы персонализации медицины на сегодняшний день является основной целью таргетной терапии заболеваний широкой этиологии. И основная роль в преодолении лекарственной резистентности, обусловленной генотипом, принадлежит избирательному ингибированию/индукции ферментов системы цитохрома P450, как одной из основных причин взаимодействия лекарств.

В настоящее время достигнутый уровень знаний заставляет исследователей и фармацевтическую индустрию приобщать во внимание генетические детерминанты будущих пациентов, изучать метаболизм лекарств на уровне доклинического отбора и клинических испытаний на лекар-

ственные препараты. При этом совершенно очевидно, что для эффективной и безопасной терапии необходимо знать профиль изоформ цитохрома P450 каждого пациента для установления потенциального взаимодействия лекарств, включающего соревнование за конкретные изоформы, индивидуальной вариабельности, связанной с высо-

ким полиморфизмом изоформ P450, возможной индукции изоформ P450 и т.д. Острота проблемы усугубляется также разнообразным составом генофонда отдельных популяций в различных географических зонах земного шара, в которых фено- и генотипические отличия являются в настоящее время весьма значительными.

Литература

1. Краснов Г.С., Дмитриев А.А., Волченко Н.Н. и др. Основные молекулярные мишени для терапии рака предстательной железы. Сибирский онкологич журн. 2014; 6: 45-53.
2. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени. РЖГТК. 2013; 4: 22-29.
3. Фехтер Л., Поролло А.А. Анализ миссенс-мутаций в цитохромах P450 человека. Вестн Мариийского гос ун-та. 2014; 1: 23-27.
4. Aghdassi A.A., Weiss F.U., Lerch M.M. Liver injury and genetic polymorphisms in the cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase genes. Arch Toxicol. 2016; 90 (1): 229-230.
5. Ammar R., Paton T.A., Torti D., Shlien A., Bader G.D. Long read nanopore sequencing for detection of HLA and CYP2D6 variants and haplotypes. F1000Res. 2015; 4: 17-26.
6. Bahramali G., Goliaei B., Minucheir Z., Salari A. Chameleon sequences in neurodegenerative diseases. Biochem Biophys Res Commun. 2016; 472 (1): 209-216.
7. Breuza L., Poux S., Estreicher A. The UniProtKB guide to the human proteome. Database (Oxford). 2016; pii: bav120. doi: 10.1093.
8. Cederbaum A.I. Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications. Redox Biol. 2015; 4: 60-73.
9. Chen Q., Wei D. Human cytochrome P450 and personalized medicine. Adv Exp Med Biol. 2015; 827: 341-351.
10. Chen S.Z., Pan P.P., Shen L.B., et al. Drug-drug interaction of losartan and glicimeptide metabolism by recombinant microsome CYP2C9*1, 2C9*3, 2C9*13, and 2C9*16 in vitro. Int J Clin Pharmacol Ther. 2014; 52 (9): 732-738.
11. Crawford E.D., Higano C.S., Shore N.D. et al. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. J Urol. 2015; 194 (6): 1537-1547.
12. Daly A.K. Polymorphic Variants of Cytochrome P450: Relevance to Cancer and Other Diseases. Adv Pharmacol. 2015; 74: 85-111.
13. de Waal P.W., Sunden K.F., Furge L.L. Molecular dynamics of CYP2D6 polymorphisms in the absence and presence of a mechanism-based inactivator reveals changes in local flexibility and dominant substrate access channels. PLoS One. 2014; 9 (10): e108607.
14. Ding Y., Yang D., Zhou L. et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) polymorphisms in Chinese Li population. Int J Clin Exp Med. 2015; 8 (11): 21024-21033.
15. Giacinti S., Bassanelli M., Aschelter A.M. et al. Resistance to abiraterone in castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. Anticancer Res. 2014; 34 (11): 6265-6269.
16. Hocum B.T., White J.R., Heck J.W. Cytochrome P-450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73 (2): 61-67.
17. Ihnuid S.K., Ahmed H.E., Zayed M.F., Abadleh M.M. Self Organizing Map-Based Classification of Cathepsin k and S Inhibitors with Different Selectivity Profiles Using Different Structural Molecular Fingerprints: Design and Application for Discovery of Novel Hits. Molecules. 2016; 21 (2): E175.
18. Kim M.H., Kumar S.K., Shirahama H. et al. Phenotypic regulation of liver cells in a biofunctionalized three-dimensional hydrogel platform. Integr Biol (Camb). 2016; 8 (2): 156-166.
19. Kumagai T., Aratsu Y., Sugawara R. et al. Indirubin, a component of Ban-Lan-Gen, activates CYP3A4 gene transcription through the human pregnane X receptor. Drug Metab Pharmacokinet. 2016; pii: S1347-4367(16)00003-3.
20. Liu X.L., Jia Q.J., Wang L.N. et al. Roles of CYP2C19 Gene Polymorphisms in Susceptibility to POAG and Individual Differences in Drug Treatment Response. Med Sci Monit. 2016; 22: 310-315.
21. Ma L.L., Wu Z.T., Wang L. et al. Inhibition of hepatic cytochrome P450 enzymes and sodium/bile acid cotransporter exacerbates leflunomide-induced hepatotoxicity. Acta Pharmacol Sin. 2016; 37 (3): 415-424.
22. Makia N.L., Goldstein J.A. CYP2C8 is a Novel Target of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ in Human Liver. Mol Pharmacol. 2016; 89 (1): 154-164.
23. McMurry J. Fundamentals of General, Organic, and Biological Chemistry. Publisher: Pearson, 2013: 893.
24. Naumovska Z., Nestorovska A.K., Filipce A. et al. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. Prilozi. 2015; 36 (1): 53-67.
25. Nebert D.W., Wikvall K., Miller W.L. Human cytochromes P450 in health and disease. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013; 368: 20120431.
26. Porcelli S., Lee S.J., Han C. et al. CACNA1C gene and schizophrenia: a case-control and pharmacogenetic study. Psychiatr Genet. 2015; 25 (4): 163-167.
27. Ragia G., Dahl M.L., Manolopoulos V.G. Influence of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of psychiatric drugs. Curr Drug Metab. 2016; 17 (3): 227-236.
28. Ragia G., Giannakopoulou E., Karaglani M. et al. Frequency of CYP450 enzyme gene polymorphisms in the Greek population: review of the literature, original findings and clinical significance. Drug Metabol Drug Interact. 2014; 29 (4): 235-248.
29. Roviello G., Sigala S., Danesi R. et al. Incidence and relative risk of adverse events of special interest in patients with castration resistant prostate cancer treated with CYP-17 inhibitors: A meta-analysis of published trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; pii: S1040-8428(16)30037-3.
30. Sakai K., Loza E., Roig G.V. et al. CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and TP53 Polymorphisms and Risk of Gallbladder Cancer in Bolivians. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17 (2): 781-784.
31. Samer C.F., Lorenzini K.I., Rollason V. et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. Mol Diagn Ther. 2013; 17 (3): 165-184.
32. Sulc M., Indra R., Moscrova M. et al. The impact of individual cytochrome P450 enzymes on oxidative metabolism of benzo[a]pyrene in human livers. Environ Mol Mutagen. 2016; 57 (3): 229-235.
33. Ting S., Schug S. The pharmacogenomics of pain management: prospects for personalized medicine. J Pain Res. 2016; 9: 49-56.
34. Ting S.K., Hao Y., Chia P.S. et al. Clinicopathological correlation of psychosis and brain vascular changes in Alzheimer's disease. Sci Rep. 2016; 6: 20858.
35. van de Bilt M.T., Prado C.M., Ojopi E.P. Cytochrome P450 genotypes are not associated with refractoriness to antipsychotic treatment. Schizophr Res. 2015; 168 (1-2): 587-588.
36. Yang Y., Li Z. Evolving P450pyr Monooxygenase for Regio- and Stereoselective Hydroxylations. Chimia (Aarau). 2015; 69 (3): 136-141.
37. Zeeshan H.M., Lee G.H., Kim H.R., Chae H.J. Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS. Int J Mol Sci. 2016; 17 (3): pii: E327. doi: 10.3390/ijms17030327.
38. Zellner H., Staudigel M., Trenner T. et al. PresCont: predicting protein-protein interfaces utilizing four residue properties. Proteins. 2012; 80 (1): 154-168.
39. Zhou Y., Yang S., Mao T., Zhang Z. MAP analyzer: a novel online tool for analyzing microtubule-associated proteins. Database (Oxford). 2015; 3: doi: 10.1093/database/bav108.