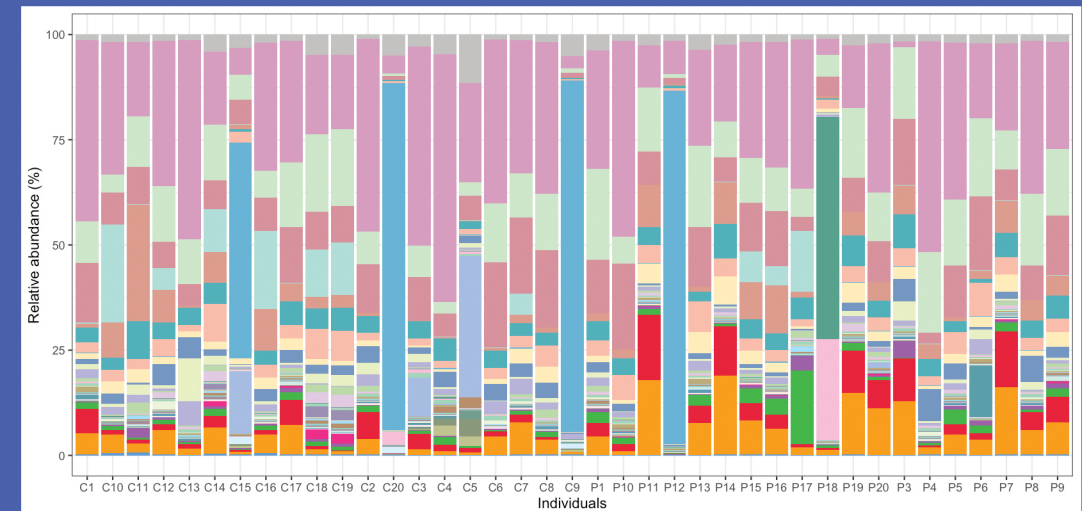


# ОСНОВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Учебное пособие



|   | U              | C      | A              | G              |   |
|---|----------------|--------|----------------|----------------|---|
| U | <u>Phe</u> (F) | Ser(S) | Tyr(Y)         | <u>Cys</u> (C) | U |
|   | <u>Phe</u> (F) | Ser(S) | Tyr(Y)         | <u>Cys</u> (C) | C |
|   | <u>Leu</u> (L) | Ser(S) | <b>Term</b>    | <b>Term</b>    | A |
|   | <u>Leu</u> (L) | Ser(S) | <b>Term</b>    | Trp(W)         | G |
| C | <u>Leu</u> (L) | Pro(P) | His(H)         | Arg(R)         | U |
|   | <u>Leu</u> (L) | Pro(P) | His(H)         | Arg(R)         | C |
|   | <u>Leu</u> (L) | Pro(P) | Gln(Q)         | Arg(R)         | A |
|   | <u>Leu</u> (L) | Pro(P) | Gln(Q)         | Arg(R)         | G |
| A | <u>Ile</u> (I) | Thr(T) | Asn(N)         | Ser(S)         | U |
|   | <u>Ile</u> (I) | Thr(T) | Asn(N)         | Ser(S)         | C |
|   | <u>Ile</u> (I) | Thr(T) | Lys(K)         | Arg(R)         | A |
|   | <u>Met</u> (M) | Thr(T) | Lys(K)         | Arg(R)         | G |
| G | <u>Val</u> (V) | Ala(A) | <u>Asp</u> (D) | Gly(G)         | U |
|   | <u>Val</u> (V) | Ala(A) | <u>Asp</u> (D) | Gly(G)         | C |
|   | <u>Val</u> (V) | Ala(A) | Glu(E)         | Gly(G)         | A |
|   | <u>Val</u> (V) | Ala(A) | Glu(E)         | Gly(G)         | G |

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

## ОСНОВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Уфа

2020

УДК 575:615.015(075.8)

ББК 52.8+52.54я7

О 75

Рецензенты:

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических

дисциплин НИУ «БелГУ» *М.И. Чурносов*

Д.б.н., заместитель директора по лабораторно-диагностической работе

ГБУЗ РМГЦ *Р.И. Хусаинова*

**О 75 Основы фармакогенетики:** учеб. пособие: / Р.Н. Мустафин, И.Р. Гилязова, Я.Р. Тимашева, Э.К. Хуснутдинова. — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. — 116 с.

Подготовлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело» (уровень специалитета) и ООП высшего образования по специальности 31.05.01 «Лечебное дело», для изучения дисциплины «Медицинская генетика» на основании рабочей программы учебной дисциплины «Медицинская генетика» утвержденной ученым советом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 2020 г.

В нем изложены основные принципы фармакогенетики, обобщены современные сведения о генетических факторах, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и развитие нежелательных реакций на лекарственные средства. Представлены примеры тестовых заданий и ситуационных задач с эталонами ответов.

Предназначено для обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» (уровень специалитета).

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**УДК 575:615.015(075.8)**

**ББК 52.8+52.54**

© Мустафин Р.Н., Гилязова И.Р.,

Тимашева Я.Р., Хуснутдинова Э.К., 2020

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| Список сокращений.....  | 5  |
| Введение.....   | 6  |
| 1. История фармакогенетики.....   | 9  |
| 2. Предмет изучения фармакогенетики.....  | 11 |
| 3. Биотрансформация лекарственных средств.....  | 14 |
| 4. Ферменты I фазы биотрансформации.....  | 17 |
| 4.1. Цитохромы P450.....  | 17 |
| 4.2. Дигидропиримидиндегидрогеназа.....   | 28 |
| 4.3. Алкогольдегидрогеназы.....   | 29 |
| 4.4. Альдегиддегидрогеназы.....   | 31 |
| 4.5. Бутирилхолинестераза.....  | 32 |
| 4.6. Параоксоназы.....  | 34 |
| 4.7. Эпоксидгидролазы.....  | 35 |
| 5. Фармакогенетическое значение полиморфизма генов ферментов I фазы биотрансформации.....   | 38 |
| 6. Ферменты II фазы биотрансформации.....   | 41 |
| 6.1. УДФ-глюкуронилтрансферазы.....   | 41 |
| 6.2. N-ацетилтрансферазы.....   | 47 |
| 6.3. Сульфотрансферазы.....   | 49 |
| 6.4. Глутатион-S-трансферазы.....   | 53 |
| 6.5. Тиопуринметилтрансфераза.....  | 56 |
| 7. Фармакогенетическое значение полиморфизма генов ферментов III фазы биотрансформации..... | 58 |
| 8. Фармакогенетическое тестирование в клинической практике.....                             | 61 |
| 8.1. Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения варфарина.....          | 67 |
| 8.2. Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения клопидогреля.....       | 69 |
| 8.3. Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения трамадола.....          | 70 |
| 8.4. Фармакогенетическое тестирование для персонализации противоопухолевой терапии.....     | 72 |

|   |     |
|---|-----|
| 9. Атипичные лекарственные реакции при наследственных моногенных болезнях нарушения обмена веществ..... | 73  |
| 9.1. Наследственные гипербилирубинемии.....   | 73  |
| 9.2. Нарушения порфиринового обмена.....  | 77  |
| 9.3. Врожденная метгемоглобинемия.....  | 83  |
| 9.4. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.....   | 85  |
| 10. Клинико-фармакогенетические исследования.....   | 89  |
| Контрольные вопросы.....  | 93  |
| Тестовые задания.....   | 95  |
| Ситуационные задачи.....  | 107 |
| Эталоны ответов на тестовые задания и ситуационные задачи.....  | 110 |
| Рекомендованная литература.....   | 114 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЛС — лекарственное средство
- НАД — никотинамидадениндинуклеотид
- НБ — наследственная болезнь
- НЛР — нежелательные лекарственные реакции
- НП — нуклеотидные последовательности
- ПДРФ — полиморфизм длин рестриционных фрагментов
- п.н. — пар нуклеотидов
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- УДФ — Уридиндифосфат
- ЧВ — частота встречаемости
- ADH — ген алкогольдегидрогеназы
- ALDH — ген альдегиддегидрогеназы
- BCHE — ген бутирилхолинэстеразы
- DPYD — ген дигидропиримидиндегидрогеназы
- CYP — ген цитохрома P450
- EPHX — ген эпоксидгидролазы
- F5 — ген V фактора свертывания
- GSTM — ген глутатион-S-трансферазы
- HLA — главный комплекс гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens)
- NAT — ген N-ацетилтрансферазы
- PON — ген параоксоназы
- SNP — однонуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism)
- SULT — ген сульфатилтрансферазы
- TPMT — ген тиопуринометилтрансферазы
- UGT — ген УДФ-глюкуронилтрансферазы

## ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие предназначено для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело. В нем представлены новые данные о методах медицинской генетики, каждый из которых изложен кратко и наглядно. Учебное пособие создано в связи с тем, что материал недостаточно освещен в учебниках, а представленные в пособии данные содержат основные необходимые в практической работе данные по методам статистического анализа, составления родословных, изготовления препаратов для кариотипирования, поиска мутаций в генах, секвенированию генома человека. Описана суть каждой методики, детекционные возможности, реагенты. Материал раскрыт в доступной форме со схемами, таблицами и рисунками.

Учебное пособие соответствует ФГОС ВО, ООП специальности 31.05.01 Лечебное дело и рабочей программе дисциплины «Медицинская генетика», содержит современную, полезную информацию, дополняющую учебник, помогающую лучшему освоению учебного материала и формированию компетенций:

– **ПК-5** — готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания;

– **ПК-6** — способность к определению у пациента основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра;

– **ПК-8** — способность к определению тактики ведения пациентов с различными нозологическими формами;

– **ПК-9** — готовность к ведению и лечению пациентов с различными нозологическими формами в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара.

**Фармакогенетика** — это раздел медицинской генетики, изучающий роль наследственных факторов в формировании индивидуального ответа на лекарственные средства. Индивидуальные реакции на ЛС включают: эффективность, неэффективность, развитие нежелательных лекарственных реакций.

**Фармакогеномика** — область науки, зародившаяся на стыке фармакологии и геномики (раздел молекулярной генетики, посвященный изучению генов и их функций). Фармакогеномика изучает особенности генома человека, влияющие на лекарственные реакции. В этом состоит отличие фармакогеномики от фармакогенетики, которая изучает влияние на лекарственный ответ отдельных генов.

**Ген** — участок ДНК, кодирующий структуру молекулы белка или функциональной РНК. Аллели – альтернативные варианты одного и того же гена, отличающиеся по нуклеотидным последовательностям в нем.

**SNP** (single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм) — различие последовательности ДНК в одинаковых участках гомологичных хромосом на один нуклеотид, приводящее к одновременному существованию в популяции аллельных вариантов одного и того же гена.

**Фармакодинамика** — раздел фармакологии, изучающий влияние ЛС на организм (механизм действия и фармакологический эффект препарата, сила и длительность его воздействия).

**Фармакокинетика** — раздел фармакологии, изучающий комплекс биохимических и физиологических превращений ЛС в организме, основные этапы которого можно описать аббревиатурой ADME: absorption (всасывание), distribution (распределение по органам и тканям), metabolism (метаболизм или биотрансформация), excretion (экскреция или выведение).

**Биотрансформация** или **метаболизм** — это химические превращения, которым подвергаются ксенобиотики в организме.

**Ксенобиотики** — чужеродные для человека химические вещества, не участвующие в естественных биологических процессах организма, в том числе ЛС.



Фармакогеномика является активно развивающейся и перспективной областью медицинской генетики, так как позволяет персонализировать подход к лечению. Около 50% НЛР обусловлено генетическими особенностями больного (Рис. 1), поэтому, благодаря фармакогеномному тестированию, возможно назначение ЛС с учетом индивидуальных особенностей пациента. Это позволяет предотвратить развитие НЛР, а также адекватно оценивать эффект применения ЛС в клинических исследованиях. Кроме того, фармакогеномное тестирование может дать информацию о возможной неэффективности определенных ЛС у конкретного больного, и обеспечить индивидуализированный подход к выбору альтернативных методов фармакотерапии. Данное направление актуально, так как резистентность к существующим методам фармакотерапии может составлять от 70 до 100% для различных злокачественных новообразований, от 50 до 75% для сахарного диабета, от 40 до 75% для бронхиальной астмы, от 20 до 75% для гипертонической болезни. Поэтому надо внедрять новый подход, с учетом наследственных особенностей, влияющих на лекарственный ответ у каждого пациента, что позволит значительно повысить эффективность фармакотерапии.

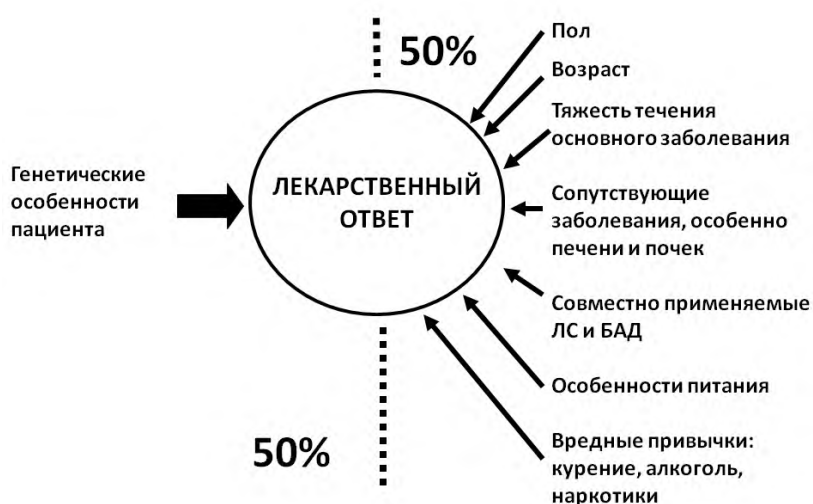


Рис. 1. Вклад генетических и средовых факторов в развитие НЛР (Сычев Д.А., 2007).

# 1. ИСТОРИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

История фармакогенетики уходит своими корнями в античную эпоху. Ещё в VI веке до н.э. древнегреческий философ и математик Пифагор запрещал своим ученикам употреблять в пищу бобы (лат. *Vicia fába*), поскольку у некоторых это вызывало развитие недомогания (фавизм), симптомами которого были желтуха, потемнение мочи, одышка и усталость. В настоящее время известно, что причиной является гемолитическая реакция, возникающая вследствие недостаточности фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, обусловленной мутациями в гене *G6PD*.

В 1909 году британский врач Арчибальд Гаррод в книге «Врожденные ошибки метаболизма» на основании своих наблюдений за семьями пациентов с алкаптонурией высказал предположение о том, что причиной этого заболевания является аутосомно-рецессивный дефект гена, приводящий к неспособности осуществлять ферментативную реакцию, в результате чего накапливается субстрат и происходит окрашивание мочи в красный цвет. Это наблюдение послужило основой не только для учения о наследственных нарушениях обмена веществ, но позволило предсказать возможность развития необычных реакций на ЛС в зависимости от биохимических особенностей пациентов.

В 1931 году американский химик Артур Фокс обнаружил наличие индивидуальной реакции на фенилтиокарбамид (фенилтиомочевину) — около 70% людей ощущали горький вкус при попадании в рот этого вещества, остальным оно казалось безвкусным. Оказалось, что способность ощущать горечь фенилтиокарбамида наследуется по аутосомно-доминантному типу и является следствием полиморфизма гена вкусового рецептора *TAS2R38*.

Во время Второй мировой войны у американских солдат африканского происхождения было выявлено влияние противомаларийного препарата примахина на развитие гемолитической анемии, в основе которой также лежит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназная недостаточность. В 1956 году у паци-

ентов, умерших после введения миорелаксанта сукцинилхолина, был описан наследственный дефект — недостаточность псевдохолинэстеразы (бутирилхолинэстеразы). В 1957 году была выявлена генетически обусловленная недостаточность фермента N-ацетилтрансферазы, участвующей в биотрансформации противотуберкулезного препарата изониазида. В том же 1957 году «отец фармакогенетики» Арно Мотульски опубликовал статью «Лекарственные реакции, ферменты и биохимическая генетика», в которой суммировал известные к тому времени сведения о НЛР, вызванных генетическими дефектами ферментов, участвующих в метаболизме ЛС. В 1959 году немецкий ученый-генетик Фридрих Фогель впервые ввел в употребление термин «фармакогенетика».

Развитие фармакогеномики и фармакогеномного тестирования связано с совершенствованием методов молекулярной генетики и реализацией международной программы «Геном человека» (2003 год), благодаря чему стала известна последовательность нуклеотидов, составляющих человеческий геном. Первым фармакогенетическим тестом, внедренным в широкую практику, стало определение аллелей генов цитохрома P450 *CYP2D6* и *CYP2C19* (2004 год).

## 2. ПРЕДМЕТ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Фармакогенетика изучает генетические особенности организма, влияющие на лекарственный ответ. К ним относятся полиморфные участки генов, кодирующих белки, которые принимают участие в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС (фармакокинетические или фармакодинамические полиморфизмы генов). Первая группа включает в себя гены ферментов, обеспечивающих метаболизм ЛС, и белков-транспортеров, участвующих в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС из организма. Вторую группу составляют гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы).

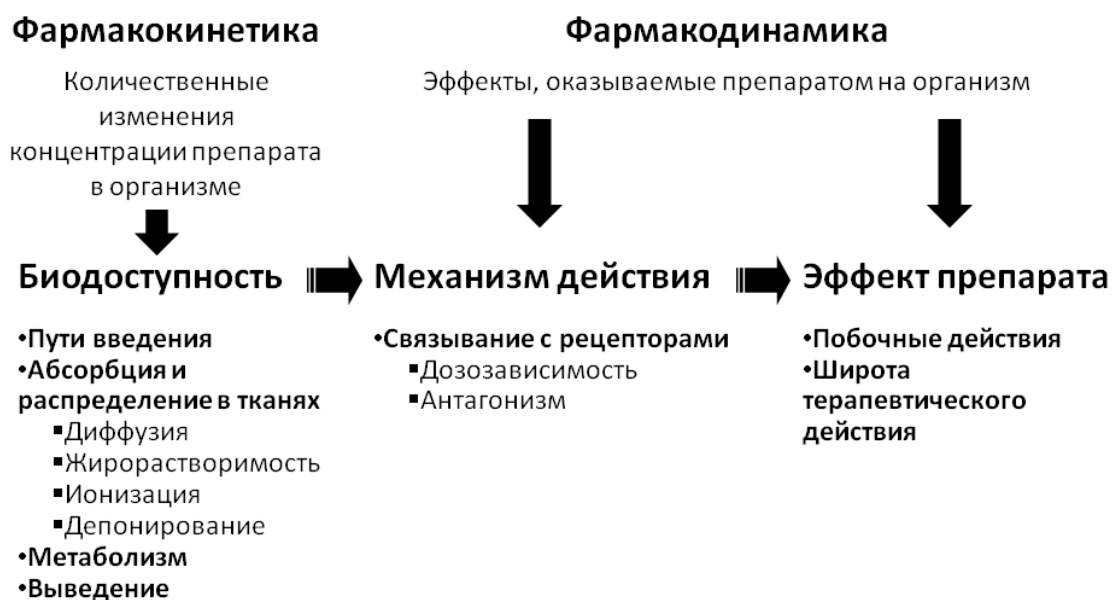


Рис. 2. Эффективность фармакотерапии зависит от особенностей фармакокинетических и фармакодинамических процессов, значительная часть которых является генетически обусловленной (Сычев Д.А., 2007; Meisel et al., 2003).

Полиморфные варианты генов, продукты которых влияют на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, могут вызывать изменения фармакологического ответа, проявляющиеся в виде:

- снижения, повышения или отсутствия эффективности ЛС (требуется коррекция дозировки ЛС);

- развития НЛР (в зависимости от тяжести наблюдаемых реакций, требуется корректировка режима дозирования либо отмена препарата).

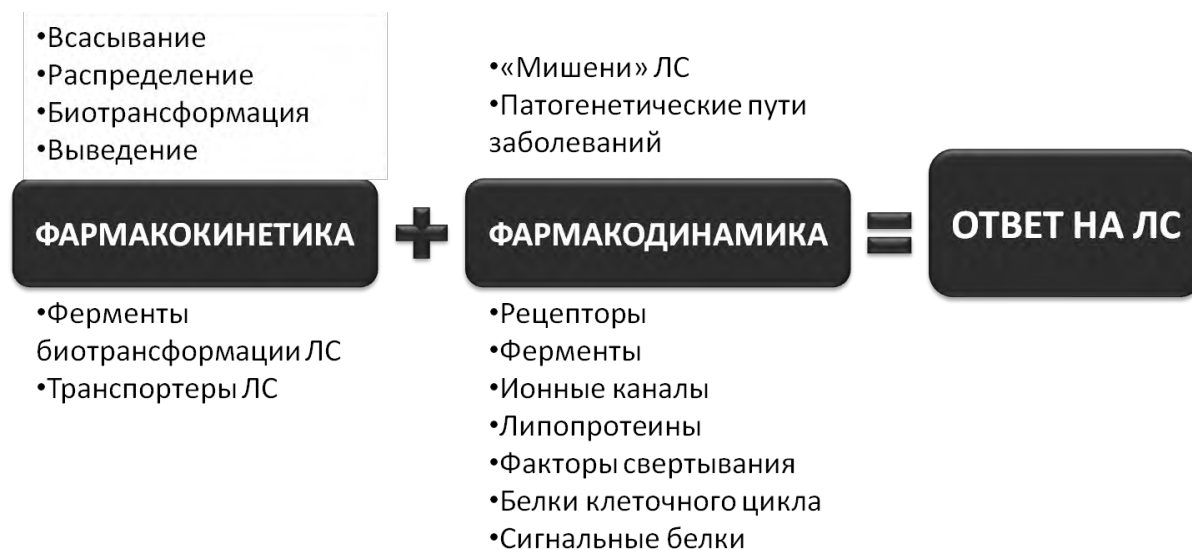


Рис. 3. Гены, кодирующие белки, которые участвуют в фармакокинетических и фармакодинамических процессах, могут влиять на лекарственный ответ (Сычев Д.А., 2007; Meisel et al., 2003).

Эффективность лекарственной терапии зависит от биодоступности препарата, т.е. объема ЛС, который достиг места своего действия в организме. На биодоступность препарата влияют различные факторы:

- физические формы ЛС (гидрофильные вещества по своей биодоступности значительно уступают липофильным);
- лекарственные формы препарата (с немедленным или длительным высвобождением);
- совместный прием других препаратов или продуктов питания, инактивирующих ЛС путем взаимодействия с ним или активации микросомальных ферментов печени;
- состояние желудочно-кишечного тракта;
- пути введения препарата (ЛС, введенные несосудистым путем, имеют более низкую биодоступность).

К энтеральным путям введения относятся сублингвальный, трансбуккальный (введение ЛС через слизистую ротовой полости), пероральный, ректальный. При сублингвальном, трансбуккальном и ректальном пути, в отличие от других энтеральных способов введения, ЛС поступает в кровь, минуя печень, что позволяет избежать его биотрансформации.

К парентеральным путям введения ЛС относятся ингаляционный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, внутрикожный, внутриартериальный, внутрикостный, трансдермальный и субарахноидальный.

Независимо от путей введения ЛП, их обязательным фармакокинетическим этапом является циркуляция в периферической крови, где они могут находиться в связанной и свободной фракциях. При этом обе фракции находятся в динамическом равновесии, так как свободная фракция постепенно заменяется на связанную за счет взаимодействия ЛС с форменными элементами крови, альбуминами, гамма-глобулинами, липопротеинами и кислыми  $\alpha$ 1-гликопротеинами.

В зависимости от способности взаимодействия с белками плазмы крови, ЛС отличаются характером распределения по органам и тканям человека. Чем ниже сродство ЛС к белкам плазмы, тем быстрее оно распределяется и производит необходимый эффект. При высокой способности образовывать комплексы с белками плазмы, ЛС медленно распределяются, но оказывают более продолжительное терапевтическое воздействие.

Дальнейшие фармакокинетические пути превращения ЛС включают биотрансформацию при помощи специфических ферментов, в I фазе которой происходят реакции гидролиза, окисления или восстановления ЛП, в результате чего образуются более гидрофильные метаболиты.

### 3. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При попадании в организм человека ксенобиотики, к которым относятся и ЛС, подвергаются комплексу физико-химических и биохимических превращений, направленных на образование водорастворимых метаболитов, которые затем выводятся с мочой, желчью или потом. Выделяют несколько фаз биотрансформации ЛС.

I фаза — активации (функционализации или модификации), которая включает биохимические реакции превращения липофильных ЛС в гидрофильные за счет освобождения активных групп (SH, NH<sub>2</sub>, OH) при помощи реакций окисления, восстановления или гидролиза. Эта фаза протекает с участием различных ферментов; в частности, большую роль играет система цитохрома P450 (Табл. 1).

Таблица 1

#### Ферменты, участвующие в I фазе биотрансформации

| Фермент                       | Ген            | Локализация гена |
|-------------------------------|----------------|------------------|
| Изоформы цитохрома P450       | <i>CYP1A1</i>  | 15q24.1          |
|                               | <i>CYP1A2</i>  | 15q24.1          |
|                               | <i>CYP2C9</i>  | 10q23.33         |
|                               | <i>CYP2C19</i> | 10q23.33         |
|                               | <i>CYP2D6</i>  | 22q13.2          |
|                               | <i>CYP3A4</i>  | 7q22.1           |
| Дигидропиримидиндегидрогеназа | <i>DPYD</i>    | 1p21.3           |
| Бутирилхолинэстераза          | <i>BCHE</i>    | 3q26.1           |
| Алкогольдегидрогеназы         | <i>ADH1A</i>   | 4q23             |
|                               | <i>ADH1B</i>   | 4q23             |
|                               | <i>ADH1C</i>   | 4q23             |
| Альдегиддегидрогеназы         | <i>ALDH1A</i>  | 9q21.13          |
|                               | <i>ALDH2</i>   | 12q24.12         |
| Параоксоназа                  | <i>PON</i>     | 7q21.3           |

II фаза — детоксикации (нейтрализации или дезактивации), в основе которой лежит конъюгация продуктов реакции I фазы с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфат, глицин, глутатион, метильные, ацетильные группы и вода) при помощи специфических ферментов (Табл. 2), в результате чего ЛС превращаются в нетоксичные (неактивные или малоактивные) соединения, которые затем выводятся из организма.

Таблица 2

### Ферменты, участвующие во II фазе биотрансформации

| Фермент                   | Название Гена                                     | Локализация гена |
|---------------------------|---|------------------|
| Эпоксидгидролазы          | <i>EPHX1</i>                                      | 1q42.1           |
|                           | <i>EPHX2</i>                                      | 8p21             |
| УДФ-глюкуронилтрансферазы | <i>UGT1A1,</i><br><i>UGT1A4,</i><br><i>UGT1A6</i> | 2q37.1           |
|                           | <i>UGT2B7</i>                                     | 4q13.3           |
| N-ацетилтрансферазы       | <i>NAT1</i>                                       | 8q11             |
|                           | <i>NAT2</i>                                       | 8q11             |
| Тиопуринметилтрансфераза  | <i>TPMT</i>                                       | 6q22.3           |
| Сульфатилтрансферазы      | <i>SULT1A1,</i><br><i>SULT1A3</i>                 | 16p11.2          |
|                           | <i>SULT2A1</i>                                    | 19q13.33         |
|                           | <i>SULT1E1</i>                                    | 4q13.3           |
| Глутатион-S-трансферазы   | <i>GSTM1-5</i>                                    | 1p13.3           |

Иногда процесс выведения образовавшихся конъюгатов выделяют как III фазу биотрансформации ЛС, в которой основную роль играют транспортные белки, в частности, члены семейства аденозинтрифосфатов — АТФ-связывающие кассетные транспортеры (АВС-транспортеры), важнейшим из которых является Р-гликопротеин (Рис. 4). Этот белок действует как трансмембранный насос, удаляющий продукты метаболизма ксенобиотиков из цитоплазмы клеток.



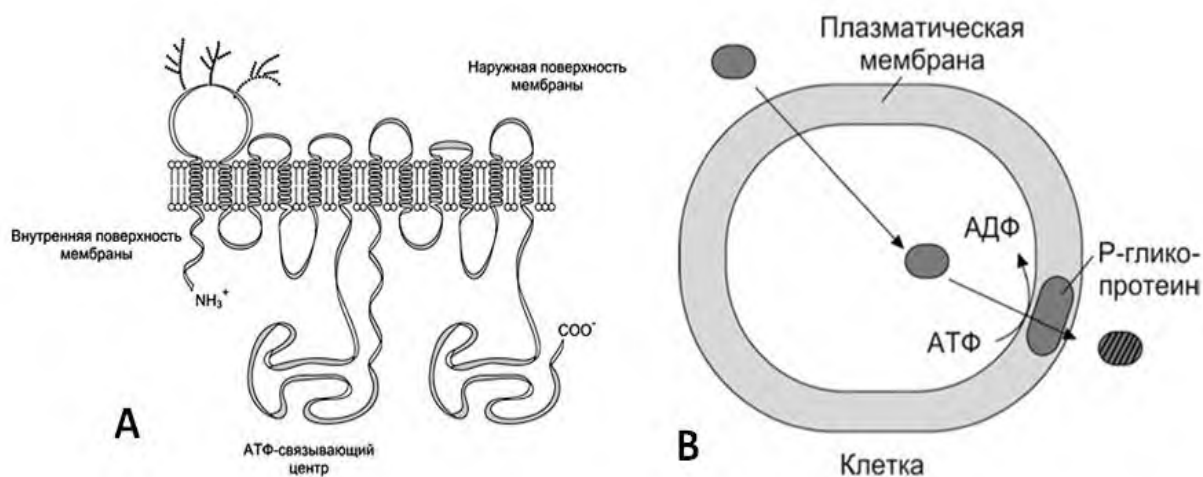


Рис. 4. Структура (А) и функция (В) Р-гликопротеина (Roninson, 1991).

Как правило, метаболизм ЛС является детоксифицирующим, так как образующиеся продукты обмена отличаются меньшей биологической активностью, чем изначальные субстраты. Тем не менее, в ряде случаев препараты, поступающие в организм, превращаются в соединения, которые обладают повышенной фармакологической активностью или токсичностью. Например, кодеин метаболизируется ферментом CYP2D6 с образованием морфина, который оказывает обезболивающий эффект. Морфин, в свою очередь, подвергается биотрансформации с участием фермента UGT2B7 с образованием морфин-6-β-глюкуронида, который имеет в 100 раз большее сродство к μ-опиоидным рецепторам, и благодаря этому обеспечивает значительно более выраженное анальгезирующее действие.

## 4. ФЕРМЕНТЫ I ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Первая фаза биотрансформации (метаболическая) характеризуется реакциями окисления, восстановления и гидролиза. В реакциях окисления важную роль играют ферменты печени, называемые микросомальными из-за того, что они располагаются в мембране эндоплазматической сети гепатоцитов и при гомогенизации ткани печени оказываются связанными с мелкими субклеточными фрагментами гладкого эндоплазматического ретикулума. К микросомальным ферментам, в частности, относятся изоформы цитохрома P450. Некоторые ЛС окисляются при участии немикросомальных ферментов, локализованных в цитозоле или митохондриях (например, моноаминоксидаза типа А, алкогольдегидрогеназа). Восстановление ЛС может осуществляться как микросомальными (хлорамфеникол), так и немикросомальными ферментами (хлоралгидрат, налоксон). Гидролизу подвергаются сложные эфиры (ацетилсалициловая кислота, сукцинилхолин (суксаметоний), ацетилхолин); этот процесс протекает в основном при участии немикросомальных ферментов (эстераз, фосфатаз, амидаз) в плазме крови и тканях.

### 4.1. ЦИТОХРОМЫ P450

Цитохромы P450 — это суперсемейство ферментов-монооксигеназ, содержащих гем в качестве кофактора и получивших свое название в связи с тем, что после присоединения окиси углерода они имеют максимум поглощения света при длине волны 450 нм.

Молекулы цитохромов P450 содержат в своей структуре гем, в котором атом железа располагается в центре азотсодержащего порфиринового кольца. Атом железа в геме цитохрома взаимодействует с электронами и способен восстанавливаться из трехвалентного ( $\text{Fe}^{3+}$ ) в двухвалентный ( $\text{Fe}^{2+}$ ).

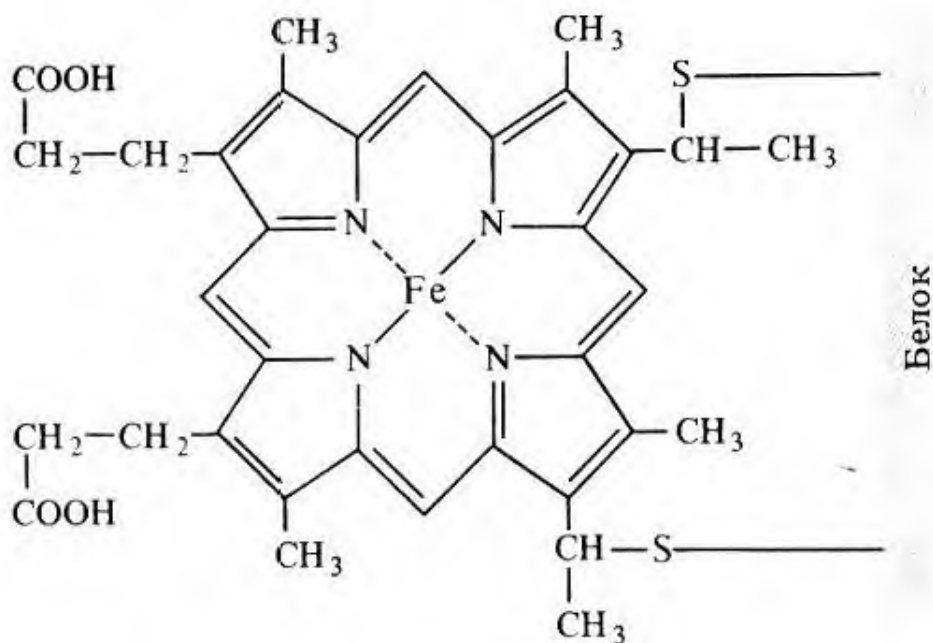


Рис. 5. Структура гема цитохромов P450 (www.farmf.ru).

Помимо биотрансформации ксенобиотиков, ферменты цитохрома P450 играют важнейшую роль в окислении (Рис. 6) различных эндогенных и экзогенных соединений, участвуя в метаболизме желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, стероидных гормонов.



Рис. 6. Окисление ксенобиотиков при помощи цитохромов P450 (www.farmf.ru).

Суперсемейство цитохрома Р450 состоит из 57 различных ферментов, каждый из которых кодируется отдельным геном. Название каждого гена состоит из букв «СYP», обозначающих суперсемейство цитохрома Р450, следующего за ним номера семейства, заглавной буквы, соответствующей определенному подсемейству, и номера индивидуального гена (например, *CYP1A1*).

В настоящее время известно 18 семейств и 43 подсемейства ферментов цитохрома Р450 (Табл. 3).

## Изоформы семейства цитохрома P450 и метаболизируемые ими лекарственные средства

| Семейство | Ген            | Функция   | Хромосомная локализация     | Субстрат   |
|-----------|----------------|---|-----------------------------|--|
| CYP1      | <i>CYP1A1</i>  | Метаболизм различных ЛС и стероидных гормонов (в особенности эстрогена) | 15q24.1                     | гранисетрон (серотонинергическое, противорвотное); деферазирокс (антидот железа); варфарин (непрямой антикоагулянт); оланзапин (нейролептики), карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота (противоэпилептическое); капецитабин, доцетаксел (противоопухолевые)  |
|           | <i>CYP1A2</i>  |   |                             | кофеин; клопидогрель (антиагрегант); карбамазепин (противоэпилептическое); деферазирокс (антидот железа); эсциталопрам, пароксетин (антидепрессант); хлорпромазин, флуфеназин, тиоридазин, трифлуороперазин, оланзапин, клозапин (нейролептики); лефлуномид (иммунодепрессант); пароксетин (антидепрессант), эрлотиниб (противоопухолевый) |
|           | <i>CYP1B1</i>  |   | 2p22.2                      | циклофосфамид, паклитаксел, фтороурацил (противоопухолевые)  |
| CYP2      | <i>CYP2A6</i>  | Метаболизм различных ЛС и стероидных гормонов                           | 19q13.2                     | никотин; эфавиренз (антиретровирусное); бупропион (антидепрессант); тегафур, летрозол (противоопухолевые)  |
|           | <i>CYP2A7</i>  |   |                             |  |
|           | <i>CYP2A13</i> |   | никотин; кумарин (алкалоид) |  |
|           | <i>CYP2B6</i>  |   |                             | эфавиренз (антиретровирусные); невирапин (противовирусные); метадон (опиоидный анальгетик); миртазапин, бупропион (антидепрессанты); пропофол, кетамин (препараты для наркоза); циклофосфамид, иматиниб (противоопухолевые); этамбутол, изониазид, пиразинамид, рифампин (противотуберкулезные)  |

| Семейтво | Ген            | Функция | Хромосомная локализация | Субстрат   |
|----------|----------------|---------|-------------------------|--|
|          | <i>CYP2C8</i>  |         | 10q23.33                | росиглитазон, репаглинид, пиоглитазон (гипогликемические); такролимус, микофенолат мофетил (иммунодепрессанты); паклитаксел (противоопухолевое); памидроновая кислота, золедроновая кислота (корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани); монтелукаст (бронхолитик); циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил (противоопухолевые)  |
|          | <i>CYP2C9</i>  |         |                         | фенитоин (антиаритмическое, противозпилептическое); варфарин, аценокумарол (антикоагулянты непрямого действия); мелоксикам, флурибупрофен, лорноксикам, диклофенак (нестероидные противовоспалительные); зафирлукаст (бронхолитик); оланзапин (нейролептики), тримипрамин, доксепин (антидепрессант), вальпроевая кислота (противозпилептическое); лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина II), производные сульфонилмочевины (гипогликемические)   |
|          | <i>CYP2C18</i> |         |                         | варфарин (непрямой антикоагулянт)  |
|          | <i>CYP2C19</i> |         |                         | клопидогрель, прасугрел (антиагреганты); вориконазол (противогрибковое); циталопрам, сертралин, амитриптилин, эсциталопрам, кломипрамин, доксепин, бупропион (антидепрессанты); ланзопразол, рабепразол, омепразол, мефенитоин, пантопразол, эзомепразол (ингибиторы протонного насоса); циклофосфамид., фторурацил, икотиниб, тамоксифен, бусульфан (противоопухолевое); карилопродол (миорелаксант); нелфинавир, этравириин (антиретровирусное); такролимус (иммунодепрессанты); феназепам (анксиолитик); фенитоин (антиаритмическое, противозпилептическое) |

| Свойства | Ген           | Функция | Хромосомная локализация | Субстрат   |
|----------|---------------|---------|-------------------------|--|
|          | <i>CYP2D6</i> |         | 22q13.2                 | пароксетин, нортриптилин, амитриптилин, клопирамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, тримипрамин, флувоксамин, венлафаксин, миртазапин, циталопрам, эсциталопрам, миансерин, вортиоксетин, мапротилин, опипрамол, флуоксетин (антидепрессанты); атомоксетин (адреномиметик); ондансетрон, доласетрон, гранисетрон (противорвотное); трамадол (опиоидный ненаркотический анальгетик); тамоксифен (противоопухолевое); кодеин, оксикодон, гидрокодон (опиоидный наркотический анальгетик); толтеродин (м-холинолитик); донепезил, галантамин (м-, н-холиномиметик); метопролол, тимолол (бета-адреноблокатор); флекаинид, пропafenон (антиаритмическое); рисперидон, оланзапин, тиоридазин, галоперидол, арипипразол (нейролептики); невирапин (противовирусное); аспирин (НПВС), берберин (желчегонное), ловастатин (гипохолестеринемическое), илоперидон (антипсихотик), толперизон (н-холинолитик); карведилол (альфа-и бета-адреноблокатор); гефитиниб (противоопухолевое) |
|          | <i>CYP2E1</i> |         | 10q26.3                 | цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, флударабин, гемтузумаб озогамидин, идарубицин (противоопухолевые)   |
|          | <i>CYP2F1</i> |         | 19q13.2                 | иматиниб (противоопухолевое)   |
|          | <i>CYP2J2</i> |         | 1p32.1                  | такролимус (иммунодепрессант)  |
|          | <i>CYP2R1</i> |         | 11p15.2                 | пэгинтерферон-альфа-2b (иммуномодулятор); рибавирин (противовирусный)  |
|          | <i>CYP2S1</i> |         | 19q13.2                 |  |

| Свойства | Ген            | Функции  | Хромосомная локализация | Субстрат   |
|----------|----------------|--|-------------------------|--|
|          | <i>CYP2U1</i>  |  | 4q25                    |  |
|          | <i>CYP2W1</i>  |  | 7p22.3                  |  |
| CYP3     | <i>CYP3A4</i>  | Метаболизм различных ЛС и стероидных гормонов (в особенности тестостерона) | 7q22.1                  | такролимус, сиролимус (иммунодепрессанты); эверолимус, паклитаксел, доцетаксел, блеомицин, цисплатин, циклоспорин, экземе-стан, тамоксифен (противоопухолевые); флувастатин, симвастатин, аторвастатин (гипохолестеринемические); амлодипин (блокатор Са каналов); индинавир, эфавиренз, атазанавир (антиретровирусные); мидазолам (средства для наркоза); метадон, фентанил, бупренорфин (опиоидный наркотический анальгетик); карбамазепин (противоэпилептический); эритромицин (антибиотик); силденафил (стимулятор эректильной функции); лумефантрин (противомалярийный); тикагрелор, клопидогрел (антиагрегант); рисперидон (нейролептик); вориканазол (противогрибковый) |
|          | <i>CYP3A5</i>  |  |                         | атазанавир (антиретровирусный)   |
|          | <i>CYP3A7</i>  |  |                         | такролимус (иммуномодулятор)   |
|          | <i>CYP3A43</i> |  |                         | тикагрелор (антиагрегант); оланзапин (нейролептик)   |
| CYP4     | <i>CYP4A11</i> | Метаболизм арахидоновой кислоты, жирных кислот и некоторых ЛС              | 1p33                    |  |
|          | <i>CYP4A22</i> |  |                         |  |
|          | <i>CYP4B1</i>  |  |                         | доцетаксел (противоопухолевый)   |
|          | <i>CYP4F2</i>  |  | 19p13.12                | варфарин, аценокумарол (антикоагулянты); клопидогрел (антиагрегант); витамин Е, витамин К, аспирин   |
|          | <i>CYP4F3</i>  |  |                         |  |
|          | <i>CYP4F8</i>  |  |                         |  |



| Свойства | Ген                   | Функции  | Хромосомная локализация | Субстрат   |
|----------|-----------------------|--|-------------------------|--|
|          | <i>CYP4F11</i>        |  |                         | варфарин (антикоагулянт)   |
|          | <i>CYP4F12</i>        |  |                         |  |
|          | <i>CYP4F22</i>        |  |                         |  |
|          | <i>CYP4V2</i>         |  | 4q35.1-q35.2            |  |
|          | <i>CYP4X1</i>         |  | 1p33                    |  |
|          | <i>CYP4Z1</i>         |  |                         |  |
| CYP5     | <i>CYP5A</i>          | Образование тромбоксана A2 (тромбоксан A2-синтаза) | 7q34                    | глибенкламид (гипогликемический)   |
| CYP7     | <i>CYP7A1</i>         | Метаболизм холестерина и синтез желчных кислот     | 8q12.1                  | аторвастатин (гипохолестеринемический)   |
|          | <i>CYP7B</i>          |  | 8q12.3                  |  |
| CYP8     | <i>CYP8A1 (PTGIS)</i> | Метаболизм холестерина и синтезе желчных кислот    | 20q13.13                |  |
|          | <i>CYP8B1</i>         |  | 3p22.1                  |  |
| CYP11    | <i>CYP11A1</i>        | Биосинтез стероидов                                | 15q24.1                 |  |
|          | <i>CYP11B1</i>        |  |                         |  |
|          | <i>CYP11B2</i>        |  | 8q24.3                  | беназеприл, имидаприл (ингибиторы АПФ); кандесартан (антагонист рецепторов ангиотензина II)  |
| CYP17    | <i>CYP17A1</i>        | Синтез кортизола (17-альфа гидроксилаза)           | 10q24.32                |  |
| CYP19    | <i>CYP19A1</i>        | Биосинтез эстрогена (эстроген синтаза)             | 15q21.2                 | анастрозол, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, экземестан, фторурацил, паклитаксел, тамоксифен, летрозол (противоопухолевые) |

| Свойства | Ген            | Функции   | Хромосомная локализация | Субстрат  |
|----------|----------------|---|-------------------------|---|
| CYP20    | <i>CYP20A1</i> |   | 2q33.2                  |   |
| CYP21    | <i>CYP21A2</i> | Синтез кортизола и альдостерона (21 $\beta$ -гидролаза) | 6p21.33                 |   |
| CYP24    | <i>CYP24A1</i> | Метаболизм витамина Д (митохондриальная монооксигеназа) | 20q13.2                 | деферазирокс (антацид железа), теллапревир (противовирусный)          |
| CYP26    | <i>CYP26A1</i> | Метаболизм витамина А (ретиноевой кислоты)              | 10q23.33                |   |
|          | <i>CYP26B1</i> |   | 2p13.2                  |   |
|          | <i>CYP26C1</i> |   | 10q23.33                |   |
| CYP27    | <i>CYP27A1</i> | Биосинтез желчных кислот и метаболизм витамина Д3       | 2q35                    |   |
|          | <i>CYP27B1</i> |   | 12q14.1                 | пэгинтерферон-альфа-2b (иммуномодулятор); рибавирин (противовирусный) |
|          | <i>CYP27C1</i> |   | 2q14.3                  |   |
| CYP39    | <i>CYP39A1</i> | Метаболизм желчных кислот                               | 6p12.3                  |   |
| CYP46    | <i>CYP46A1</i> | Биосинтез холестерина (холестерин-24-гидроксилаза)      | 14q32.2                 |   |
| CYP51    | <i>CYP51A1</i> | Биосинтез холестерина (ланостерол-14-альфа-деметилаза)  | 7q21.2-21.3             | глибенкламид (гипогликемический)                                      |

Ферменты цитохрома Р450 катализируют разнообразные биохимические реакции, в том числе гидроксилирование ароматических углеводов (Рис. 7); гидроксилирование гетероциклических углеводов (Рис. 8); гидроксилирование циклических предельных углеводов (таких как циклогексан), окислительное дезаминирование (Рис. 9); N-окисление (например, диметиланилина).



Рис. 7. Гидроксилирование анилина при помощи цитохрома Р450 (www.farmf.ru).

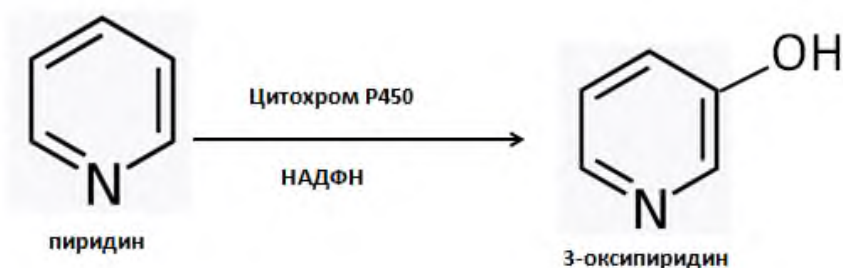


Рис. 8. Гидроксилирование пиридина при помощи цитохрома Р450 (www.farmf.ru).



Рис. 9. Катализ окислительного дезаминирования цитохромом Р450 (www.farmf.ru).

Реакции гидроксирования посредством цитохром Р450-зависимых монооксигеназ происходят с участием молекулярного кислорода и НАДФН в качестве донора электрона. НАДФ — никотинамидадениндинуклеотид-фосфат — кофермент, участвующий в окислительно-восстановительных реакциях метаболизма разнообразных веществ в организме человека (Рис. 10). Ферменты цитохрома Р450 могут обладать как оксигеназной, так и монооксигеназной активностью, то есть являются оксидазами со смешанной функцией.

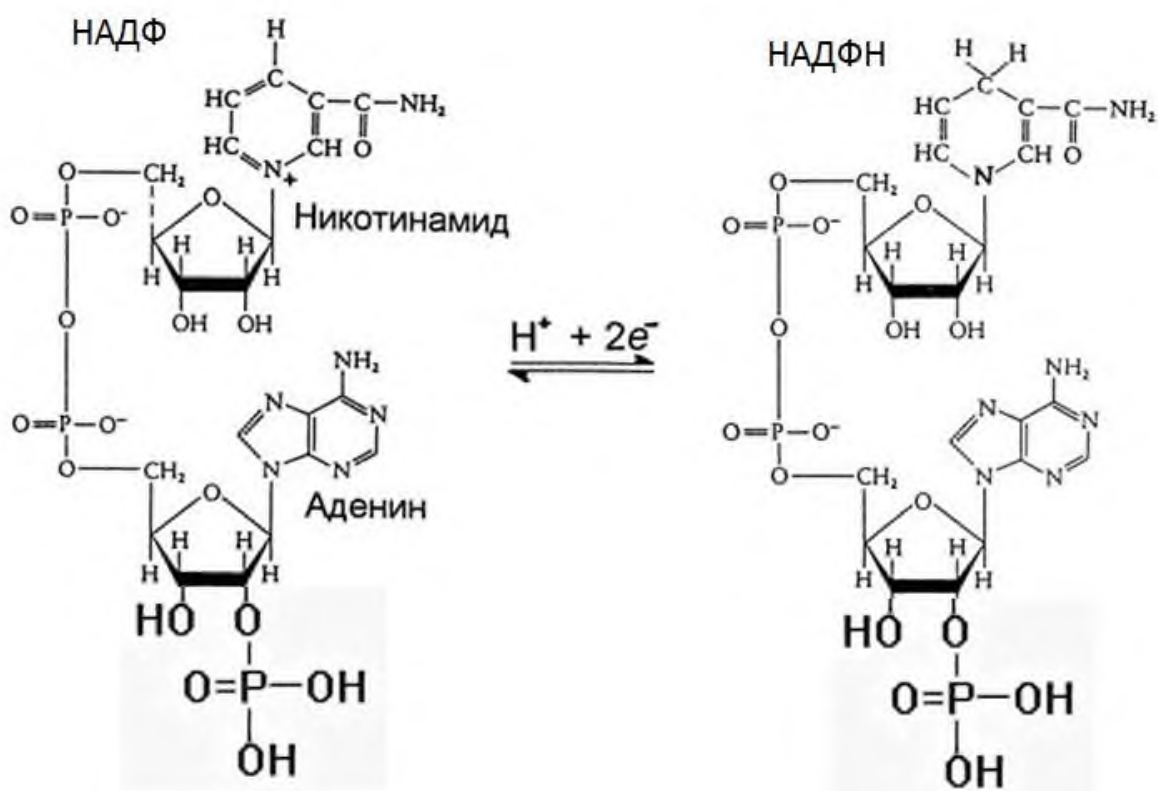


Рис. 10. Структура НАДФН (НАДФ<sup>+</sup>) и обратимый механизм присоединения электрона ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Ферменты цитохрома Р450 обеспечивают метаболизм около 75% всех ЛС (см. табл. 3). Большинство препаратов инактивируются при участии изоформ Р450, но некоторые, наоборот, превращаются с их помощью из пролекарств в активные формы (клопидогрель, трамадол).

Многие лекарства также способны изменять активность ферментов цитохрома Р450 либо путем индукции (стимулирования биосинтеза), либо непосредственного подавления активности (ингибирования) ферментов. По-

добные лекарственные взаимодействия необходимо учитывать при подборе фармакотерапии, особенно если речь идет о ЛС с выраженными побочными эффектами или узкой шириной терапевтического действия.

Помимо лекарств, на активность различных изоформ цитохрома P450 могут влиять другие вещества. В частности, флавоноид нарингин и фуранокумарины бергамоттин, дигидроксибергамоттин и парадисин-А, которые содержатся в грейпфруте, лайме, помело и некоторых других цитрусовых, подавляют активность фермента CYP3A4, который участвует в метаболизме разнообразных ЛС, в том числе блокаторов кальциевых каналов, антидепрессантов, цитостатиков, противоаритмических препаратов, глюкокортикоидов, блокаторов рецепторов ангиотензина II и многих других. Зверобой, напротив, индуцирует CYP3A4, но подавляет CYP1A1 и CYP1B1. Табачный дым повышает активность CYP1A2, субстратами которого является кофеин, многие антидепрессанты, нейролептики, теофиллин и др.

Частота встречаемости различных аллельных вариантов генов ферментов цитохрома P450 может значительно варьировать в разных этнических группах. Так, аллель *CYP2C9\*2*, связанный с пониженной активностью фермента, обнаруживается у 11% представителей европейской популяции и у 0,1% жителей азиатских стран.

#### 4.2. ДИГИДРОПИРИМИДИНДЕГИДРОГЕНАЗА

Дигидропиримидиндегидрогеназа — фермент, участвующий в метаболизме пиримидиновых азотистых оснований тимина и урацила с образованием β-аланина. Ген *DPYD* локализован на 1p21.3 и состоит из 26 экзонов.

Помимо эндогенных соединений, дигидропиримидиндегидрогеназа участвует в метаболизме противоопухолевого препарата из группы антагонистов пиримидинов, 5-фторурацила (Рис. 11). Соответственно, у людей с дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы, вызванной мутацией в гене *DPYD*, наблюдается токсический эффект при приеме стандартных доз 5-фторурацила.

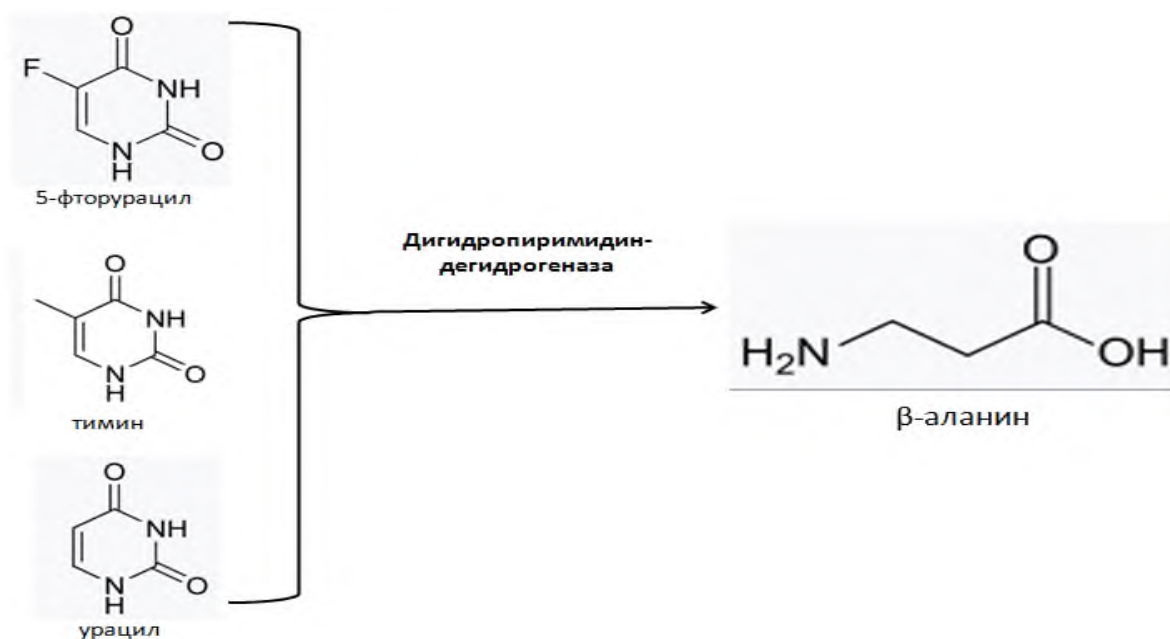


Рис. 11. Схема воздействия дигидропиримидиндегидрогеназы (www.farmf.ru).

Согласно литературным данным, около половины всех случаев токсического эффекта 5-фторурацила обусловлено наличием в геноме больных мутаций в гене *DPYD*. В соответствии с этим, перед началом химиотерапии 5-фторурацилом у онкобольных рекомендуется проведение генотипирования с целью выявления мутаций в гене *DPYD*. Для данного гена характерно наличие мажорной (наиболее часто встречающейся) мутации *IVS14+1 G>A* (rs3918290), которая связана с заменой гуанина на аденин в положении +1 в интроне 14, приводящей к делеции экзона 14. Как следствие, у гомозиготных носителей этой мутации наблюдается полное отсутствие активности фермента, а у гетерозиготных — снижение активности дигидропиримидиндегидрогеназы в два раза, что приводит к накоплению 5-фторурацила и повышению его токсического действия.

### 4.3. АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Алкогольдегидрогеназы — это группа ферментов, которые в присутствии НАД катализируют окисление спиртов до альдегидов, а также ацеталей до кетонов (Рис. 12). Субстратами алкогольдегидрогеназ, помимо этилового

спирта и других спиртов, являются стероиды, гидроксильированные жирные кислоты, альдегиды и 4-гидроксиноненаль.

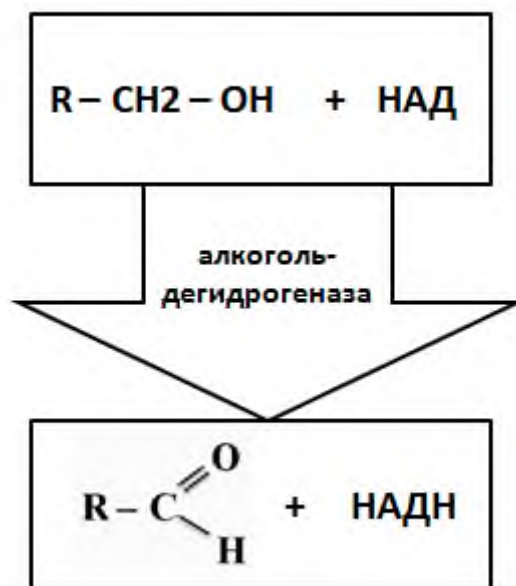


Рис. 12. Схема биотрансформации ЛС под действием алкогольдегидрогеназы.

Известно 5 классов алкогольдегидрогеназ, наибольшее значение из которых имеет форма, представленная в печени и относящаяся к классу 1.

Алкогольдегидрогеназы 1 класса представляют собой димеры, состоящие из субъединиц альфа, бета и гамма, которые кодируются генами *ADH1A*, *ADH1B*, *ADH1C*. Эти гены экспрессируются в печени и слизистой желудка, их продукты образуют как гомо-, так и гетеродимеры, и участвуют в метаболизме этилового спирта.

Гены *ADH1A*, *ADH1B* и *ADH1C* локализованы на длинном плече хромосомы 4 (4q23) в регионе, образовавшемся в процессе эволюции в результате дубликации гена. Существуют значительные различия полиморфной структуры и частоты аллелей этих генов в различных популяциях.

Высокий уровень экспрессии гена *ADH1B* в печени позволяет предположить, что он играет важную роль в метаболизме этанола. Описано несколько полиморфных вариантов гена *ADH1B*, влияющих на активность фермента.

Известен полиморфизм гена *ADH1B*, обусловленный заменой аденина на гуанин в 175 позиции нуклеотидной последовательности (rs1229984) в экзоне 3, приводящей к замене аргинина (аллель *ADH1B\*1*) на гистидин (аллель *ADH1B\*2*) в 47 позиции аминокислотной последовательности.

Показано, что у носителей аллеля *ADH1B\*2* отмечается более высокая активность фермента, и, соответственно, ускоренное превращение этанола в ацетальдегид. Это приводит к тому, что при приеме алкоголя происходит быстрое накопление ацетальдегида, обладающего токсическим воздействием на организм. Таким образом, для носителей этого аллеля характерна повышенная чувствительность к алкоголю и меньшая подверженность к алкоголизму.

#### 4.4. АЛЬДЕГИДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Альдегиддегидрогеназы — ферменты, катализирующие биохимические реакции окисления альдегидов ( $R-C(=O)-H$ ) до карбоксильных кислот ( $R-C(=O)-O-H$ ).

Поскольку альдегидная группа имеется в структуре многих химических веществ, субстратами альдегиддегидрогеназы является широкий ряд ксенобиотиков, в том числе бензальдегид, хлоралгидрат, пиридоксальфосфат (Рис. 13), а также значительное число эндогенных соединений.

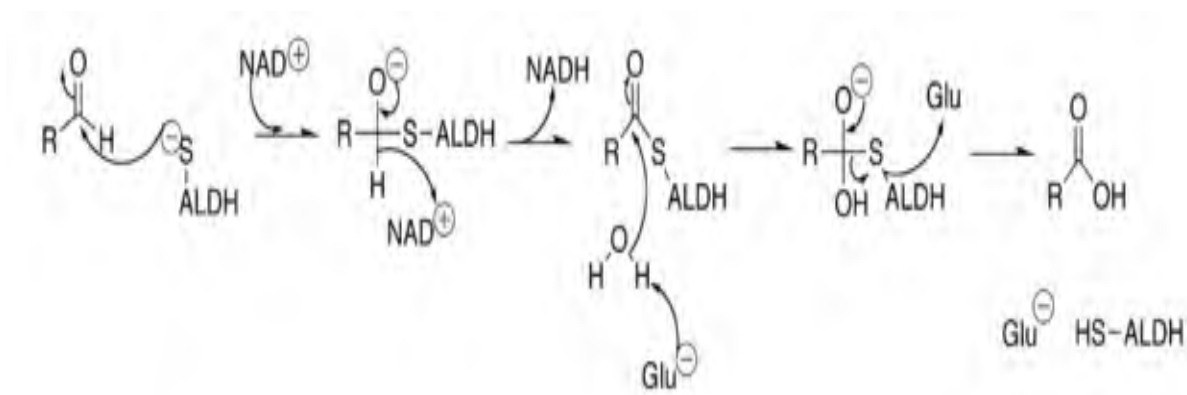


Рис. 13. Механизм катализа при помощи альдегиддегидрогеназы ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).



У человека выявлено 19 генов, кодирующих альдегиддегидрогеназы, из них только изоферменты класса I (ALDH1) и класса II (ALDH2), кодируемые генами *ALDH1A* и *ALDH2*, соответственно, являются значимыми для метаболизма ацетальдегида, образующегося в результате биотрансформации этанола.

Ген *ALDH1A1* экспрессируется в цитоплазме клеток различных тканей, наиболее высока его активность в печени. Ген *ALDH2* экспрессируется в митохондриях клеток печени, почек, мышечной ткани и сердце. Ген *ALDH1A1* локализован на хромосоме 9 (9q21.13) и состоит из 13 экзонов. Ген *ALDH2* локализован на хромосоме 12 (12q24.12) и также содержит 13 экзонов.

Описан полиморфный вариант rs671 гена *ALDH2*, связанный с заменой глутаминовой кислоты (аллель *ALDH2\*1*) на лизин (аллель *ALDH2\*2*) в 504 позиции аминокислотной последовательности белка. Известно, что у носителей мутантного аллеля *ALDH2\*2* снижена активность альдегиддегидрогеназы, и, как следствие, нарушен метаболизм ацетальдегида. Это приводит к развитию выраженного токсического эффекта при приеме алкоголя, в частности, сильному покраснению лица. Кроме того, у носителей аллеля *ALDH2\*2* прием алкоголя ассоциирован с развитием злокачественных новообразований.

Частота мутантного аллеля *ALDH2\*2* значительно варьирует в разных популяциях. Особенно часто (до 50%) этот аллель встречается у жителей Восточной Азии. Мутантный аллель *ALDH2\*2* наиболее распространен в Японии, где было проведено клинико-фармакогенетическое исследование и обнаружено, что у 41% обследуемых людей из группы контроля, не страдающих алкоголизмом, выявляется дефицит фермента *ALDH2*, в то время как менее 5% страдающих от алкоголизма имеют дефицит *ALDH2*.

#### **4.5. БУТИРИЛХОЛИНЕСТЕРАЗА**

Еще в 1952 году Bourne J.G. et al. описали случаи продолжительной остановки дыхания (более 2 часов вместо обычных 2 минут) у 546 больных при применении суксаметония (дитилина). В результате биохимического ис-

следования было обнаружено, что у этих больных значительно снижена активность фермента бутирилхолинестеразы (также известного как псевдохолинестераза). Исследование семейного анамнеза с использованием клинико-генеалогического метода позволило определить аутосомно-рецессивный тип наследования данной патологии.

Бутирилхолинестераза — это неспецифический фермент гидролиза ацетилхолина (Рис. 14). Помимо этого, данный фермент метаболизирует широко применяемый в анестезиологии миорелаксант суксаметоний. Бутирилхолинестераза кодируется геном *BCHE*, локализованным на хромосоме 3 (3q26.1). У людей с дефицитом бутирилхолинестеразы, обусловленным мутациями в гене *BCHE*, применение дитилина вызывает длительную остановку дыхания (апноэ) — более 2 часов, что может привести к летальному исходу. В связи с этим генотипирование с целью выявления мажорных мутаций в гене *BCHE* имеет большое значение для снижения смертности от применения миорелаксантов.

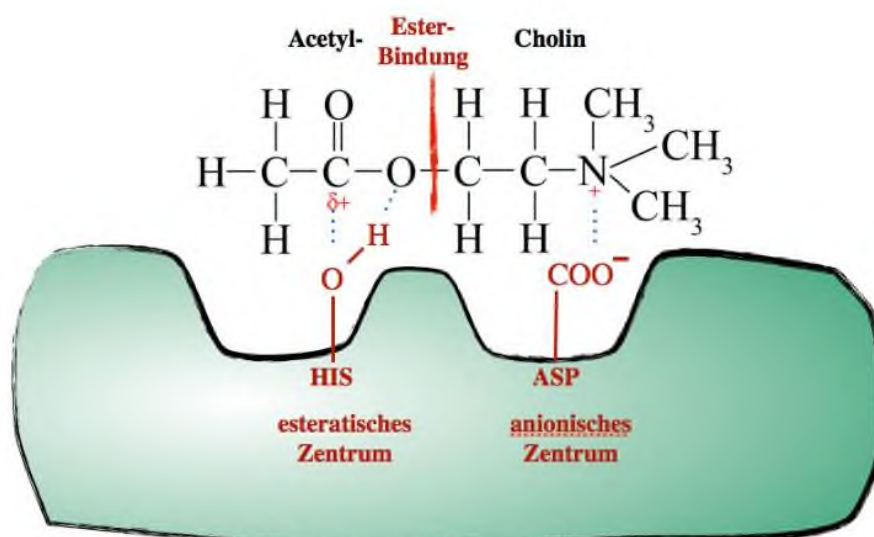


Рис. 14. Схема каталитической функции ацетилхолинестеразы (u-helmich.de).

Если генотипирование не проводилось, а применение суксаметония вызвало длительное апноэ, рекомендуется внутривенное введение пациенту

свежей донорской крови с нормальной активностью бутирилхолинестеразы, или растворов данного фермента, выделенных из донорской крови. Кроме того, для людей с дефицитом бутирилхолинестеразы характерна повышенная чувствительность к антихолинестеразным препаратам и фосфорорганическим веществам. Для большинства популяций Европы частота встречаемости гомозигот по мутантному аллелю гена *BCHE* достигает от 1:3000 до 1:2000 населения. Доля гетерозиготных носителей мутантного аллеля в большинстве стран составляет от 2 до 4%, хотя в некоторых популяциях частота встречаемости может быть значительно выше. Например, у евреев Ирака и Ирана доля гетерозиготных носителей мутантного аллеля *BCHE* составляет 10%, а частота встречаемости гомозигот — до 1:400.

#### 4.6. ПАРАОКСОНАЗЫ

Параоксоназы – это ферменты, относящиеся к классу арилэстераз, которые обеспечивают гидролиз фосфорорганических соединений (к которым относятся пестициды и нейропаралитические отравляющие вещества, такие, как зарин и зоман), а также арилэфиров, тиолактонов, эфиров эстрогена и окисленных липопротеидов (Рис. 15). Благодаря своей активности в отношении перекисного окисления липидов, параоксоназы обладают выраженным антиатеросклеротическим действием.

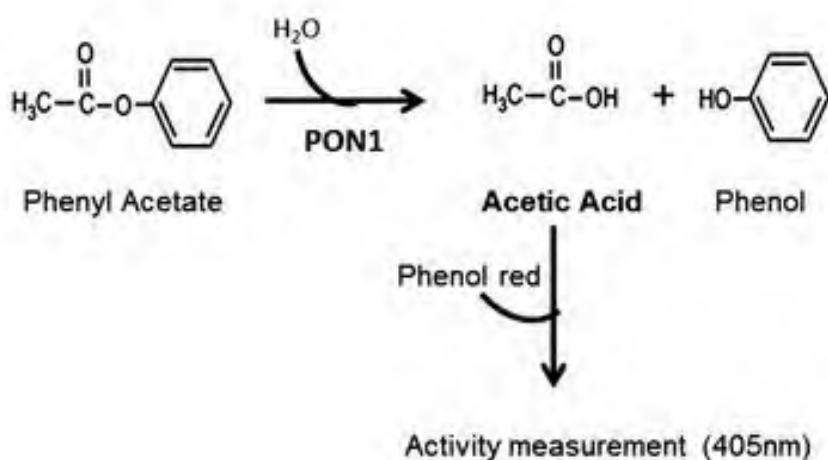


Рис. 15. Схема катализа PON1 ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Известно три фермента семейства параоксоназ — PON1, PON2 и PON3. Наибольшее значение в биотрансформации ЛС имеет фермент PON1, представляющий собой гликопротеин, состоящий из 354 аминокислот.

Ген *PON1* локализован на хромосоме 7 (7q21.3). Он кодирует фермент PON1, который синтезируется в печени и гидролизует фосфорорганические вещества, лактоны, различные сложные эфиры и циклические карбонаты. Воздействие данных веществ на людей с дефицитом PON1 вызывает выраженное токсическое поражение нервной системы.

Кроме того, мутации в гене *PON1* ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца, атеросклероза и болезни Паркинсона.

Описано несколько полиморфных вариантов гена — rs662 в шестом экзоне (замена глутамина на аргинин в 192 позиции аминокислотной последовательности), rs854560 в третьем экзоне (замена лейцина на валин в 55 позиции аминокислотной последовательности) — которые приводят к тому, что активность фермента у разных индивидуумов может различаться в 40 раз.

#### 4.7. ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ

Эпоксидгидролазы катализируют присоединение воды к эпоксидам бензола, бензпирена и другим полициклическим углеводородам, полученным в ходе реакций I фазы биотрансформации, с образованием диолов. На Рис. 16 представлена схема метаболизма противосудорожного препарата фенитоина, обладающего также антиаритмическим действием. В норме фенитоин при участии ферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP2C19 превращается в неактивный метаболит гидроксифенитоин, который затем глюкуронируется и выводится из организма. Промежуточным продуктом образования гидроксифенитоина является ареноксид, который при помощи эпоксидгидролазы превращается в дигидродиол.

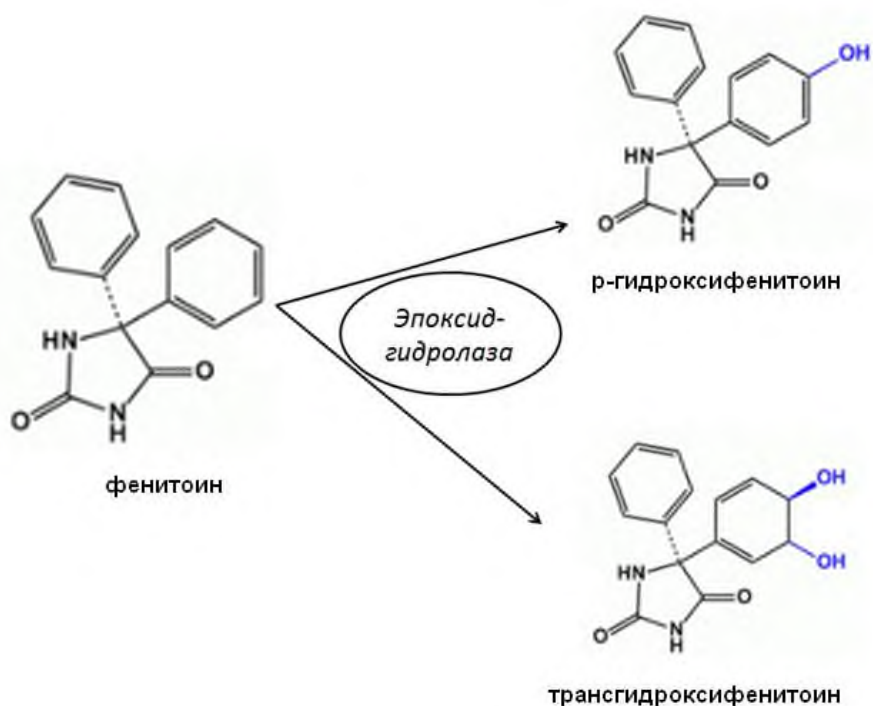


Рис. 16. Каталитическая функция эпоксидгидролазы ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

У человека обнаружено четыре изоформы эпоксидгидролаз: микросомальная (mEH), растворимая (sEH), EH3 и EH4, кодируемые генами *EPHX1* (1q42.1), *EPHX2* (8p21), *EPHX3* (19p13.13) и *EPHX4* (1p22.1), соответственно. Микросомальная эпоксидгидролаза локализована в эндоплазматическом ретикулуле клеток большинства тканей человека и участвует в метаболизме многих токсинов, ЛС и канцерогенов, обеспечивая системную защиту от этих агентов. Растворимая эпоксидгидролаза дополняет действие микросомальной благодаря своей субстрат-специфичности, обезвреживая ряд ксенобиотиков, обладающих мутагенным, токсическим и канцерогенным действием. Помимо этого, растворимая эпоксидгидролаза играет важную роль в метаболизме эндогенных липидных эпоксидов, таких, как эпоксиэйкозатриеновая кислота (сигнальная липидная молекула аутокринного и паракринного типа) и оксид сквалена (ключевое промежуточное звено в синтезе холестерина).

Ген *EPHX1* локализован на хромосоме 1 (1q42.1) и содержит 10 экзонов. Выявлены два полиморфных варианта в гене *EPHX1*, rs1051740 (миссенс-мутация Т>С, приводящая к замене тирозина на гистидин в 113 положе-

нии (Tyr113His) аминокислотной последовательности) и rs2234922 (миссенс-мутация A>T или A>G, приводящая к замене гистидина на лейцин или аргинин, соответственно, в 139 положении (His139Arg) аминокислотной последовательности). В результате этих замен образуются формы белка с различной стабильностью и измененной ферментной активностью (до 30% от нормы). У женщин-носительниц аллелей 113His и 139Arg, принимавших во время беременности фенитоин для лечения эпилепсии, наблюдался повышенный риск рождения детей с врожденными пороками развития.

Ген *EPHX2* локализован на хромосоме 8 (8p21.2). Мутации в данном гене ассоциированы с развитием семейной гиперхолестеринемии.

Выявлена также ассоциация гена *EPHX1* с раком легких, эмфиземой и обструктивной пневмонией у курящих. Это обусловлено важной ролью эпоксидгидролазы в биотрансформации канцерогенов, содержащихся в сигаретном дыму, в частности, эпоксидбезантрацена (Рис. 17).

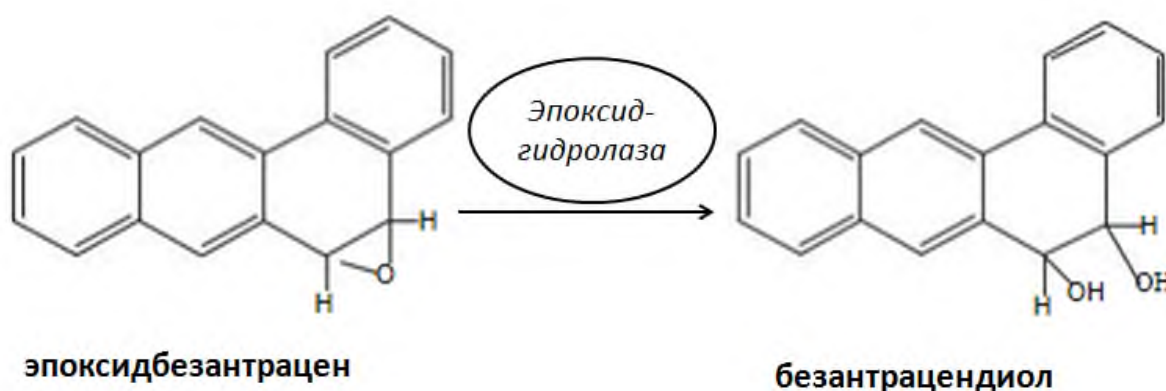


Рис. 17. Роль эпоксидгидролазы в биотрансформации канцерогенного эпоксидбезантрацена .

## 5. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ I ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Мутации в генах ферментов, участвующих в биотрансформации ЛП, могут приводить к:

1) полной инактивации белкового продукта гена вследствие изменения аминокислотной последовательности функциональных доменов (миссенс-мутации) или выработке укороченной молекулы белка при образовании стоп-кодона (нонсенс- или frameshift-мутации);

2) снижению каталитической активности фермента при замене аминокислотной последовательности белка (миссенс-мутация);

3) повышению активности фермента при изменении нуклеотидных последовательностей регуляторной области гена или появления дополнительных копий гена.

Наличие в геноме полиморфных вариантов генов ферментов, обеспечивающих метаболизм ЛС, приводит к тому, что у разных людей один и тот же препарат может метаболизироваться с различной скоростью. В соответствии с этим выделяют следующие группы:

- экстенсивные метаболизаторы — носители двух аллелей «дикого» типа (гомозиготы), характеризующиеся нормальным метаболизмом ЛС;

- быстрые метаболизаторы — носители мутантных аллелей генов биотрансформации ЛС, связанных с повышенной активностью фермента, благодаря чему скорость метаболизма ЛС значительно возрастает, и стандартные дозы ЛС не дают должного эффекта;

- медленные метаболизаторы — носители мутантных аллелей генов биотрансформации ЛП, связанных с полной инактивацией или снижением активности фермента.

Иногда дополнительно выделяют группу промежуточных метаболизаторов, которая по скорости биотрансформации ЛС находится между экстен-

сивными и медленными метаболиторами. Если для фенотипического проявления быстрого или медленного метаболизма достаточно одного мутантного аллеля, наследование данного признака будет аутосомно-доминантным. Если для фенотипического проявления быстрого или медленного метаболизма необходимо наличие обоих мутантных аллелей одного и того же гена, наследование будет аутосомно-рецессивным.

Таблица 4

**Типы метаболиторов в зависимости от генетических особенностей ферментов I фазы биотрансформации лекарственных средств**

| <b>Тип нарушения</b>                                     | <b>Группа</b>              | <b>Генетические основы</b>  |
|--|----------------------------|---|
| Сниженная функция (несинонимичная замена)                | Быстрые метаболиторы       | Дополнительная копия гена   |
|  | Экстенсивные метаболиторы  | Нормально функционирующий ген                                     |
|  | Промежуточные метаболиторы | Один аллель с резко сниженной или отсутствующей функциональностью |
| Потеря функции (делеция гена или сдвиг рамки считывания) | Медленные метаболиторы     | Два нефункциональных аллеля                                       |

В соответствии с особенностями фенотипов, обусловленных полиморфными вариантами генов биотрансформации ксенобиотиков, различают 3 типа нежелательных реакций на ЛП:

1) толерантность — отсутствие эффекта при введении стандартной дозы ЛС. Развивается у быстрых метаболиторов. Для достижения эффекта необходимо повышение дозы ЛП;

2) токсический эффект (повышенная чувствительность) — проявления передозировки при стандартной дозе ЛС. Развивается у медленных метаболиторов. В данном случае необходимо либо значительное снижение дозы данного ЛС, либо назначение ЛС из другой группы;



3) парадоксальная реакция — неожиданные, исходя из механизма действия ЛП, осложнения.

Примером парадоксальной реакции является злокачественная гипертермия, развивающаяся при использовании наркоза (фторотан, этиловый эфир) и миорелаксантов.

Злокачественная гипертермия вызывает около 60% летальных исходов при применении наркоза и клинически проявляется повышением температуры тела до 44°C, гипоксией, тахикардией и возможной остановкой сердца.

Причиной данной реакции являются мутации в гене *RYR1* (ryanodine receptor 1), кодирующем рианодиновый рецептор, нарушение функции которого ведет к неконтролируемому высвобождению ионов Ca из эндоплазматической сети. Ген рианодинового рецептора локализован на хромосоме 19 (19q13.2).

## 6. ФЕРМЕНТЫ II ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Вторая фаза биотрансформации (синтетическая) протекает с участием ферментов (трансфераз и лиаз), катализирующих соединение ЛС с эндогенными субстратами (глюкуроновой кислотой, глутатионом, глицином, сульфатом, метильными и ацетильными группами, водой). В результате образуются более полярные молекулы, которые обладают большей гидрофильностью, и легче выводятся из организма.

### 6.1. УДФ-ГЛЮКУРОНИЛТРАНСФЕРАЗЫ

Наиболее важной реакцией II фазы биотрансформации ЛС является глюкуронирование — присоединение к субстрату активированной уридиндифосфатом (УДФ) глюкуроновой кислоты, протекающее с участием фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы (Рис. 18). В качестве субстрата могут выступать вещества, образовавшиеся в ходе реакций I фазы биотрансформации — алифатические и ароматические спирты, карбоновые кислоты, вещества, содержащие аминогруппу или сульфгидрильную группу.



Рис. 18. Схема глюкуронирования ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Путем глюкуронирования обезвреживается большая часть наиболее часто применяемых ЛС (обезболивающие, противоэпилептические, противовирусные, противоопухолевые препараты, нейролептики, НПВС, бензодиазепины), а также других ксенобиотиков и эндогенных субстанций (билирубин, желчные кислоты, жирные кислоты, стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы, жирорастворимые витамины).

Суперсемейство УДФ-глюкуронилтрансфераз состоит из четырёх семейств (1, 2, 3 и 8) и включает 22 изоформы.

Несмотря на то, что большинство экзогенных и эндогенных субстратов могут глюкуронироваться при участии различных УДФглюкуронилтрансфераз, у части ферментов присутствует определенная субстратная специфичность.

Билирубин метаболизируется исключительно ферментом UGT1A1, UGT2B7 играет важную роль в конъюгации опиоидов, метаболизм НПВС протекает преимущественно с участием ферментов UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 и UGT2B7, парацетамол глюкуронируется в основном ферментами, относящимися к подсемейству UGT1A и т.д. (см. табл. 2).

В составе всех ферментов, принадлежащих к суперсемейству УДФглюкуронилтрансфераз, имеется идентичная полипептидная последовательность из 29 аминокислот.

Члены подсемейства UGT1A характеризуются наличием одинакового карбоксильного конца полипептидной цепи, состоящего из 245 аминокислот, кодируемых экзонами 2-5, а отличия в их строении обеспечиваются уникальной нуклеотидной последовательностью экзона 1 (Рис. 19).

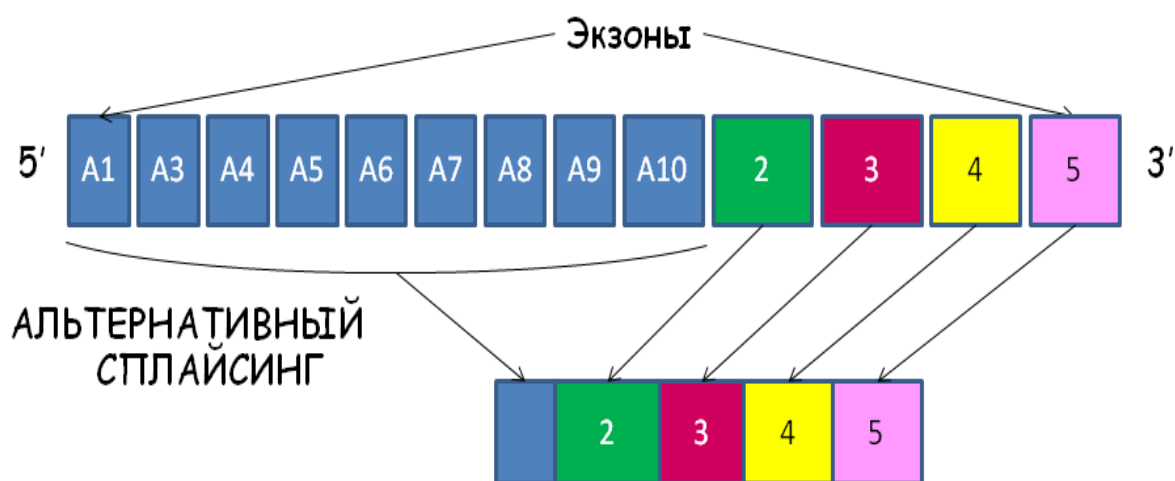


Рис. 19. Схематическое изображение локуса *UGT1A*. Ген каждого фермента семейства *UGT1A* состоит из уникального первого экзона (A1–A10) и четырех экзонов, общих для всех (экзоны 2–5). Альтернативный сплайсинг приводит к образованию различных изоформ фермента.

В отличие от семейства UGT1, ферменты, принадлежащие к семейству UGT2, кодируются различными генами, каждый из которых содержит шесть экзонов, поэтому их структура отличается на всём протяжении полипептидной цепи.

УДФ-глюкуронилтрансферазы обладают тканеспецифичностью экспрессии.

Преимущественно в печени обнаруживаются изоформы:

- UGT1A1;
- UGT1A3;
- UGT1A4;
- UGT1A6;
- UGT1A9;
- UGT2B7;
- UGT2B15.

Ко внепеченочным изоформам относятся:

- UGT1A5;
- UGT1A7;
- UGT1A8;
- UGT1A10;
- UGT2A1.

Реакции глюкуронирования могут происходить в почках, желудке, тонком и толстом кишечнике, лёгких, головном мозге, яичниках, плаценте, молочных железах и простате.

В таблице 5 представлены изоформы суперсемейства УДФ-глюкуронилтрансфераз и метаболизируемые ими ЛС.

**Изоформы суперсемейства уридиндифосфатглюкуронилтрансфераз  
и метаболизируемые ими лекарственные средства**

| Семейство | Ген           | Функция   | Хромосомная локализация | Субстрат  |
|-----------|---------------|---|-------------------------|---|
| UGT1A     | <i>UGT1A1</i> | Детоксикация ксенобиотиков (ЛС, поллютанты и т.д.) и эндогенных соединений (билирубин, стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы, нейротрансмиттеры, жирные кислоты, эйкозаноиды). | 2q37.1                  | Иринотекан (противоопухолевый); атазанавир (антиретровирусный)  |
|           | <i>UGT1A3</i> |   |                         | Атазанавир, ритонавир (антиретровирусные); деферазирокс (антидот железа); монтелукаст (бронхолитик); вальпроевая кислота (противоэпилептическое); аллопуринол, фебуксостат (противоподагрическое); метотрексат (цитостатик)                                     |
|           | <i>UGT1A4</i> |   |                         | Ламотриджин, вальпроевая кислота (противоэпилептические); аллопуринол, фебуксостат (противоподагрическое); метотрексат (цитостатик); тамоксифен (противоопухолевое)   |
|           | <i>UGT1A5</i> |   |                         | Вальпроевая кислота (противоэпилептические); аллопуринол, фебуксостат (противоподагрическое); метотрексат (цитостатик)  |
|           | <i>UGT1A6</i> |   |                         | Даунорубицин, доксорубицин (противоопухолевые антибиотики)  |
|           | <i>UGT1A7</i> |   |                         | Атазанавир, ритонавир (антиретровирусные); вальпроевая кислота, окскарбазепин (противоэпилептическое); аллопуринол, фебуксостат (противоподагрические); метотрексат (цитостатик)  |
|           | <i>UGT1A8</i> |   |                         | Ралоксифен (модулятор рецепторов эстрогена); циклоспорин, микофенолата мофетил, сиролимус, такролимус (иммунодепрессант); вальпроевая кислота, окскарбазепин (противоэпилептическое); аллопуринол, фебуксостат (противоподагрические); метотрексат (цитостатик) |

| Семейство | Ген            | Функция | Хромосомная локализация | Субстрат   |
|-----------|----------------|---------|-------------------------|--|
|           | <i>UGT1A9</i>  |         |                         | вальпроевая кислота, окскарбазепин (противоэпилептические); аллопуринол, фебуксостат (противоподагрическое); метотрексат (цитостатик); микофенолат мофетил (иммунодепрессант); сим-вастатин (гипохолестеринемическое); парацетамол (жаропонижающее); иринотекан, сорафениб (противоопухолевое) |
|           | <i>UGT1A10</i> |         |                         | Вальпроевая кислота, окскарбазепин (противоэпилептические); аллопуринол, фебуксостат (противоподагрическое); метотрексат (цитостатик)  |
| UGT2A     | <i>UGT2A1</i>  |         | 4q13.3                  | Иматиниб (противоопухолевое)   |
|           | <i>UGT2A2</i>  |         |                         |  |
|           | <i>UGT2A3</i>  |         |                         |  |
| UGT2B     | <i>UGT2B4</i>  |         | 4q13.3                  |  |
|           | <i>UGT2B7</i>  |         |                         | Зидовудин, эфавиренз (антиретровирусные); морфин, кодеин, метадон, фентанил, (опиоидные наркотические анальгетики); ламотриджин, окскарбазепин, вальпроевая кислота, карбамазепин (противоэпилептические); микофенолат мофетил (иммунодепрессант); тикагрелор (антиагрегант)                   |
|           | <i>UGT2B10</i> |         |                         | Никотин  |
|           | <i>UGT2B11</i> |         |                         |  |
|           | <i>UGT2B15</i> |         |                         | Лоразепам, оксазепам (анксиолитики); парацетамол (жаропонижающее)  |
|           | <i>UGT2B17</i> |         |                         |  |
|           | <i>UGT2B28</i> |         |                         |  |
|           |                |         |                         |  |

Окончание табл. 5

| <b>Свойства</b> | <b>Ген</b>    | <b>Функции</b>  | <b>Хромосомная локализация</b> | <b>Субстрат</b>   |
|-----------------|---------------|---|--------------------------------|---|
| UGT3            | <i>UGT3A1</i> | Биотрансформация стероидов, биогенных аминов, жирорастворимых витаминов, липидов, ЛС и ксенобиотиков. | 5p13.2                         | Урсодезоксихолевая кислота (гепатопротекторное, холелитическое) |
|                 | <i>UGT3A2</i> |   |                                |   |
| UGT8            | <i>UGT8</i>   | Биосинтез гликофинголипидов, цереброзидов, сульфатидов мембран нервных клеток.                        | 4q26                           |   |

Изоформы, принадлежащие к семейству UGT3, встречаются в основном в вилочковой железе, яичках и почках, практически отсутствуя в печени и ЖКТ. На настоящий момент нет сведений об участии этих ферментов в метаболизме ЛС или других ксенобиотиков. Фермент UGT8 катализирует некоторые реакции биосинтеза гликофинголипидов, цереброзидов и сульфатидов нервных клеток. Известными формами наследственного нарушения глюкуронирования являются синдромы Жильбера и Криглера-Найяра.

## **6.2. N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ**

Еще в 1952 году после начала применения изониазида (гидразида изоникотиновой кислоты) для лечения туберкулеза было обнаружено, что у 40% больных, которые принимали данный препарат в дозе 20 мг в сутки в среднем в течение месяца, развивался периферический неврит. Биохимические исследования показали, что эта НЛР связана с нарушением ацетилирования изониазида у больных.

В 1957 году Bonicke R. и Lisboa V.P. с использованием близнецового метода показали, что в развитии токсического эффекта изониазида важную роль играет наследственность.

В 1958 году Harris H.W. и др. с использованием популяционно-статистического метода также пришли к выводу о роли наследственности в развитии нежелательных лекарственных реакций на изониазид.

В 1959 году Knight R.A. и др. с использованием клинико-генеалогического метода определили, что наследование нежелательных лекарственных реакций на изониазид происходит по аутосомному типу с кодоминированием.

Кодоминирование — это взаимодействие аллелей одного и того же гена, при котором каждый аллель проявляет свое действие в полной мере.

N-ацетилирование или конъюгация с уксусной кислотой является одним из основных путей биотрансформации ЛС, содержащих аминогруппу. Реакция представляет собой каталитический перенос ацетоацетила с ацетил-



CoA на такие субстраты как гидразины и ароматические амины, к которым относятся гидралазин, сульфаниламиды, изониазид и другие ЛС.

У человека реакция ацетилирования ЛС (Рис. 20) катализируется N-ацетилтрансферазой 1 и 2 (NAT1 и NAT2). Гены, кодирующие эти два фермента, расположены на коротком плече хромосомы 8 (8q11), и их нуклеотидная последовательность на 87% идентична. Тем не менее, NAT1 и NAT2 обладают субстратной специфичностью и различными уровнями активности в разных тканях. NAT2 представлен в основном в печени и тонком кишечнике, NAT1 у взрослых обнаруживается в печени, желчном пузыре, ЖКТ, клетках крови, плаценте, коже, скелетной мускулатуре, молочной железе, простате и лёгких. Помимо этого, NAT1 выявляется у новорожденных в лёгких, печени и надпочечниках, тогда как активность NAT2 проявляется только к концу первого года жизни. В организме ацетилтрансферазы участвуют в метаболизме гексозаминов и синтезе ацетилхолина. Кроме того, NAT1 участвует в метаболизме сульфаметоксазола и сульфаниламидов (антибактериальные препараты), кофеина и фолиевой кислоты.

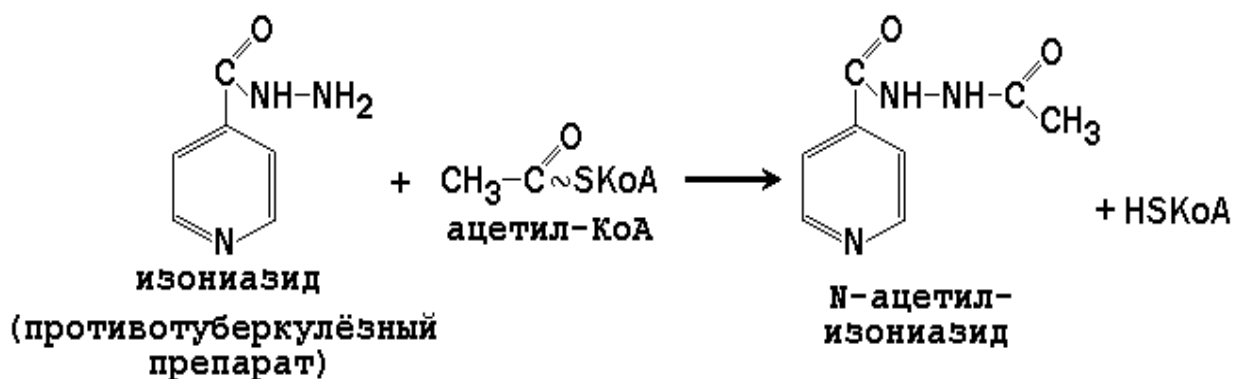


Рис. 20. Схема ацетилирования ЛС ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

NAT2 обеспечивает ацетилирование изониазида (противотуберкулёзный препарат), гидралазина (антигипертензивный), сульфаниламидов, прокаиамида (антиаритмический), нитразепама (снотворное из группы бензодиазепинов), дапсона (препарат для лечения проказы), аминоклоротетимида

(блокатор синтеза адренокортикостероидных гормонов). Известно более 20 аллельных вариантов гена *NAT2*, приводящих к снижению (медленные ацетиляторы) или повышению (быстрые ацетиляторы) активности фермента.

Для медленных ацетиляторов характерен токсический эффект стандартных дозировок ЛС, метаболизируемых с участием фермента. Вдобавок, поскольку N-ацетилирование обеспечивает детоксикацию не только ЛС, но и других ксенобиотиков, в частности, канцерогенных веществ, которые содержатся в табачном дыме, выхлопных газах и т.д., генетические различия в активности ферментов, катализирующих эту реакцию, может способствовать различной предрасположенности к злокачественным новообразованиям. С инактивирующими мутациями в гене *NAT2* ассоциирована подверженность к раку мочевого пузыря (риск развития повышается в 3 раза).

Высокая доля медленных ацетиляторов характерна для европейских и африканских популяций (в среднем 59%), в то время как азиатские страны, в особенности такие, как Китай, Япония, Корея, отличаются повышенной частотой (51–72%) гаплотипа *NAT2*\*4, который связан с увеличением активности фермента (быстрые ацетиляторы) и уменьшением числа носителей «медленного» гаплотипа *NAT2*\*5B (0,3–4,5%). В российских популяциях отмечаются значительные географические различия в частоте встречаемости различных гаплотипов гена *NAT2*. Так, доля медленных ацетиляторов колеблется от 59,9% среди жителей европейской части России до 21,4% среди жителей Западной Сибири. Доля быстрых ацетиляторов составляет 28% среди жителей Западной Сибири и 5,2% среди жителей Воронежской области.

### **6.3. СУЛЬФОТРАНСФЕРАЗЫ**

Сульфотрансферазы в организме человека катализируют реакции II фазы биотрансформации, в ходе которой остаток серной кислоты ( $\text{SO}_3^-$ ) переносится с 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (ФАФС) на гидроксильную или аминогруппу акцепторных молекул, в роли которых могут выступать различные экзогенные или эндогенные соединения. ФАФС является универ-

сальным донором сульфогруппы в ходе реакций сульфирования, и с этой целью синтезируется практически во всех тканях организма из неорганического сульфата. Дефицит ФАФС вследствие недостатка сульфата или генетических дефектов, приводящих к недостаточной активности ферментов, катализирующих его образование, может нарушать процессы детоксикации ксенобиотиков или деградации эндогенных соединений.

Сульфотрансферазы и УДФглюкуронилтрансферазы зачастую метаболизируют одни и те же субстраты, и могут действовать совместно, образуя конъюгаты, которые затем выводятся из организма. Выделяют две большие группы сульфотрансфераз: мембрано-ассоциированные и цитозольные. Ферменты первой группы локализованы в аппарате Гольджи, участвуют в метаболизме эндогенных пептидов, белков, глюкозаминогликанов и липидов, но не вовлечены в биотрансформацию ксенобиотиков. Цитозольные сульфотрансферазы играют значимую роль в детоксикации большого числа различных ксенобиотиков, включая ЛС, а также эндогенных субстратов (стероидных гормонов, катехоламинов, эйкозаноидов, витаминов А и Д и др.). Кроме того, они имеют большое значение для внутриутробного метаболизма, поскольку до 20-й недели у плода еще не активны УДФглюкуронилтрансферазы.

У человека описано 13 цитозольных сульфотрансфераз, которые объединяют в четыре семейства: SULT1, SULT2, SULT4 и SULT6 (Табл. 6).

Таблица 6

## Изоформы семейства сульфотрансфераз и метаболизируемые ими лекарственные средства

| Семейство | Ген            | Функция  | Хромосомная локализация | Субстраты  |
|-----------|----------------|--|-------------------------|--|
| SULT1     | <i>SULT1A1</i> | Сульфирование катехоламинов и других нейротрансмиттеров, фенолов, спиртов и аминов | 16p11.2                 | Парацетамол, миноксидил (вазодилататор, стимулятор роста волос)                                  |
|           | <i>SULT1A2</i> |  |                         | Премарин (эстрогенное)   |
|           | <i>SULT1A3</i> |  |                         | Парацетамол (жаропонижающее); морфин, тапентадол, трамадол (опиоидные наркотические анальгетики) |
|           | <i>SULT1A4</i> |  |                         | Парацетамол (жаропонижающее); морфин (опиоидный наркотический анальгетик)                        |
|           | <i>SULT1B1</i> | Конъюгирование тиреоидных гормонов, фенолов, бензиловых спиртов                    | 4q13.3                  |  |
|           | <i>SULT1C2</i> | Метаболизм фенолов   | 2q12.3                  |  |
|           | <i>SULT1C3</i> | Метаболизм дофамина, других катехоламинов и биогенных аминов                       |                         |  |
|           | <i>SULT1C4</i> |  |                         | Доцетаксел (противоопухолевое)   |
|           | <i>SULT1E1</i> | Метаболизм эстрогенов  | 4q13.3                  |  |
| SULT2     | <i>SULT2A1</i> | Сульфирование стероидов и желчных кислот в печени и надпочечниках                  | 19q13.33                |  |
|           | <i>SULT2B1</i> | Конъюгирование дегидроэпиандростерона (ДГЭА)                                       |                         | Циторабин, флударабин, гемтузумаб озогаминцин, идарубицин (противоопухолевые)                    |
| SULT4     | <i>SULT4A1</i> | Изоформа, специфичная для ЦНС, обеспечивает метаболизм нейротрансмиттеров          | 22q13.31                |  |
| SULT6     | <i>SULT6B1</i> | Метаболизм тироксина   | 2p22.2                  |  |

SULT1A1 участвует в биотрансформации парацетамола, морфина, а также различных ЛС фенольной структуры (Рис. 21).

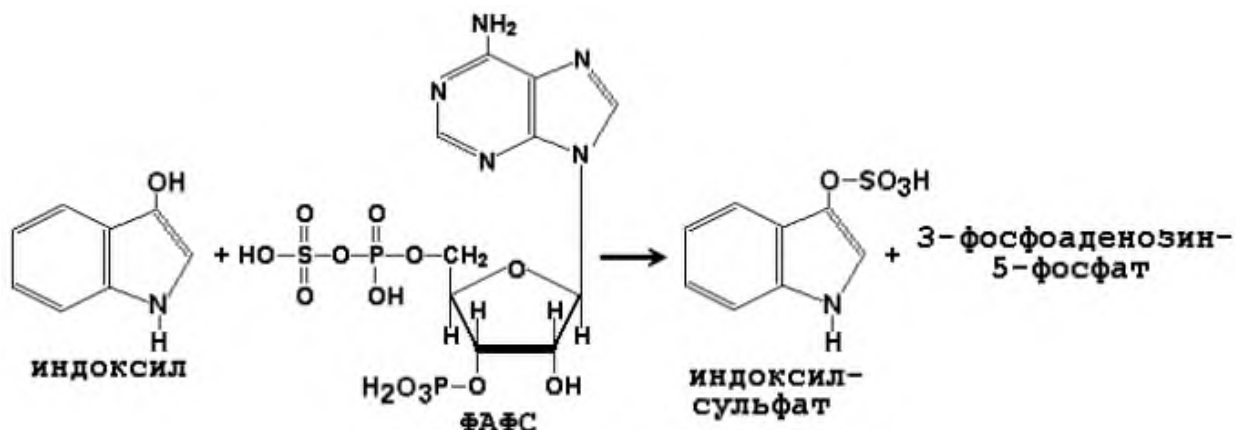


Рис. 21. Схема сульфатирования ЛС ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

SULT1A3 метаболизирует нейромедиаторы, относящиеся к катехоламинам, такие, как дофамин, серотонин и норадреналин (Рис. 22).

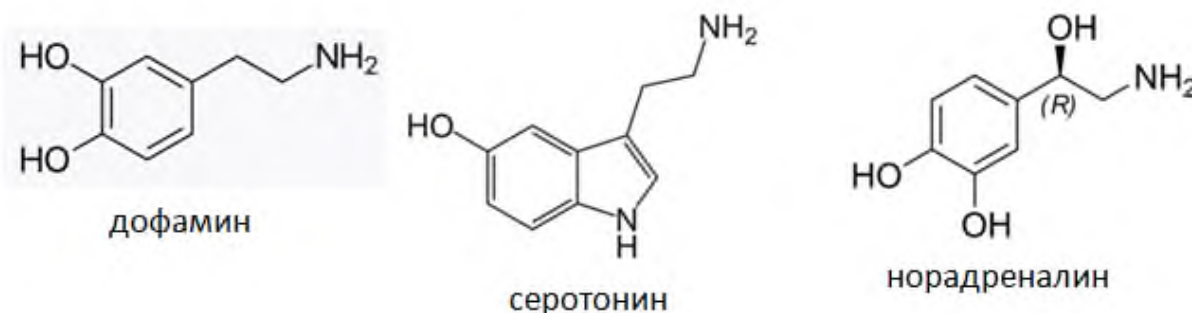


Рис. 22. Биохимическое строение нейромедиаторов катехоламинов ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Многие ЛС и другие химические вещества способны влиять на активность сульфотрансфераз. Куркумин является мощным ингибитором SULT1A1. Различные фруктовые соки (апельсиновый, виноградный), а также черный и зеленый чай подавляют активность SULT1A1 и SULT1A3. НПВС обладают способностью ингибировать SULT1A1 и SULT1E1. В то же время, ретиноевая кислота, напротив, индуцирует SULT1A1, SULT2A1 и SULT1E1. Метотрексат также способен повышать активность ряда сульфотрансфераз.

#### 6.4. ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ

Глутатион-S-трансферазы — ферменты, катализирующие реакцию конъюгации с глутатионом. Этот путь метаболизма является важным этапом в детоксикации многих ЛС и канцерогенов. Кроме того, глутатион-S-трансферазы взаимодействуют со свободными радикалами, тем самым защищая организм от окислительного стресса. Тем не менее, в результате конъюгации продуктов I фазы биотрансформации с глутатионом могут также образовываться метаболиты с более высокой токсичностью, чем у их предшественников.

Глутатион — это олигопептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина, в котором содержится необычная пептидная связь между карбоксильной группой боковой цепи глутаминовой кислоты и аминогруппой цистеина (Рис. 23).

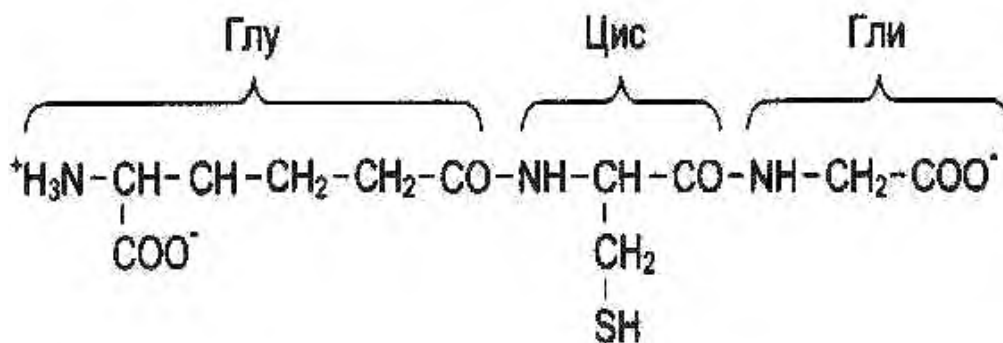


Рис. 23. Химическое строение глутатиона ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Выделяют три суперсемейства глутатион-S-трансфераз: цитозольные, митохондриальные и микросомальные. Цитозольные глутатион-S-трансферазы подразделяются на 13 классов (альфа, бета, дельта, эpsilon, зета, тета, мю, ню, пи, сигма, тау, фи и омега). Митохондриальные глутатион-S-трансферазы относят к каппа классу (GSTK). Микросомальные глутатион-S-трансферазы также известны под именем MAPEG (мембрано-ассоциированные белки эозаноидного и глутатионового метаболизма). Самая высокая активность глутатион-S-трансфераз отмечается в печени, почках, головном мозге, сердце, легких и ЖКТ.

Наибольшее значение для метаболизма ЛС имеют изоферменты глутатион-S-трансфераз, принадлежащих к классам альфа, тета, мю и пи (Табл. 7), кодируемых генами *GST*, среди которых ген *GSTM1* играет важную роль в инактивации канцерогенов. Все 5 генов *GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4* и *GSTM5* локализованы на 1p13.3.

Глутатион-S-трансферазы имеют важнейшее значение для метаболизма лейкотриенов и простаноидов, а также для обеспечения устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, алкилированию белков, освобождения от свободных радикалов и предотвращении поломок ДНК.

Глутатион-S-трансферазы участвуют в биотрансформации этакриновой кислоты (диуретик) и N-ацетил бензохинонимина (гепатотоксический метаболит парацетамола), которые при конъюгации с глутатионом превращаются в нетоксические соединения.

Наиболее распространенные полиморфные варианты генов *GSTT1* и *GSTM1* связаны с делецией одной копии гена (нулевой аллель), приводящей к снижению активности гена. Доля носителей нулевого аллеля с дефицитом экспрессии гена *GSTM1*, достигает 49,7% в России, 50–53% среди европейцев, 29,6% в Индии, 45% в Пакистане, 42% во Вьетнаме, 53,5% в Китае, 39,7% в Бразилии. Частота нулевого аллеля гена *GSTT1* составляет 19,3% в России, 18,2% в Индии, 23% в Пакистане, 30% во Вьетнаме, 44,3% в Китае, 29,5% в Африке, 26,7% в Бразилии.

В таблице 7 подробно рассмотрены изоферменты семейства глутатион-S-трансфераз и метаболизируемые ими субстраты.

## Изоферменты семейства глутатион-S-трансфераз и метаболизируемые ими субстраты

| Ген          | Функция   | Хромосомная локализация | Субстрат   |
|--------------|---|-------------------------|--|
| <i>GSTA1</i> | Метаболизм эндогенных продуктов окислительного стресса и экзогенных соединений, включая ЛС, канцерогены и токсины | 6p12.2                  | цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб, винкристин, бисульфан (противоопухолевые); преднизон (глюкокортикоид)  |
| <i>GSTT1</i> |   | 22q11.23                | клозапин (нейролептик); иматиниб, цисплатин (противоопухолевые); изониазид, этамбутол, пиразинамид, рифампин (противотуберкулезные)  |
| <i>GSTM1</i> |   | 1p13.3                  | цисплатин, оксалиплатин, блеомицин, доксорубицин, винбластин, бисульфан (противоопухолевые); невирапин (антиретровирусные), сульфаметоксазол, триметоприм (антибактериальные); клозапин (нейролептик); этамбутол, пиразинамид, рифампин (противотуберкулезные) |
| <i>GSTM3</i> |   |                         | оланзапин (нейролептик); цисплатин, циклофосфамид (противоопухолевые)  |
| <i>GSTP1</i> |   | 11q13.2                 | циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил, оксалиплатин, цисплатин, метотрексат, доксорубицин, блеомицин (противоопухолевые); этопозид, изониазид, рифампин (противотуберкулезные)   |



## 6.5. ТИОПУРИНМЕТИЛТРАНСФЕРАЗА

Метилирование — это распространенный путь метаболизма нейротрансмиттеров, различных макромолекул (в том числе нуклеиновых кислот) и некоторых ЛС. Метилтрансферазы участвуют в метилировании ДНК, катехол-аминов и других важных эндогенных веществ, таких как гистамин (Рис. 24). Тиопуринометилтрансфераза катализирует реакцию S-метилирования в метаболизме цитостатиков (6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина).

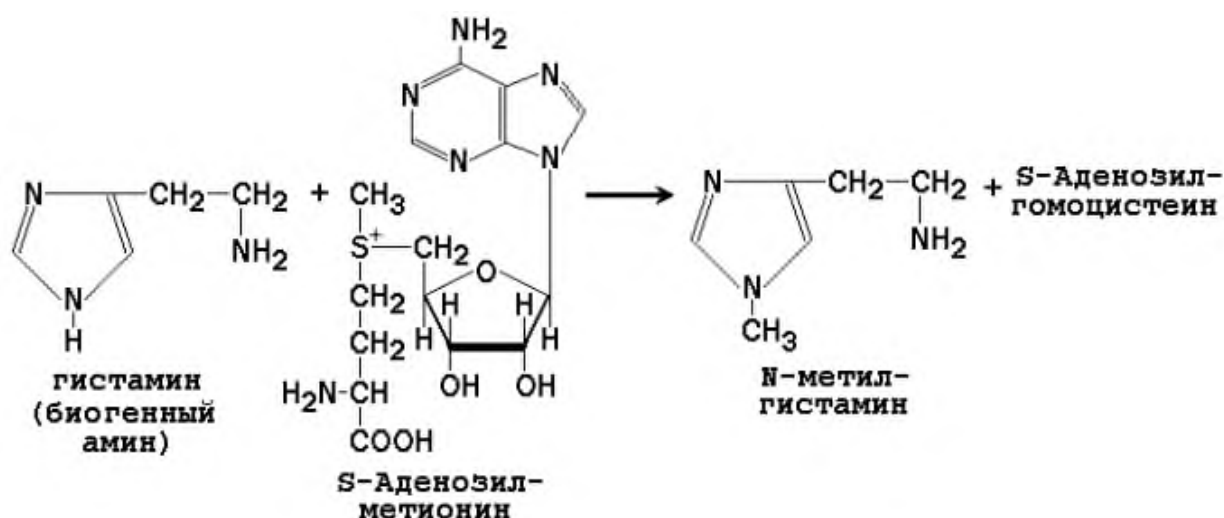


Рис. 24. Катализ метилирования гистамина TPMT ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Фермент тиопуринометилтрансфераза кодируется геном *TPMT*, который локализован на хромосоме 6 (6q22.3). Еще в 1980 году было выявлено наличие индивидуальных различий активности фермента, причем соотношение числа лиц с высокой, промежуточной и отсутствующей активностью фермента соответствовало распределению Харди-Вайнберга. Это позволило предположить существование двух аллелей, *TPMT-H* и *TPMT-L*, отвечающих за высокую и низкую активность фермента, соответственно. Впоследствии были обнаружены этнические различия в частоте аллелей, связанных с промежуточной и низкой активностью фермента, что ведет к нарушению метаболизма цитостатиков.

Низкая эффективность TPMT наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако повышенная чувствительность к цитостатикам отмечается так-

же у гетерозигот, для которых требуется снижение стандартной дозы цитостатика в 2–4 раза. Распространенность гомозигот по всем аллельным вариантам гена *TPMT* среди европейского и афроамериканского населения составляет 4–5%. Безопасные дозы меркаптопурина для гомозигот по мутантным аллелям должна быть в 10 раз ниже среднетерапевтических.

Для обеспечения безопасности химиотерапии меркаптопурином при лечении острого лимфобластного лейкоза и лимфомы рекомендовано проводить генотипирование для выявления мутантных вариантов гена *TPMT*, а также определять активность *TPMT* в эритроцитах. Данные процедуры в настоящее время являются обязательными в клиниках Европы и США перед началом лечения цитостатиками.

Несмотря на то, что частота встречаемости мутантных аллелей гена *TPMT* в некоторых популяциях составляет всего 0,3%, фармакогенетическое тестирование для них актуально в связи с серьезными нежелательными лекарственными реакциями (опасное для жизни поражение костного мозга) у медленных метаболизаторов по данному пути биотрансформации ЛС.

## 7. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ III ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

В III фазу биотрансформации ЛС происходит выведение из клеток и в дальнейшем из организма метаболитов, образовавшихся в результате реакций I и II фазы. В этом процессе участвуют белки-переносчики, которые относятся к двум основным суперсемействам: АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC, ATP-binding cassette transporter) и транспортеров растворенных веществ (SLC, solute carrier transporter). Важным представителем суперсемейства ABC- транспортеров является Р-гликопротеин. Впервые Р-гликопротеин был обнаружен Juliano R.L. и Ling V. в 1976 году в опухолевых клетках яичника китайского хомячка. Р-гликопротеин представляет собой трансмембранный АТФ-зависимый насос, расположенный в плазмолеммах гепатоцитов, эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, эндотелиоцитов различных гистогематических барьеров, в клетках проксимальных почечных канальцев, в эпителиальных клетках коры надпочечников, в зрелых макрофагах, Т- и В-лимфоцитах и в моноцитах крови. Р-гликопротеин имеет молекулярную массу 170 кДа и состоит из 1280 аминокислот. Он включает два трансмембранных гидрофобных домена и два консервативных нуклеотид-связывающих цитоплазматических домена, в которых содержатся АТФ-связывающие сайты (Рис. 25).

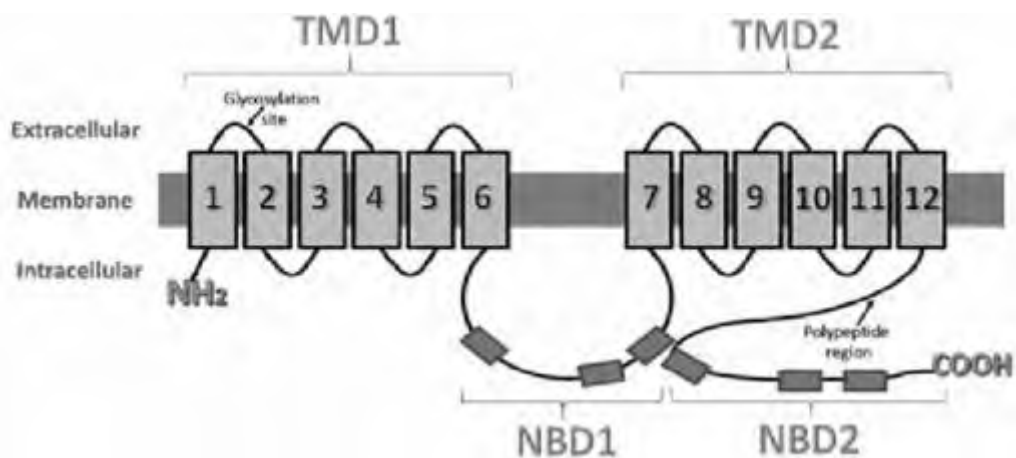


Рис. 25. Схема молекулярной структуры Р-гликопротеина. TMD1 и TMD2 — трансмембранные домены 1 и 2; NBD1 и NBD2 — нуклеотидсвязывающие домены (researchgate.net).

P-гликопротеин обеспечивает транспорт опиоидных эндогенных и синтетических анальгетиков (фентанил, морфин, метадон, оксикодон, трамадол), а также других ЛС (дигоксин, метотрексат, невирамин) через биологические барьеры. P-гликопротеин кодируется геном *ABCB1* и локализован на хромосоме 7 (7q21.12). Полиморфные варианты гена могут изменять функцию белка и нарушать выведение целого ряда ЛС, приводя к развитию множественной лекарственной устойчивости, вследствие чего P-гликопротеин известен также под названием MDR1 (multidrug resistance protein 1). В зависимости от своей локализации, в гепатоцитах P-гликопротеин вызывает выведение метаболитов ЛС с желчью; в энтероцитах — высвобождение ЛС и продукты их биотрансформации в просвет кишечника, в клетках почечных канальцев — выведение ксенобиотиков с мочой.

Субстратами P-гликопротеина являются разнообразные ЛС, в том числе блокаторы гистаминовых рецепторов, сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, некоторые антибиотики (макролиды), цитостатики, противовирусные препараты и многие другие ксенобиотики.

Одним из наиболее значимых полиморфных вариантов гена *ABCB1* является синонимичная мутация 3435C>T в 26-м экзоне, которая приводит к нарушению функции гликопротеина P. Это может стать причиной тяжелой интоксикации при применении различных ЛС.

Суперсемейство транспортёров растворённых веществ в настоящий момент насчитывает 66 семейств и включает в себя 423 транспортёра, представляющих собой трансмембранные белки. Названия отдельных изоформ образуются следующим образом: SLC (SoLute Carrier), номер семейства, буква, обозначающая подсемейство, и порядковый номер индивидуального белка.

Важную роль в метаболизме ЛС играет семейство SLC21, которое включает в себя полипептиды, транспортирующие органические анионы (ОАТР). К ним относится белок ОАТР1В1, кодируемый геном *SLCO1B1* (12p12.1), который участвует в захвате билирубина, 17-бета-глюкуронозил эстрадиола и лейкотриенов, простагландинов и тромбоксана, а также в выве-

дении статинов, рифампина, метотрексата и других ЛС. Показано, что более 60% случаев развития миопатии при приеме симвастатина связано с аллелем С полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1*. Этот полиморфизм представляет собой миссенс-мутацию (521T>C), приводящую к замене валина на аланин в 174 позиции аминокислотной последовательности. Частота аллеля rs4149056\*С в популяции составляет 15%.

Другим белком-транспортёром растворённых веществ, способным влиять на биотрансформацию лекарств, является *SLC6A4*, известный также как транспортер серотонина SERT или 5-HTT. Он обеспечивает обратный захват серотонина из синаптической щели в пресинаптические нейроны.

Мутации в гене *SLC6A4* способны изменять функцию белка, нарушать метаболизм серотонина и влиять на эффективность препаратов из группы антидепрессантов, механизм действия которых основан на ингибировании обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, ондансетрон). В частности, известен полиморфизм (вставка фрагмента длиной в 44 пар нуклеотидов) в области, отвечающей за контроль транскрипции гена *SLC6A4*. В зависимости от наличия или отсутствия этой инсерции выделяют длинный (L — long) и короткий (S — short) вариант гена. У носителей короткого варианта наблюдается сниженная транскрипционная активность гена *SLC6A4*, пониженное содержание белка-переносчика, сниженная эффективность антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и повышенный риск развития побочных эффектов.

## 8. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Определение генетических особенностей ферментов биотрансформации ксенобиотиков позволяет:

- персонализированно подойти к выбору ЛС и режиму их дозирования для каждого пациента. Это позволит повысить безопасность и эффективность применения ЛП;
- отбирать людей для клинических испытаний ЛС с учетом особенностей их метаболизма данного ЛП, что улучшит результаты и повысит безопасность участников исследования.

В клинической практике применение фармакогенетического тестирования курируется врачами — клиническими фармакологами согласно нормативным документам.

1. Приказ МЗ РФ от 22.10.2003 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей — клинических фармакологов».

В приложении к приказу содержится «Положение о деятельности лаборатории фармакокинетики и фармакогенетики», где указано, что специально организованная лаборатория осуществляет выявление индивидуальных фармакогенетических особенностей действия и метаболизма ЛС у пациентов данного лечебного учреждения.

2. Приказ МЗ РФ от 22.11.2010 № 1022 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология».

На сайте [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org) имеется обновляемый ресурс по результатам всех проводимых в мире фармакогенетических исследований.

В фармакогенетике используют:

1) изучение экспрессии специфических генов в ответ на ЛС на лабораторных животных;

2) клинические исследования на людях (анализ ассоциаций генетических маркеров с реакцией на ЛП).

В фармакогенетике используются методы медицинской генетики, которые подробно описаны в учебном пособии Мустафина и др. «Методы медицинской генетики», БГМУ, 2020 (популяционно-статистический, близнецовый, молекулярно-генетический, биохимический).

Наибольшее значение играют молекулярно-генетические методы, среди которых активно используются в фармакогенетике: ПЦР, ПЦР в реальном времени, аллель-специфичная ПЦР, рестрикционный анализ, ПДРФ, секвенирование, скрининг с зондами TaqMan, гибридизация на олигонуклеотидных чипах, анализ кривых плавления.

Фармакогенетический тест — комплекс методов, направленных на выявление специфических полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков, которые влияют на фармакологический ответ.

К фармакогенетическому тесту предъявляется ряд требований:

1) анализируемый аллель гена биотрансформации ЛС должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;

2) применяемая методика должна обладать специфичностью, высокой чувствительностью и предсказательной ценностью отрицательного и положительного результатов;

3) должна быть выраженная ассоциация анализируемого аллеля гена с развитием нежелательной лекарственной реакцией;

4) применяемая методика должна доказывать преимущество использования ЛС с точки зрения экономической выгоды, повышения эффективности и безопасности фармакотерапии;

5) в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования должен быть разработан четкий алгоритм применения ЛП. У медленных метаболизаторов при развитии выраженного токсического эффекта даже при снижении дозы должен быть разработан выбор другого ЛП. Для быстрых метаболизаторов возможна «агрессивная» тактика ведения с повышением дозы

ЛС до достижения эффекта. Для медленных метаболизаторов возможно применение ЛС с использованием режима дозирования.

Фармакогенетические тесты могут быть включены в рекомендации при соблюдении следующих условий:

1) имеются рекомендации по применению фармакогенетического теста в утвержденных FDA или ЕМА инструкциях (FDA (Food and Drug Administration) — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; ЕМА (European Medicines Agency) — Европейское агентство лекарственных средств);

2) имеются рекомендации по применению фармакогенетического теста в российских инструкциях по медицинскому применению или в типовых клиничко-фармакологических статьях Госреестра лекарственных средств, которые одобрены и зарегистрированы Министерством здравоохранения Российской Федерации;

3) внедрение фармакогенетического теста в клиническую практику регламентировано ОНТАС (ОНТАС (Ontario Health Technology Advisory) — это консультативный комитет по медицинским технологиям Онтарио, Канада);

4) подтверждено включение фармакогенетического теста в Рекомендации ESF или CPIC (ESF (European Science Foundation) — Европейский научный фонд; CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) — Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики).

Для проведения фармакогенетического тестирования используется ДНК больных, выделенных из крови, Buccalного соскоба или слюны.

#### **Порядок взятия материала.**

Выделение ДНК из крови: Кровь берут из вены независимо от приема пищи. Используют пластиковые вакутейнеры (пробирки с вакуумом, содержащие 4% раствор цитрата натрия и 0,05М раствор ЭДТА), в которые набирают 5 мл венозной крови. Пробирки хранят и транспортируют при температуре +4<sup>0</sup>С не более 2 недель.



Выделение ДНК из буккального соскоба: Перед взятием материала необходимо ополоснуть рот кипяченой водой. Используют ватную палочку из новой упаковки, которой при помощи круговых движений одним концом протирают внутреннюю поверхность щеки обследуемого около 30 секунд. Соскоб делают, одновременно нажимая и прокручивая палочку. Далее отрезают конец палочки с биологическим материалом и помещают ее в новый стерильный конверт, который подписывают и транспортируют при комнатной температуре.

Выделение ДНК из слюны: Образец слюны берут через 1–2 часа после еды. В стерильную сухую пробирку помещают 0,5–1 мл слюны. Хранят и транспортируют при температуре +4<sup>0</sup>С не более 24 часов.

В таблице 8 представлены фармакогенетические тесты, рекомендованные к применению в клинической практике в различных странах мира.

При направлении биологического материала в лабораторию для фармакогенетического тестирования обязательно наличие бланка-направления, заполненного лечащим врачом. В бланке-направлении должны быть указаны следующие сведения о больном:

- 1) паспортная часть: ФИО, возраст, пол, номер амбулаторной карты или истории болезни (название отделения);
- 2) тип биологического материала;
- 3) дата взятия биологического материала;
- 4) рекомендации по выбору ЛС и режиму их дозирования для пациента;
- 5) рекомендации для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования;
- 6) фамилия и инициалы направившего врача с врачебной печатью и подписью.

## Клинически рекомендованные фармакогенетические тесты

| Анализируемый ген<br>(аллельный вариант)   | Группа препаратов                                  | Пример препарата   |
|--|--|--|
| <i>CYP2C9</i><br>( <i>CYP2C9</i> *2 – <i>rs1799853</i> ;<br><i>CYP2C9</i> *3 – <i>rs1057910</i> ),<br><i>VKORC1</i> (G3673A –<br><i>rs9923231</i> )  | антикоагулянты<br>непрямого действия               | варфарин, аценокумарол   |
| <i>CYP2C9</i><br>( <i>CYP2C9</i> *2 – <i>rs1799853</i> ;<br><i>CYP2C9</i> *3 – <i>rs1057910</i> ),   | противо-<br>эпилептические                         | Фенитоин   |
| <i>CYP2D6</i><br>медленные аллели:<br>( <i>CYP2D6</i> *3 – <i>rs35742686</i> ;<br><i>CYP2D6</i> *4 – <i>rs3892097</i> ;<br><i>CYP2D6</i> *5 – делеция гена;<br><i>CYP2D6</i> *6 – <i>rs5030655</i> ;<br><i>CYP2D6</i> *7 – <i>rs5030867</i> ;<br><i>CYP2D6</i> *9 – <i>rs5030656</i> ;<br><i>CYP2D6</i> *10 – <i>rs1065852</i> ;<br><i>CYP2D6</i> *41 – <i>rs2837125</i> )<br><br>быстрые аллели:<br>( <i>CYP2D6</i> *1,<br><i>CYP2D6</i> *2 – <i>rs16947</i> (A);<br><i>CYP2D6</i> *2 – <i>rs35840</i> (C)) | антидепрессанты                                    | амитриптилин, серталин,<br>венлафаксин, имипрамин,<br>кломирпамин, мапротилин,<br>миртазапин, пароксетин,<br>флуоксетин, циталопрам,<br>эсциталопрам |
|  | нейролептики                                       | арипипразол, галопери-<br>дол, зуклопентиксол, кве-<br>тиапин, клозапин, олан-<br>запин, рisperидон  |
|  | ингибиторы обрат-<br>ного захвата норад-<br>ренина | Атомоксетин  |
|  | антигипоксанты                                     | Пергекселин  |
|  | адреноблокаторы                                    | Метопролол   |
|  | анти-аритмические<br>препараты                     | Пропафенон   |
|  | опиоидные<br>анальгетики                           | Трамадол   |
|  | антагонист эстрогенов                              | Тамоксифен   |
| <i>CYP2C19</i><br>( <i>CYP2C19</i> *2 – <i>rs4244285</i> ;<br><i>CYP2C19</i> *3 – <i>rs4986893</i> )   | триазолы (противо-<br>грибковые)                   | Вориконазол  |
|  | антиагреганты                                      | клопидогрел (плавикс)<br>тикагрелор (брилинта)<br>prasugrel (эффиент)  |
|  | ингибиторы протон-<br>ного насоса                  | лансопразол, омепразол,<br>эзомепразол   |

| Анализируемый ген<br>(аллельный вариант)  | Группа препаратов                      | Пример препарата   |
|---|--|--|
| <i>CYP3A5</i><br>( <i>CYP3A5</i> *3 – rs776746)   | иммуно-супрессоры                      | Такролимус   |
| <i>NAT2</i>   | противо-<br>туберкулезные              | пиразинамид, рифампицин, изониазид                             |
|   | сульфаниламиды                         | Сульфасалазин  |
| <i>TPMT</i><br>( <i>TPMT</i> *2 – rs1800462;<br><i>TPMT</i> *3A – rs1800460;<br><i>TPMT</i> *3B – c.460G>A;<br><i>TPMT</i> *3C – rs1142345) | цитостатики                            | азатиоприн,<br>6-меркаптопурин                                 |
| <i>UGT1A1</i> ( <i>UGT1A1</i> *28)  | цитостатические<br>камптотецины        | Иринотекан   |
| <i>HLA-B</i> *1502  | противо-<br>судорожные                 | Карбамазепин   |
| <i>HLA-B</i> *5701  | ингибиторы обрат-<br>ной транскриптазы | Абакавир   |
| <i>F5</i> (G506A)   | комбинированные оральные контрацептивы |  |
| <i>F2</i> (G20210A)   |  |  |
| <i>BCHE</i>   | миорелаксанты                          | Дитилин  |
| <i>SLCO1B1</i> ( <i>SLCO1B1</i> *5 –<br>rs4149056)  | Статины                                | симвастатин, атроваста-<br>тин, правастатин, розува-<br>статин |
| <i>DPYD</i> (G735A)   | противоопухолевые<br>препараты         | 5-фторурацил,<br>Капецитабин                                   |

## Примечания к таблице:

1) ген *SLCO1B1* кодирует полипептид, который транспортирует органические анионы и участвует в выведении статинов печенью в желчь;

2) ген *F5* кодирует V фактор свертывания (Лейденская мутация). Ген *F2* кодирует II фактор свертывания. Генотипирование по данным аллелям связано с прогнозированием тромботических осложнений при применении комбинированных оральных контрацептивов.

## 8.1. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ВАРФАРИНА

Варфарин — антикоагулянт непрямого действия, нарушающий тромбообразование благодаря подавлению витамин К-зависимого синтеза факторов свертывания крови II (тромбин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэр) в печени путём воздействия на фермент витамин К-эпоксид редуктазу (VKOR). Варфарин назначается перорально, всасывается из ЖКТ практически полностью, начинает действовать через 36–72 часа после приема препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-е сутки после начала применения. Варфарин метаболизируется в печени с участием ферментов цитохрома P450 CYP2C9, CYP1A2 и CYP3A4. Варфарин представляет собой смесь левовращающего изомера (S-варфарина) и правовращающего изомера (R-варфарина), левовращающий изомер обладает в 2–5 раз более высокой антикоагулянтной активностью, чем правовращающий изомер и метаболизируется ферментом CYP2C9, в то время как правовращающий изомер обладает более длительным периодом полураспада, т.е. дольше выводится и метаболизируется ферментами CYP1A2 и CYP3A4. Применение варфарина производится под контролем МНО (международное нормализованное отношение) — показателя, используемого для стандартизации протромбинового времени (ПТВ) и вычисляемого по формуле отношение ПТВ пациента к нормальному ПТВ, возведенное в степень, равную значению международного индекса чувствительности для реагента, использованного при проведении теста ПТВ ( $MNO = (ПТВ\ пациента / ПТВ\ норма)^{MICH}$ ). Передозировка варфарина приводит к развитию кровотечений. Диапазон целевых значений МНО при применении варфарина (терапевтическое окно) составляет 2,0–3,0. При значениях МНО более 3,0 возрастает риск кровотечений.

Пациенты, являющиеся носителями медленных аллелей *CYP2C9*\*2 (rs1799853) и *CYP2C9*\*3 (rs1057910), связанных с пониженной активностью фермента CYP2C9, имеют повышенную чувствительность к варфарину и более высокий риск развития кровотечений.

Эффективность терапии варфарином также зависит от активности фермента витамин К-эпоксид редуктазы. Показано, что полиморфизм rs9923231 с заменой гуанина на аденин в 3673 позиции нуклеотидной последовательности гена *VKORC1* приводит к снижению количества вырабатываемого фермента, и, как следствие, к уменьшению продукции активных факторов свертывания крови II, VII, IX и X (Рис. 26). При проведении терапии варфарином у носителей аллеля 3673\*А гена *VKORC1* рекомендуется снижать дозировку ЛС.



Рис. 26. Метаболизм варфарина (CYP2C9 — изофермент цитохрома P450, VKORC1 — фермент витамин К-эпоксидгидролаза).

Существует также ряд ЛС, одновременный прием которых может влиять на метаболизм варфарина. Так, прием амиодарона приводит к снижению метаболизма и усилению эффекта варфарина, повышая риск кровотечений. Прием дигоксина, пропранолола, аллопуринола, тетрациклинов, сульфаниламидов приводит к увеличению антикоагулянтного действия варфарина. Существуют веб-ресурсы, которые помогают рассчитывать дозировку варфарина с учетом индивидуальных особенностей пациента (принимая во внимание такие факторы, как пол, возраст, расовая принадлежность, одновременный

прием фармакологических препаратов, носительство аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* и др.).

Доля носителей аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, ассоциированных с замедленным метаболизмом варфарина, в российской популяции составляет 20-35%, а генотип 3673\*AA гена *VKORC1* встречается с частотой 13%.

## **8.2. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛЯ**

Клопидогрел (плавикс) представляет собой пролекарство, подвергающееся биотрансформации в печени при участии ферментов цитохрома P450 с образованием активного метаболита, который необратимо ингибирует рецептор P2Y<sub>12</sub> на поверхности тромбоцитов и тем самым подавляет их агрегацию. Активация клопидогрела происходит в два этапа, первый этап протекает с участием ферментов *CYP2C19*, *CYP1A2* и *CYP2B6*, а второй — с участием *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2B6* и *CYP3A4* (Рис. 27).

Изофермент цитохрома P450 *CYP2C19* — ключевой в биотрансформации клопидогрела. Полиморфные варианты гена *CYP2C19*, *CYP2C19\*2* (rs4244285) и *CYP2C19\*3* (rs4986893) связаны со сниженной активностью фермента, приводящей к нарушению образования активного метаболита и ослаблению антиагрегантного эффекта клопидогрела. У носителей этих аллельных вариантов выше риск сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии клопидогрелом. При выявлении у пациента аллельных вариантов *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* рекомендуется выбрать для антиагрегантной терапии альтернативный препарат (тикагрелол (брилинта), прасугрел, тиклопидин). Частота носительства аллелей *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* составляет 11,4%.

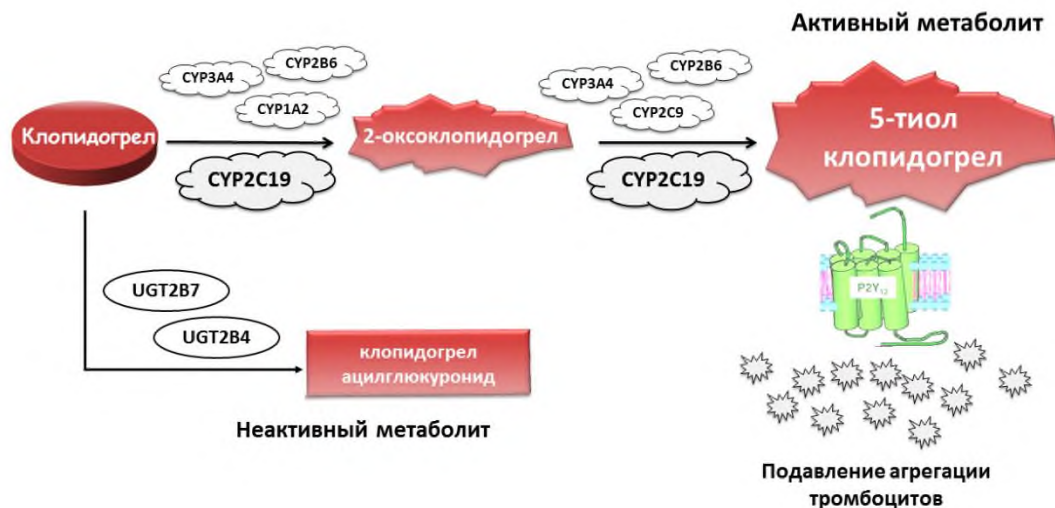


Рис. 27. Пути метаболизма клопидогрела.

### 8.3. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАМАДОЛА

Трамадол — препарат из группы опиоидных наркотических анальгетиков. Он подвергается метаболизму при участии фермента цитохрома P450 CYP2D6 с образованием O-дезметилтрамадола, который обладает большим сродством к мю-опиоидным рецепторам и больший срок полувыведения, чем сам трамадол. Препараты, индукторы микросомального окисления (карбамазепин, барбитураты), уменьшают продолжительность действия трамадола. Ингибиторы изофермента CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин, амитриптилин) замедляют метаболизм трамадола. Описан ряд мутаций гена *CYP2D6*, влияющих на скорость метаболизма трамадола (Табл. 9).

**Аллельные варианты гена *CYP2D6*  
и их влияние на метаболизм трамадола**

| Аллель            | Полиморфизм        | Функциональное значение                               | Группа метаболизаторов   |
|-------------------|--------------------|---|--------------------------|
| <i>CYP2D6</i> *1  |                    | Нормальная функция                                    | Экстенсивные             |
| <i>CYP2D6</i> *2  | <i>CYP2D6</i> *2xN | Дупликация гена                                       | Быстрые                  |
| <i>CYP2D6</i> *3  | rs35742686         | Сдвиг рамки считывания (Arg208fs)                     | Медленные метаболизаторы |
| <i>CYP2D6</i> *4  | rs3892097          | Нарушение сплайсинга, нонсенс-мутация                 |                          |
| <i>CYP2D6</i> *5  |                    | делеция гена  |                          |
| <i>CYP2D6</i> *6  | rs5030655          | Сдвиг рамки считывания (Trp152fs)                     |                          |
| <i>CYP2D6</i> *7  | rs5030867          | Миссенс-мутация (His273Pro)                           |                          |
| <i>CYP2D6</i> *9  | rs5030656          | Делеция (Lys230del)                                   |                          |
| <i>CYP2D6</i> *10 | rs1065852          | Миссенс-мутация (Pro34Ser)                            |                          |
| <i>CYP2D6</i> *41 | rs28371725         | Однонуклеотидный полиморфизм в интроне гена (2988G>A) |                          |

Носительство аллельных вариантов гена *CYP2D6*, ассоциированных с пониженной активностью фермента, приводит к замедлению метаболизма трамадола, снижением образования активного метаболита и уменьшением выраженности анальгетического эффекта. Пациентам, являющимся носителями медленных аллелей гена *CYP2D6*, рекомендовано назначение НПВС, парацетамола или морфина с целью обезболивания. Наличие в геноме дополнительной копии гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*\*2) приводит к ускорению биотрансформации трамадола, повышению продукции О-дезметилтрамадола и повышению риска побочных эффектов (тошноты, нарушения дыхания).



## 8.4. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

В отдельных фармакогенетических тестах используют ткань биопсии злокачественной опухоли — в данных случаях проводится генотипирование опухоли на устойчивость к цитостатической терапии (Табл. 10).

Таблица 10

### Клинически рекомендованные фармакогенетические тесты для генотипирования ткани опухоли

| Анализируемый ген (аллельный вариант)   | Тип злокачественной опухоли                | Препараты  |
|---|--|--|
| <i>EGFR</i> (del746-750)  | немелкоклеточный рак легкого               | Селективные ингибиторы тирозинкиназы: гефитиниб, эрлотиниб |
| Мутации в гене KRAS:<br>в 12 кодоне:<br>Gly12Ala, Gly12Asp,<br>Gly12Arg, Gly12Cys,<br>Gly12Ser, Gly12Val;<br>в 13 кодоне:<br>Gly13Asp | метастатический рак прямой и толстой кишки | Моноклональные антитела к EGFR: цетуксимаб, панитумумаб    |
| <i>HER2</i>   | метастазирующий рак молочной железы        | трастузумаб (герцептин)                                    |

*Примечание к таблице:*

1) ген *EGFR* кодирует рецептор эпителиального фактора роста. Наличие аллельного варианта *EGFR* (del746-750) в ткани опухоли ассоциировано с эффективностью противоопухолевой терапии гефитинибом и эрлотинибом;

2) EGFR (Epidermal growth factor receptor) — рецептор эпителиального фактора роста. В литературе по генетике названия генов могут совпадать с названием кодируемого им белка, однако отличить их можно тем, что название гена всегда выделяется *курсивом*;

3) указанные в таблице мутации в гене KRAS ассоциированы с резистентностью к терапии ингибиторами EGFR цетуксимабом и панитумумабом;

4) ген *HER2* кодирует тирозиновую протеинкиназу, относящуюся к семейству рецептора эпидермального фактора роста EGFR. Экспрессия *HER2* в тканях рака молочной железы ассоциирована с эффективностью терапии трастузумабом.

## 9. АТИПИЧНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Помимо нежелательных лекарственных реакций, обусловленных мутациями в генах, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, возможно развитие атипичных лекарственных реакций при некоторых наследственных болезнях обмена веществ. Это происходит вследствие декомпенсации дефектных метаболических путей, на которые воздействует определенный ЛП. К числу подобных состояний относится дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, острая перемежающаяся порфирия, врожденная метгемоглобинемия, наследственные гипербилирубинемии (синдром Жильбера и синдром Криглера-Найяра).

### 9.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Наследственные гипербилирубинемии подразделяются на две категории: неконъюгированные, к которым относится синдром Жильбера и синдром Криглера-Найяра I и II типа, и конъюгированные, которые включают синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, и несколько разновидностей внутрипеченочного холестаза.

Синдром Жильбера и синдром Криглера-Найяра I и II типа характеризуются сниженной активностью фермента УДФглюкуронилтрансферазы 1A1, обеспечивающего конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой (Рис. 28), и обусловлены мутациями в гене *UGT1A1*, локализованном на хромосоме 2 (2q37.1). При синдроме Жильбера активность УДФглюкуронилтрансферазы 1A1 снижена на 70-80%, а уровень общего билирубина в крови составляет 1–6 мг/дл. При синдроме Криглера-Найяра I типа активность УДФглюкуронилтрансферазы 1A1 отсутствует, а уровень общего билирубина достигает 20–45 мг/дл. Синдром Криглера-Найяра II типа занимает промежуточное положение между этими двумя состояниями: наблюдается остаточная актив-

ность УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1 (около 10%), а уровень общего билирубина может колебаться от 6 до 20 мг/дл.

Мутации в гене *UGT1A1*, приводящие к развитию синдрома Жильбера, могут быть различными, но наиболее часто встречается мутация промотора, связанная с вставкой двух нуклеотидов, тимина и аденина, в регуляторную последовательность, которая отвечает за присоединение фактора транскрипции ТАТА-связывающего белка. В норме эта последовательность включает шесть ТА-повторов (A(TA)<sub>6</sub>TAA) мутантный аллель, который принято обозначать *UGT1A1*\*28, содержит семь (A(TA)<sub>7</sub>TAA). Около 10–15% населения являются гомозиготами по аллелю *UGT1A1*\*28, но частота клинически выраженного заболевания составляет в среднем 5%. Синдром Жильбера может быть также обусловлен миссенс-мутациями в кодирующих участках гена *UGT1A1*: Gly71Arg (аллель *UGT1A1*\*6), Tyr486Asp (аллель *UGT1A1*\*7), Pro364Leu (аллель *UGT1A1*\*73). Заболевание, как правило, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но иногда встречаются случаи аутосомно-доминантного наследования. У мужчин заболевание проявляется чаще, чем у женщин, как полагают, вследствие более высокой выработки билирубина. Клинические проявления синдрома Жильбера включают желтуху, которая развивается после физической нагрузки, стресса, периодов голодания и различных инфекций; усталость; нарушения аппетита; боли в животе; зуд; повышенный риск холелитиаза. Поскольку УДФ-глюкуронилтрансфераза 1A1 играет важную роль во II фазе биотрансформации ксенобиотиков, дефицит фермента при болезни Жильбера вызывает повышенную чувствительность к ряду ЛС, которые метаболизируются в организме при помощи реакций глюкуронирования: спирты (оксазепам, кодеин, хлорамфеникол); карбоксильные кислоты (кетопрофен, напроксен); фенолы (парацетамол, пропафол); карбоновые кислоты (фенилбутазон).

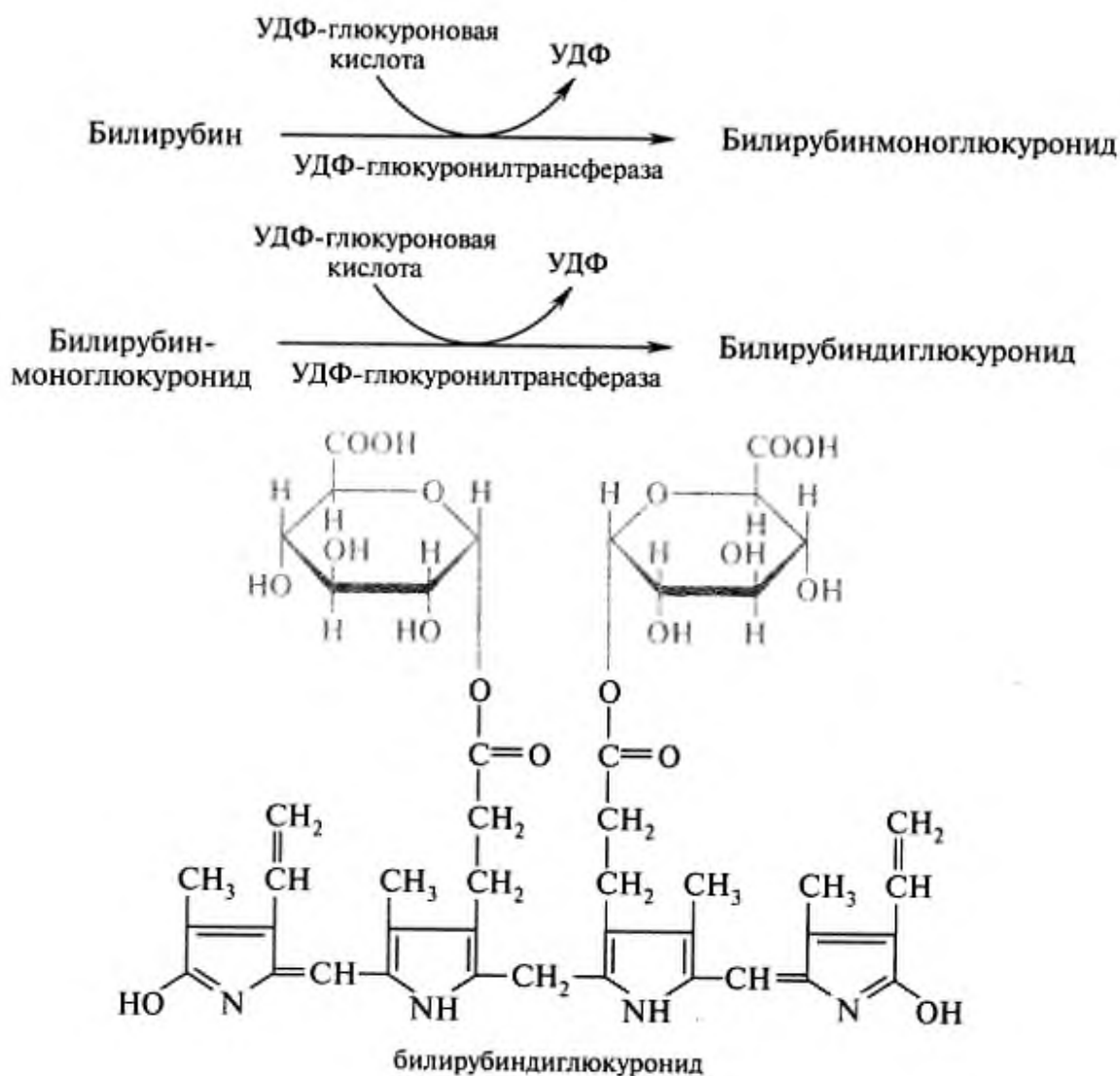


Рис. 28. Роль УДФ-глюкуронилтрансферазы в конъюгации билирубина ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Наибольшую клиническую значимость имеет нарушение у пациентов с синдромом Жильбера метаболизма противоопухолевого препарата иринотекана, и атазанавира, применяющегося для лечения ВИЧ-инфекции.

Прием фенобарбитала пациентами с синдромом Жильбера вызывает снижение уровня гемоглобина и исчезновение желтухи. Это обусловлено тем, что фенобарбитал обладает способностью индуцировать УДФглюкуронилтрансферазу 1A1, воздействуя на так называемый фенобарбитал-чувствительный энхансерный модуль (PBREM — phenobarbital-responsive

enhancer module) в промоторе гена *UGT1A1* и повышая транскрипционную активность гена. Сходным действием обладают другие ЛС, в частности, фенитоин, нейролептик аминазин, противогрибковый препарат клотримазол. Синдром Жильбера, как правило, не требует лечения; фенобарбитал иногда применяют при развитии выраженной желтухи. Так как больные с синдромом Жильбера подвержены высокому риску развития желчно-каменной болезни, пациентам назначаются желчегонные препараты.

**Синдром Криглера-Найяра I типа** обусловлен мутациями, которые приводят к полной инактивации фермента УДФглюкуронилтрансферазы 1A1, который теряет способность катализировать глюкуронирование билирубина. Применение фенобарбитала у пациентов с данным синдромом неэффективно, поскольку он вызывает лишь повышение выработки дефектного фермента, и не влияет на способность конъюгировать билирубин. Синдром Криглера-Найяра I типа встречается очень редко и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Значительная часть известных случаев заболевания связана с близкородственными браками. У большинства пациентов обнаруживаются мутации в экзонах 2–5 гена *UGT1A1* (синдром Криглера-Найяра IA типа), которые приводят к нарушению тому, что, помимо метаболизма билирубина, у больных также нарушена биотрансформация ряда ЛС. Реже встречаются случаи заболевания, обусловленные мутациями в экзоне 1 гена *UGT1A1* (синдром Криглера-Найяра IB типа), при которых нарушена конъюгация только билирубина. При синдроме Криглера-Найяра I типа нарушение метаболизма билирубина приводят к развитию неврологических нарушений, в частности, билирубиновой энцефалопатии (ядерная желтуха — kernikterus). Наиболее эффективным методом лечения синдрома Криглера-Найяра является фототерапия. В неонатальном периоде — обменное переливание крови, впоследствии возможна трансплантация печени.

**Синдром Криглера-Найяра II типа** характеризуется наличием резко сниженной активности фермента УДФглюкуронилтрансферазы 1A1, которая, как правило, составляет менее 10% от нормального уровня. Эта форма забо-

леваня обычно обусловлена однонуклеотидными заменами в гене *UGT1A1*. Поскольку у пациентов сохраняется некоторая активность фермента, лечение фенобарбиталом является эффективным и приводит к снижению содержания билирубина в сыворотке. Ядерная желтуха при данном типе заболевания обычно не развивается. Конъюгированные гипербилирубинемии связаны с нарушением выведения связанного билирубина и обусловлены мутациями в генах, кодирующих транспортные белки из семейства АТФ-связывающих кассетных транспортёров (*ABCC2*, **синдром Дубина-Джонсона**) и транспортеров растворённых веществ (*SLCO1B1* и *SLCOB3*, **синдром Ротора**). Эти заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу, характеризуются желтухой, повышенным выделением копропорфирина с мочой (более выражено при синдроме Ротора). **Синдром Дубина-Джонсона** отличается появлением в печени отложений меланиноподобного пигмента.

Особенностью **синдрома Ротора** является то, что для его развития необходимо возникновение мутаций одновременно в двух генах, *SLCO1B1* и *SLCOB3*. Транспортные белки *ABCC2*, *SLCO1B1* и *SLCOB3*, помимо выведения билирубина, отвечают также за элиминацию продуктов биотрансформации многих ЛС, что необходимо учитывать при назначении медикаментозной терапии пациентам с конъюгированными гипербилирубинемиями. В частности, мутации в гене *ABCC2* связаны с развитием побочных эффектов при применении противоэпилептических препаратов, а в гене *SLCO1B1* — с развитием миопатии при терапии статинами.

## 9.2. НАРУШЕНИЯ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА

Порфирии — наследственные заболевания, обусловленные нарушением цикла биосинтеза гема (Рис. 29). Существует большое количество разнообразных форм порфирии, каждая из которых обусловлена нарушением активности одного из ферментов, участвующих в биосинтезе гема. Современная классификация порфирий представлена в таблице 11.

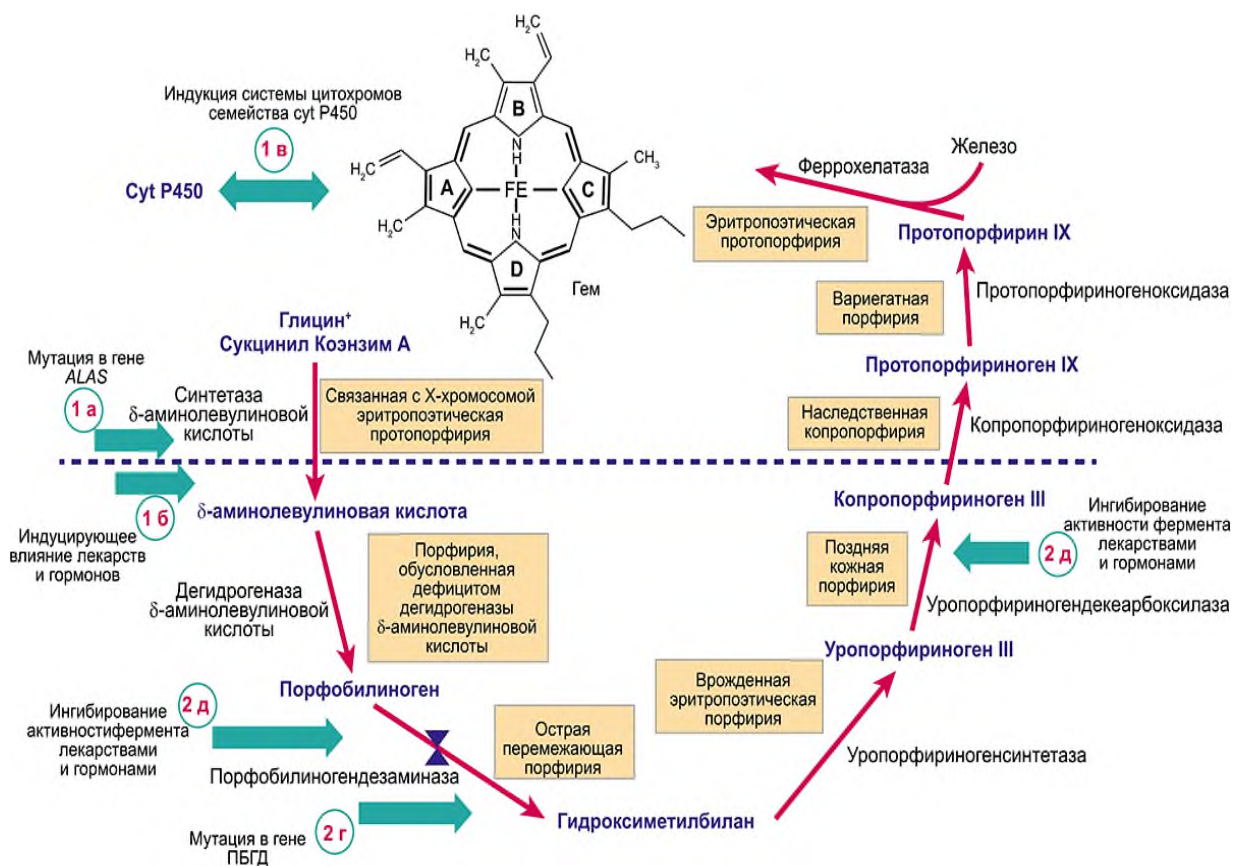


Рис. 29. Схема цикла биосинтеза гема с указанием возможных точек порфириногенного воздействия лекарственных препаратов (Национальный медицинский исследовательский центр гематологии (<http://blood.ru>)).

## Современная классификация порфирий

| Порфирии  | Дефектный фермент                            | Ген                     | Тип наследования         | Форма             | Распространенность       | Клинические проявления  |
|---|--|-------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|---|
| Врожденная эритропоэтическая порфирия               | Уропорфириноген синтаза                      | <i>UROS</i><br>10q26.2  | Аутосомно-рецессивный    | Эритропоэтическая | 1:1000000                | Тяжелая светочувствительность, эритема, волдыри на открытых участках кожи, гемолитическая анемия, спленомегалия |
| Эритропоэтическая протопорфирия                     | Феррохелатаза                                | <i>FECH</i><br>18q21.31 | Аутосомно-доминантный    | Эритропоэтическая | 1:75000–200000           | Светочувствительность с поражениями кожи, холелитиаз, поражение печени легкой степени                           |
| Гардеропорфирия                                     | Копропорфириноген оксидаза                   | <i>CPOX</i><br>3q11.2   | Аутосомно-рецессивный    | Эритропоэтическая | Описано около 10 случаев | Желтуха, анемия, гепатоспленомегалия, светочувствительность   |
| Х-сцепленная доминантная протопорфирия              | Синтаза 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК)     | <i>ALAS2</i><br>Xp11.21 | Х-сцепленный доминантный | Печеночная        | Описано около 50 случаев | Светочувствительность, цирроз печени  |
| Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы 5-АЛК | Дегидратаза 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) | <i>ALAD</i><br>9q32     | Аутосомно-рецессивный    | Печеночная        | Описано около 10 случаев | Боли в животе, полинейропатии   |



Продолжение табл. 11

| Порфирии                       | Дефектный фермент   | Ген                    | Тип наследования  | Форма      | Распространенность                     | Клинические проявления   |
|--------------------------------|---|------------------------|---|------------|--|--|
| Острая перемежающаяся порфирия | Гидроксиметил-биан синтаза (прежнее название порфобилиноген деминаза) | <i>HMBS</i><br>11q23.3 | Аутосомно-доминантный                                   | Печеночная | 1:10000–20000                          | Периодические боли в животе, периферические полинейропатии, психические расстройства, тахикардия |
| Врожденная копропорфирия       | Копропорфириноген оксидаза  | <i>CPOX</i><br>3q11.2  | Аутосомно-доминантный                                   | Печеночная | 1:500000                               | Светочувствительность, неврологические нарушения   |
| Вариегатная порфирия           | Уропорфириноген декарбоксилаза  | <i>UROD</i><br>1p34.1  | Аутосомно-доминантный                                   | Печеночная | 1:100000<br>(в европейских популяциях) | Светочувствительность, неврологические нарушения, задержка развития                              |
| Поздняя кожная порфирия        | Уропорфириноген декарбоксилаза  | <i>UROD</i><br>1p34.1  | Аутосомно-доминантный (20%, 80% - спорадические случаи) | Печеночная | 1:10000                                | Светочувствительность, буллезное поражение кожи  |

Кроме того, выделяют острые, провоцируемые формы порфирий (порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы 5-аминолевулиновой кислоты; острая перемежающаяся порфирия; наследственная копропорфирия; вариегатная порфирия) и формы с поражением кожных покровов (поздняя кожная порфирия, наследственная копропорфирия, вариегатная порфирия, врожденная эритропоэтическая порфирия и эритропоэтическая порфирия).

Порфирины – азотосодержащие пигменты, входящие в состав небелковых частей ряда ферментов, в том числе хлорофилла и гемоглобина. Структурно они являются производными порфина (Рис. 30).

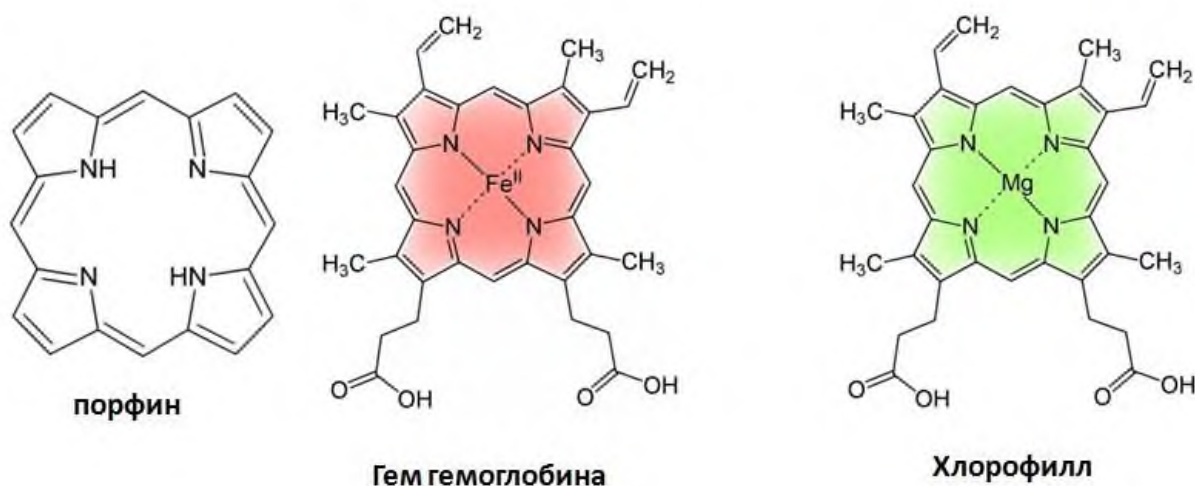


Рис. 30. Структуры порфина, гема и хлорофилла (multiurok.ru).

Клинические проявления различных форм порфирий зависят от уровня поражения цикла биосинтеза гема и фракции накапливающихся продуктов обмена. Если снижена активность фермента, катализирующего одну из начальных реакций цикла, то происходит накопление предшественников порфиринов (порфибилиногена, 5-аминолевулиновой кислоты), которые обладают нейротоксическим действием, приводя к развитию демиелинизации и сенсомоторной нейропатии. Если поражаются ферменты поздних стадий цикла, то среди накапливающихся продуктов обмена преобладают изомеры

порфиринов, которые имеют тропность к дерме и вызывают развитие светочувствительности и фотодерматоза.

Для клинической манифестации порфирий, как правило, помимо наличия мутации в гене, кодирующем фермент биосинтеза гема, необходимо действие провоцирующих факторов, в роли которых могут выступать различные эндогенные и экзогенные соединения, в том числе лекарственные препараты.

По данным НМИЦ гематологии, прием порфириногенных ЛС является причиной развития 18% случаев острой порфирии, и индуцированные лекарственными препаратами приступы отличаются более тяжелым течением, чем случаи обострения заболевания, обусловленные другими причинами.

Медикаментозные препараты могут оказывать порфириногенный эффект, воздействуя на разные механизмы. Наиболее распространенным является активация ферментов системы цитохрома P450. Почти все ЛС, обладающие порфириногенным эффектом, являются индукторами изоформ CYP3A4 или CYP2C9, в частности, противосудорожные препараты (барбитураты, карбамазепин, этосуксимид, ламотриджин, фенитоин, вальпроевая кислота), блокатор кальциевых каналов нифедипин, противомикробные препараты (рифампин, сульфаниламиды, кетоконазол), гормональные препараты (прогестерон, тестостерон). В то же время, такие препараты, как ацетилсалициловая кислота, омепразол, циметидин, которые являются индукторами изоферментов цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, не вызывают обострений пациентов с порфириями. Некоторые ЛС, обладающие порфириногенным действием, помимо ферментов цитохрома P450, индуцируют также другие ферменты биотрансформации, такие, как УДФглюкуронилтрансферазы (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин).

Для реализации порфириногенного эффекта препарата имеет значение не только сам факт его применения, но также доза и путь введения. Например, при пероральном приеме аминогликозидных антибиотиков их системное действие недостаточно, чтобы вызвать приступ острой порфирии.

Кроме того, имеет значение метаболизм ЛС в кишечной стенке после перорального приема, степень которого может варьировать у разных людей, что затрудняет прогнозирование действия на микросомальные ферменты печени. Это относится к таким препаратам, как лидокаин, верапамил, сальбутамол. Существуют электронные базы данных, которые содержат информацию о порфириногенности различных ЛС

На сайте ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава РФ (ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ) представлен Реестр опасных и безопасных для больных порфирией лекарственных препаратов, основанный на опыте применения лекарственных препаратов, используемых в Российской Федерации. При лечении острой порфирии необходимо в первую очередь устранить действие провоцирующего фактора, т.е. прекратить прием ЛС, вызвавшего развитие приступа. В дальнейшем используется тактика, направленная на снижение выработки порфиринов. Препаратом выбора является орфанный препарат гемин (аргинат гема). Кроме того, внутривенно капельно вводится раствор глюкозы.

### **9.3. ВРОЖДЕННАЯ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ**

Метгемоглобинемия — это заболевание, обусловленное повышенным содержанием в крови метгемоглобина. Метгемоглобин представляет собой форму гемоглобина, к которой двухвалентный атом железа ( $Fe^{2+}$ ) замещен на трехвалентный ( $Fe^{3+}$ ), вследствие чего у метгемоглобина нарушена способность транспортировать кислород. В норме содержание метгемоглобина в эритроцитах менее 1%; повышение уровня вызывает гипоксию.

Некоторые ЛС, такие, как сульфаниламиды, хлорамфеникол, антипирин, аминосалициловая кислота, нитроглицерин, способны увеличивать количество метгемоглобина в эритроцитах, особенно при длительном применении. За счет функции фермента метгемоглобинредуктазы концентрация метгемоглобина снижается до физиологического уровня.

Врожденная метгемоглобинемия обусловлена наследственной недостаточностью метгемоглобинредуктазы, при которой повышается концентрация метгемоглобина. Клиническая манифестация заболевания наступает при уровне метгемоглобина 25% и более; жизнеугрожающие осложнения развиваются, когда содержание метгемоглобина достигает 70%.

Врожденная метгемоглобинемия является наследственным моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутациями в гене *CYB5R3* (Cytochrome B5 Reductase 3), локализованном на хромосоме 22 (22q13.2) и отвечающем за синтез фермента метгемоглобинредуктазы. Этот фермент присутствует в организме в двух формах: мембранно-связанной (состоит из 300 аминокислот, содержит два домена — мембранно-ассоциированный и каталитический, и присутствует во всех тканях) и растворимой (состоит из 275 аминокислот, содержит только каталитический домен и экспрессируется только в ретикулоцитах). Обе формы фермента кодируются геном *CYB5R3* и образуются в результате альтернативного сплайсинга.

Клинические проявления заболевания включают одышку, цианоз, неврологические нарушения, головную боль, усталость, головокружения, обмороки. При уровне метгемоглобина более 50% могут развиваться судороги, кома; смерть наступает при уровне метгемоглобина 70% и выше. Наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания и болезни легких, сепсис, другие заболевания, связанные с появлением аномальных форм гемоглобина, например, серповидноклеточная анемия) приводит к тому, что симптомы метгемоглобинемии появляются при уровне метгемоглобина, не превышающем 10%. Для крови пациентов с метгемоглобинемией характерен специфический темно-коричневый цвет, который не меняется на алый ни в пробирке, ни на фильтровальной бумаге. При проведении общего анализа крови определяется увеличение гемоглобина, эритроцитоз и ретикулоцитоз, замедленная скорость оседания эритроцитов. При проведении биохимического анализа крови выявляется умеренное повышение непрямого би-

лирубина. Для диагностики болезни используется спектроскопия крови с определением концентрации метгемоглобина.

Так как болезнь имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, важное значение имеет составление родословной и прогноз риска рождения больного ребенка в семьях с частыми случаями врожденной метгемоглобинемии.

Для лечения используют метиленовый синий в дозе 2 мг на 1 килограмм массы тела в сутки, а также аскорбиновую кислоту в дозе 300 мг в сутки.

Большое значение имеет исключение приема препаратов, способных увеличивать количество метгемоглобина в эритроцитах (сульфаниламиды, хлорамфеникол, антипирин, аминосалициловая кислота, нитроглицерин).

#### **9.4. ДЕФИЦИТ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ**

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа является цитоплазматическим ферментом, который участвует в метаболическом пути продукции НАДФ-Н из НАДФ+ (пентозофосфатный путь). Образующийся при этом НАДФ-Н (Рис. 31) используется для обеспечения необходимого уровня восстановленного глутатиона, а также для синтеза изопреноидов и жирных кислот.

НАДФ-Н, который образуется в результате реакции, катализируемой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой, используется для восстановления глутатиона, который в дальнейшем участвует в инактивации перекисей в организме.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа играет важную роль в метаболизме эритроцитов, так как восстановленный глутатион защищает гемоглобин и тиоловые ферменты, необходимые для поддержания проницаемости плазмолеммы эритроцитов, от окисления.

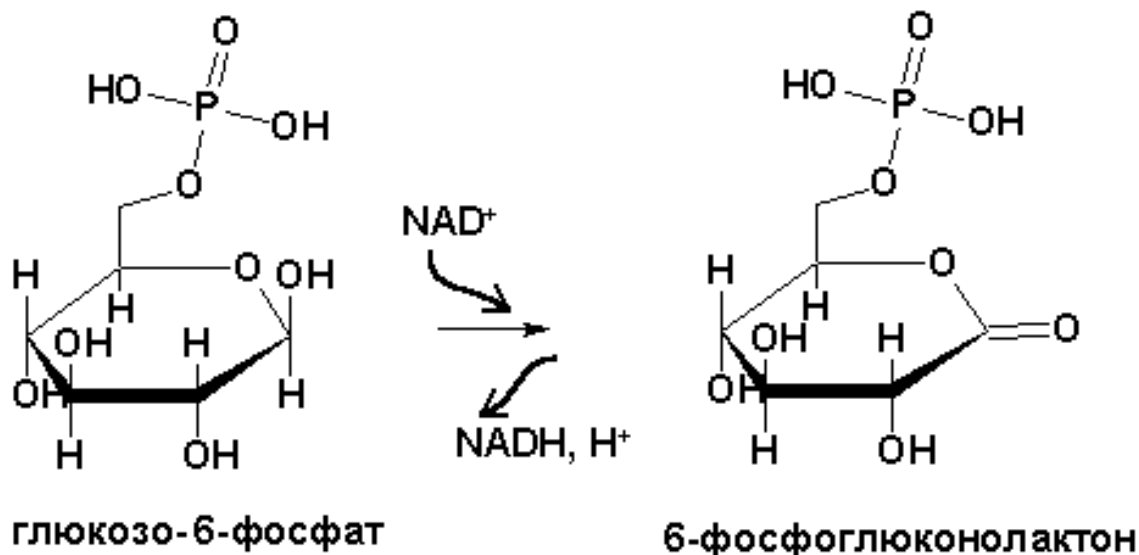


Рис. 31. Реакция, катализируемая ферментом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой ([www.farmf.ru](http://www.farmf.ru)).

Некоторые ЛС могут оказывать окислительное действие на эритроциты, в результате чего при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы происходит массивный гемолиз из-за дестабилизации плазмолеммы эритроцитов.

К ЛС, способным вызывать гемолиз при недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, относятся различные противомаларийные препараты (примахин, хлорохин), ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и другие противомикробные препараты (нитрофурантоин, изониазид, дапсон, фуразолидон).

Высокие дозы витамина С при внутривенном введении также могут провоцировать приступ гемолитической анемии у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

Помимо лекарств, триггерами гемолиза эритроцитов при недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы могут выступать бобы (лат. *Vicia faba*), поскольку продукты гидролиза содержащихся в них В-гликозидов вицина и конвицина оказывают выраженное окислительное воздействие.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа кодируется геном *G6PD*, который локализован на X-хромосоме (Xq28) и содержит 13 экзонов. Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Описано более 140 мутаций в гене *G6PD*. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, выделяют пять классов недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, из которых наиболее часто встречаются II и III класс (Табл. 12). Наиболее тяжелые формы недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы обусловлены мутациями, расположенными у карбоксильного конца фермента. Самые распространенные аллельные варианты гена *G6PD* включают африканский вариант (Asn126Asp), средиземноморский (Mediterranean) вариант (Ser188Phe), вариант Seattle (Asp282His), вариант Union (1360C>T) и другие.

Таблица 12

#### Классификация недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы

| Классы | Фенотип   |
|--------|---|
| I      | Активность фермента менее 10% от нормы; гемолиз может развиваться даже при отсутствии провоцирующих факторов; характерно развитие хронической несфероцитарной гемолитической анемии; встречается крайне редко |
| II     | Активность фермента менее 10% от нормы; может развиваться гемолиз под действием триггерных факторов; сюда относится средиземноморский вариант и Union вариант   |
| III    | Активность фермента составляет 10-60% от нормальной; включает африканский вариант и Seattle вариант   |
| IV     | Активность фермента составляет 60-100% от нормы; гемолиз не характерен  |
| V      | Активность фермента выше нормальной; описан только один случай  |

Диагноз устанавливается на основании анамнеза (с учетом этнической принадлежности больного), клинической картины и результатов лабораторных исследований, включая ДНК-диагностику. Проведится количественный



спектрофотометрический анализ активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах, или флуоресцентного теста, основанного на детекции образования восстановленной формы НАДФ при добавлении гемолизированной крови. В странах с высокой распространенностью дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы проводится скрининг новорожденных. Возможно проведение селективного скрининга у детей, имеющих в анамнезе желтуху, анемию, спленомегалию, холелитиаз, в особенности среди выходцев из средиземноморских, африканских и азиатских популяций.

Лечение заболевания направлено на купирование гемолитических кризов, может возникать потребность в гемодиализе, при острой гемолитической болезни новорожденных может потребоваться обменное переливание крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении лекарственных препаратов, которые могут вызвать гемолиз.

## 10. КЛИНИКО-ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время фармакогенетика играет важную роль в клинических исследованиях эффективности новых лекарственных препаратов, так как позволяет распределить людей на группы в зависимости от активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Это позволит не только снизить риск развития предсказуемых нежелательных лекарственных реакций, исходя из дефицита специфического фермента, но и повысить вероятность внедрения в клинику нового препарата (так как регистрируются только побочные реакции).

Для внедрения в клиническую практику фармакогенетического теста используют клинико-фармакогенетические способы исследования, в которых проводят:

- 1) разделение обследуемых на группы в зависимости от наличия специфических аллелей изучаемого гена, участвующего в биотрансформации анализируемого ЛП;
- 2) определение концентрации изучаемого ЛС у носителей каждого аллеля изучаемого гена;
- 3) определение фармакокинетических и фармакодинамических эффектов ЛС в каждой группе и их сравнение;
- 4) доказательство наличия или отсутствия ассоциации между нежелательной лекарственной реакцией и наличием у обследуемых определенного аллеля специфического гена.

Основные принципы, применяемые для клинико-фармакогенетических исследований, были приняты в специальных рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2005 году, в соответствии с которыми исследования показаны:

- 1) для ЛС, применяемых пациентами пожизненно или длительное время.
- 2) для ЛС с высоким риском развития НЛР.

- 3) для ЛС с узким терапевтическим диапазоном действия.
- 4) для ЛС, обладающих широким спектром НЛР.

По результатам проведенных клинико-фармакогенетических исследований, фармакогенетический тест перспективно внедрять в клиническую практику только в тех случаях, когда частота встречаемости носителей изучаемого аллеля гена более 1%. Исключениями могут быть случаи, когда редко встречающийся в популяции аллель ассоциирован с опасными для жизни нежелательными лекарственными реакциями.

Для клинициста важно различать методы исследования, обладающие разной степенью достоверности. Выделяют поперечные и продольные исследования. **Поперечное исследование** — это однократный сбор данных, что облегчает привлечение участников и ускоряет обработку данных. **Продольное исследование** — это изучение одной и той же группы людей в течение времени, за которое они успевают существенным образом поменять значимые признаки. Если группа больных специально формируется для исследования и целенаправленно отслеживается, то такое исследование называют *проспективным (prospective)*. Наиболее сложными являются *популяционные проспективные (когортные)* исследования. Для такого исследования выбирают и затем отслеживают большую выборку из популяции. В ходе наблюдения фиксируют изменения, обычно — возникновение новых заболеваний, их развитие и *осложнения (исследования естественного развития заболеваний)*. Эти заболевания соотносятся с предшествовавшими им исходными особенностями изучаемых людей. Такие исследования называют *исследованиями причинных факторов*. Самыми известными являются исследования зависимости заболеваемости ишемической болезнью сердца от концентрации холестерина в крови и артериального давления. Продольное исследование может быть *ретроспективным*. Это означает, что изучаемая группа больных выделяется в конечный момент — в период выявления и лечения. Одновременно выделяется контрольная группа. Ретроспективно, в прошлом, можно выделить у больных какой-то общий фактор, например курение, использова-

ние краски для волос или ультрафиолетовых ламп для загара В продольных исследованиях когорта — группа лиц, изначально объединенных определенным общим признаком (наличие или отсутствие МФЗ). Продольные исследования наиболее доказательны. Самыми достоверными из них являются двойные слепые рандомизированные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования. *Рандомизировать* — означает располагать в случайном порядке, перемешивать. Рандомизация — случайное распределение больных по группам (опытная группа принимает необходимый препарат, контрольная группа принимает плацебо). *Одиночное слепое исследование* означает, что больной не знает, в какую группу он попал при рандомизации и какой ему дают препарат, но это знает врач, который проводит исследование. *При двойном слепом исследовании* и врач, и пациент не знают, в какую группу попал каждый участник при рандомизации.

При *открытом исследовании* — и врач, и пациент знают, какой ЛС используется. *Многоцентровое исследование* означает, что работа выполняется в нескольких центрах (клиниках). В *плацебо-контролируемом исследовании* опытной группе дают лекарство, а контрольной — плацебо. Плацебо имитирует лекарственный препарат, но активного вещества не содержит, помогает в 25–35% случаев (при психических заболеваниях до 40%). Контролируемое исследование — испытание с контрольной группой. Вместо плацебо могут использовать препарат, который хотят сравнить с проверяемым. Если больному может быть причинен вред из-за отсутствия лечения, плацебо заменяют на эффективный препарат сравнения (позитивный или активный контроль). Позитивный контроль могут использовать также для проверки гипотезы о том, что новый препарат превосходит по эффективности прежний.

Для фармакогенетического тестирования важными характеристиками служат значения предсказательной ценности отрицательного (NPV — negative predictive value) и положительного результатов (PPV — positive predictive value). В соответствии с ними определяется экономическая рентабельность внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику.

Так, для аллелей гена *CYP2C9*, ассоциированных с кровотечениями при приеме варфарина вследствие снижения активности продукта экспрессии гена, NPV составила 97%, PPV — 16%.

Для мутантных аллелей гена *NAT2*, ассоциированных с развитием полиневритов при приеме изониазида NPV составила 94%, PPV — 24%.

Для аллелей гена *CYP2D9*, ассоциированных с агрессивностью и снижением артериального давления при приеме трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин) NPV=80%, PPV=63%.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение фармакогенетики как науки.
2. Назовите цель и задачи фармакогенетики
3. Какие методы, используемые в фармакогенетике, вы знаете?
4. Какие существуют критерии для внедрения фармакогенетических тестов в медицинскую практику?
5. Какие существуют генетические предпосылки для индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам?
6. Дайте определение понятиям фармакокинетических и фармакодинамических полиморфизмов генов.
7. Какие факторы влияют на биодоступность лекарственных средств?
8. Перечислите известные вам ингибиторы и индукторы ферментных систем печени
9. Назовите фазы метаболизма лекарственных средств и перечислите ферменты, принимающие участие в каждой фазе.
10. Какие факторы влияют на выведение лекарственных средств из организма и какова их наследственная обусловленность?
11. Назовите типы нежелательных лекарственных реакций и их генетические предпосылки.
12. Какие вы знаете фармакогенетические тесты, которые могут быть использованы для персонализации приема варфарина?
13. Какие фармакогенетические тесты могут использоваться для персонализации терапии клопидогрелем?
14. Какие генетические особенности организма могут влиять на индивидуальную чувствительность к наркотическим анальгетикам?
15. Какие в настоящее время существуют и применяются фармакогенетические тесты для рационализации противоопухолевой терапии?
16. Опишите клинические проявления недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

**17.** Какие виды наследственных билирубинемий вы знаете? В чем их клинические особенности и мутациями в каких генах они обусловлены?

**18.** Перечислите известные вам виды наследственных порфирий и особенности их протекания.

**19.** Каковы основные принципы проведения клинико-фармакологических исследований?

**20.** Дайте характеристику лекарственных средств, для рационального применения которых требуется фармакогенетическое тестирование.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Решение данных тестовых заданий направлено на формирование профессиональных компетенций ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9.

*Выберите один правильный ответ.*

### 1. ФАРМАКОГЕНОМИКА ИЗУЧАЕТ

- 1) особенности генома человека, влияющие на лекарственные реакции
- 2) влияние на лекарственный ответ отдельных генов
- 3) аллельные варианты генов, влияющие на развитие побочных эффектов при применении лекарственных средств
- 4) влияние лекарственных средств на геном человека
- 5) возникновение мутаций в организме человека под воздействием ЛС

### 2. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ИЗУЧАЕТ

- 1) механизмы всасывания, транспортировки, выведения лекарств
- 2) механизм действия и фармакологические эффекты лекарств, силу и длительность их действия
- 3) роль наследственных факторов в формировании индивидуального ответа на лекарственные средства
- 4) возникновение мутаций в организме человека под воздействием ЛС
- 5) генотипы людей для обеспечения максимальной эффективности лекарств при минимальных побочных эффектах

### 3. ГЕН — ЭТО

- 1) различие последовательности ДНК в одинаковых участках гомологичных хромосом на один нуклеотид
- 2) участок ДНК, кодирующий структуру молекулы белка или РНК
- 3) участок молекулы ДНК, состоящий из трех оснований
- 4) участок РНК, содержащий информацию о структуре белка
- 5) существование в популяции двух и более наследственных форм, находящихся в динамическом равновесии

### 4. ФАРМАКОДИНАМИКА — ЭТО

- 1) химические превращения, которым подвергаются лекарственные средства в организме
- 2) раздел фармакологии, изучающий комплекс биохимических и физиологических превращений лекарственных средств в организме



- 3) раздел фармакологии, изучающий влияние лекарственных средств на организм
- 4) роль наследственных факторов в формировании индивидуального ответа на лекарственные средства
- 5) раздел фармакологии, изучающий оптимальное использование лекарственных средств для лечения пациентов

#### 5. ФАРМАКОКИНЕТИКА — ЭТО

- 1) раздел фармакологии, изучающий комплекс биохимических и физиологических превращений лекарственных средств в организме
- 2) механизм действия и фармакологические эффекты лекарств, сила и длительность их действия
- 3) раздел фармакологии, изучающий влияние лекарственных средств на организм
- 4) особенности генома человека, влияющие на лекарственные реакции
- 5) особенности генома человека, влияющие на эффект лекарственных средств в различные периоды жизни человека

#### 6. НАБЛЮДЕНИЕ О ТОМ, ЧТО У НЕКОТОРЫХ ЛЮДЕЙ УПОТРЕБЛЕНИЕ В ПИЩУ БОБОВЫХ ВЫЗЫВАЕТ РАЗВИТИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ СВЯЗЫВАЮТ С ИМЕНЕМ

- 1) Архимеда
- 2) Пифагора
- 3) Гиппократата
- 4) Авиценны
- 5) Фанкони

#### 7. РАЗВИТИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ В ПИЩУ БОБОВЫХ ОБУСЛОВЛЕНО ДЕФЕКТОМ ФЕРМЕНТА

- 1) глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
- 2) фенилаланин гидроксилазы
- 3) моноаминоксидазы
- 4) амилазы поджелудочной железы
- 5) витамин К эпоксидредуктазы

## 8. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСЕВДОХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВКЛЮЧАЮТ

- 1) желтуху, потемнение мочи, одышку и усталость при приеме протимолярийных препаратов
- 2) развитие кровоизлияний при приеме варфарина
- 3) апноэ при применении для наркоза миорелаксантов (дитилина)
- 4) развитие лекарственного гепатита при приеме противотуберкулезных препаратов
- 5) канцерогенный эффект

## 9. К ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМАМ ГЕНОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) полиморфные участки генов ферментов, обеспечивающих метаболизм лекарственных средств
- 2) полиморфные участки генов-рецепторов, агонистами которых являются лекарственные средства
- 3) полиморфные участки генов ионных каналов, являющихся мишенями действия лекарственных средств
- 4) полиморфные участки генов-рецепторов, антагонистами которых являются лекарственные средства
- 5) полиморфные участки генов, отвечающих за выработку нейромедиаторов

## 10. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ

- 1) полиморфные участки генов ферментов метаболизма ЛС
- 2) полиморфные участки генов мишеней действия ЛС
- 3) полиморфные участки генов белков-транспортеров ЛС
- 4) полиморфные участки генов, продукты которых репарируют ДНК
- 5) полиморфные участки генов, возникающие под действием ЛС

## 11. К РЕАКЦИЯМ I ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) реакции конъюгации
- 2) реакции окисления
- 3) реакции метилирования
- 4) реакции нейтрализации
- 5) реакции глюкуронирования

12. К РЕАКЦИЯМ II ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) реакции глюкуронирования
- 2) реакции гидролиза
- 3) реакции восстановления
- 4) реакции окисления
- 5) реакции нитроредукции

13. К ФЕРМЕНТАМ I ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) УДФглюкуронилтрансферазы
- 2) ферменты цитохрома P450
- 3) N-ацетилтрансферазы
- 4) глутатион-S-трансферазы
- 5) сульфатилтрансферазы

14. ФЕРМЕНТЫ II ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

- 1) алкогольдегидрогеназа
- 2) эпоксидгидролазы
- 3) сульфатилтрансферазы
- 4) альдегиддегидрогеназа
- 5) ферменты цитохрома P450

15. В I ФАЗЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛС ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ

- 1) нейтрализация ЛС за счет конъюгации с различными соединениями
- 2) превращение липофильных веществ в гидрофильные за счет освобождения активных групп
- 3) депонирование ЛС в организме за счет связывания с белками
- 4) выведение ЛС из организма при связывании с транспортерами
- 5) метилирование лекарственных средств

16. ВО II ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛС ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ

- 1) депонирование ЛС в организме за счет связывания с белками
- 2) нейтрализация ЛС за счет конъюгации с различными соединениями
- 3) превращение липофильных веществ в гидрофильные за счет освобождения активных групп
- 4) выведение ЛС из организма за счет связывания с транспортерами
- 5) образование активных метаболитов за счет гидролиза пролекарств

### 17. В III ФАЗЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВ ПРОИСХОДИТ

- 1) нейтрализация ЛС за счет конъюгации с различными соединениями
- 2) превращение липофильных веществ в гидрофильные за счет освобождения активных групп
- 3) выведение ЛС из организма за счет связывания с транспротерами
- 4) образование активных метаболитов за счет гидролиза пролекарств
- 5) депонирование ЛС в организме за счет связывания с белками

### 18. РАЗНАЯ СКОРОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ЛС СВЯЗАНА С

- 1) влиянием лекарственных средств на геном человека
- 2) наличием в геноме полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в метаболизме лекарственных средств
- 3) нарушением эпигенетической регуляции генов, продукты которых являются мишенями лекарственных средств
- 4) нарушением выведения лекарственных средств из организма
- 5) наличием полиморфных вариантов генов мишеней ЛС

### 19. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛС

- 1) экстенсивные метаболиты, интенсивные метаболиты, промежуточные метаболиты
- 2) экстенсивные метаболиты, быстрые метаболиты, медленные метаболиты
- 3) нормальные метаболиты, промежуточные метаболиты, усиленные метаболиты
- 4) нормальные метаболиты, аномальные метаболиты
- 5) респондеры и нон-респондеры

### 20. ЗАМЕДЛЕННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЛС ОБУСЛОВЛЕН

- 1) отсутствием активности фермента в результате мутаций миссенс-мутаций или нонсенс-мутаций в кодирующем его гене
- 2) повышением активности фермента в результате изменения нуклеотидной последовательности регуляторной области гена
- 3) повышением активности фермента при дополнительных копиях гена
- 4) нарушением взаимодействия ЛС с рецептором вследствие мутаций, приводящих к изменению активного центра белка
- 5) замедленным выведением лекарственного средства в результате мутаций, нарушающих функцию белка-транспортера

## 21. У ЭКСТЕНСИВНЫХ МЕТАБОЛИЗАТОРОВ В ГЕНОМЕ

- 1) мутантные аллели генов биотрансформации ЛС, связанные с повышенной активностью фермента
- 2) мутантные аллели генов биотрансформации ЛС, связанных с пониженной активностью фермента
- 3) мутантные аллели генов биотрансформации ЛС, связанные с полным отсутствием активности фермента
- 4) аллели генов биотрансформации ЛС, связанные с нормальной активностью фермента
- 5) сочетания аллелей генов высокой и низкой активности фермента

## 22. НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛЮКУРОНИРОВАНИЯ БИЛИРУБИНА СВЯЗАНО С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФЕКТОМ

- 1) алкогольдегидрогеназы
- 2) альдегиддегидрогеназы
- 3) глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
- 4) уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы
- 5) биливердин-редуктазы

## 23. НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛЮКУРОНИРОВАНИЯ

- 1) синдром Жильбера
- 2) синдром Вильсона-Коновалова
- 3) синдром «вишневой косточки»
- 4) синдром Марфана
- 5) синдром Бадда-Киари

## 24. НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛЮКУРОНИРОВАНИЯ БИЛИРУБИНА НОСИТ НАЗВАНИЕ

- 1) болезнь Гоше
- 2) синдром Криглера-Найара
- 3) синдром Хантера
- 4) галактоземия
- 5) фульминатный лекарственный гепатит

25. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТОМ ИЗОНИАЗИДОМ, КАК ПРАВИЛО, СВЯЗАНО С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФЕКТОМ ФЕРМЕНТА

- 1) УДФглюкуронилтрансферазы
- 2) N-ацетилтрансферазы.
- 3) сульфотрансферазы
- 4) параоксоназы
- 5) глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы

26. ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ МОГУТ ЛЕЖАТЬ В ОСНОВЕ НАРУШЕНИЙ

- 1) реакций первой фазы биотрансформации
- 2) реакций второй фазы биотрансформации
- 3) реакций третьей фазы биотрансформации
- 4) реакций окислительного стресса
- 5) реакций первой и второй фаз биотрансформации

27. В ОСНОВЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА SLC6A4, ПРИВОДЯЩЕГО К НАРУШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- 1) миссенс-мутация
- 2) нонсенс-мутация
- 3) дупликация гена
- 4) мутация регуляторной области гена
- 5) синонимичная мутация

28. ТРЕБОВАНИЕ К ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ТЕСТУ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИКУ

- 1) выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 10%
- 2) выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%
- 3) выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 5%
- 4) выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 0,1%

- 5) выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 50%

## 29. ПРОВЕДЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПОКАЗАНО

- 1) беременным женщинам
- 2) детям с задержкой умственного и физического развития
- 3) пациентам с высоким риском развития НЛР
- 4) пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском
- 5) беременным женщинам с подозрением на наличие хромосомной патологии у плода

## 30. ТРЕБОВАНИЯ К ЛС, ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ КОТОРОГО ПЛАНИРУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТА, ВКЛЮЧАЮТ

- 1) лекарственное средство имеет широкий терапевтический диапазон
- 2) лекарственное средство с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакции
- 3) лекарственное средство относится к препаратам списка А
- 4) лекарственное средство входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения
- 5) лекарственное средство проходит III стадию клинических испытаний

## 31. С ЦЕЛЮ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ВАРФАРИНА ПРОВОДИТСЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА

- 1) CYP1A2
- 2) CYP2C9
- 3) CYP2D6
- 4) CYP2C19
- 5) CYP17A1

## 32. У МЕДЛЕННЫХ МЕТАБОЛИЗАТОРОВ ВАРФАРИНА

- 1) повышенное тромбообразование при низкой дозе лекарства
- 2) повышенное тромбообразование при обычной дозе лекарства
- 3) повышенный риск развития кровотечений при обычной дозе ЛС

- 4) повышенный риск развития кровотечений при низкой дозе ЛС
- 5) риск тромбов при совместном приеме пероральных контрацептивов

33. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ ЗАВИСИТ ОТ

- 1) глутатионтрансферазы
- 2) витамин К эпоксид редуктазы
- 3) тромбокиназы
- 4) N-ацетилтрансферазы
- 5) изоформы цитохрома P450 CYP2D6

34. КЛЮЧЕВОЙ ФЕРМЕНТ МЕТАБОЛИЗМА КЛОПИДОГРЕЛА

- 1) CYP1A2
- 2) CYP2C9
- 3) CYP2D6
- 4) CYP2C19
- 5) CYP17A1

35. ОСНОВНОЙ ПУТЬ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КЛОПИДОГРЕЛА

- 1) образование неактивного метаболита
- 2) образование активного метаболита
- 3) выведение препарата в неизменном виде через печень
- 4) выведение препарата в неизменном виде через почки
- 5) выведение препарата с выдыхаемым воздухом

36. ТРАМАДОЛ МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ В ОРГАНИЗМЕ

- 1) CYP2C9
- 2) CYP2D6
- 3) CYP2C19
- 4) CYP1A2
- 5) CYP17A1

37. У БЫСТРЫХ МЕТАБОЛИЗАТОРОВ ТРАМАДОЛА АЛЛЕЛЬ

- 1) CYP2D6\*2
- 2) CYP2D6\*4
- 3) CYP2D6\*6
- 4) CYP2D6\*10
- 5) CYP2D6\*41



38. УСКОРЕННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ТРАМАДОЛА СВЯЗАН С

- 1) отсутствием анальгетического эффекта
- 2) развитием пролонгированного анальгетического эффекта
- 3) развитием побочных эффектов (тошнота, нарушения дыхания)
- 4) развитием побочных эффектов (нарушения свертывания крови)
- 5) развитием синдрома Рейе

39. РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА СВЯЗАНО С ЭНЗИМОМ

- 1) УДФглюкуронилтрансферазы 1A1
- 2) УДФглюкуронилтрансферазы 1A3
- 3) УДФглюкуронилтрансферазы 1A4
- 4) УДФглюкуронилтрансферазы 1A6
- 5) УДФглюкуронилтрансферазы 1A10

40. ПРИ СИНДРОМЕ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА II ТИПА О.БИЛИРУБИН

- 1) менее 6 мг/дл
- 2) 6–20 мг/дл
- 3) 20–45 мг/дл
- 4) выше 50 мг/дл
- 5) выше 200 мг/дл

41. ПРИ СИНДРОМЕ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА I ТИПА О.БИЛИРУБИН

- 1) менее 6 мг/дл
- 2) 6-20 мг/дл
- 3) 20-45 мг/дл
- 4) выше 50 мг/дл
- 5) выше 200 мг/дл

42. ДЛЯ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА УРОВЕНЬ О.БИЛИРУБИНА

- 1) 1-6 мг/дл
- 2) 6-20 мг/дл
- 3) 20-45 мг/дл
- 4) выше 50 мг/дл
- 5) выше 200 мг/дл

43. ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ЖЕЛТУХИ ПРИ СИНДРОМЕ ЖИЛЬБЕРА

- 1) феназепам
- 2) аминазин
- 3) фенобарбитал
- 4) дротаверин
- 5) эссенциале форте

44. СИНДРОМ ДУБИНА-ДЖОНСОНА СВЯЗАН С МУТАЦИЯМИ

- 1) УДФглюкуронилтрансферазы 1A1
- 2) транспортного белка ABCB2
- 3) транспортного белка SLCO1B1
- 4) транспортного белка SLCO3
- 5) глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы

45. ПОРФИРИИ СВЯЗАНЫ С НАРУШЕНИЕМ

- 1) обмена билирубина
- 2) обмена меди
- 3) биосинтеза гема
- 4) биосинтеза витамин К-зависимых факторов крови
- 5) дефицитом фолиевой кислоты

46. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ПОРФИРИЙ

- 1) фенобарбитал
- 2) аргинат гема
- 3) L-карнитин
- 4) глицин
- 5) дротаверин

47. ПРИ ВРОЖДЕННОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ МУТАЦИИ В:

- 1) CYP3A4
- 2) CYP2D6
- 3) CYP17A1
- 4) CYP5R3
- 5) CYP17A1

48. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

- 1) бриллиантовый зеленый
- 2) метиленовый синий
- 3) фолиевую кислоту
- 4) препараты железа
- 5) витамин В12

49. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФЕРМЕНТА ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ

- 1) повышенный риск кровотечений
- 2) усиленное тромбообразование
- 3) приступы гипогликемии
- 4) развитие гемолиза
- 5) перемежающуюся лихорадку

50. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ ДЕГИДРОГЕНАЗЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩАЯСЯ РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСФЕРОЦИТАРНОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ, ОТНОСИТСЯ К

- 1) классу I
- 2) классу II
- 3) классу III
- 4) классу IV
- 5) классу V

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Решение данных ситуационных задач направлено на формирование профессиональных компетенций ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9.

**Задача № 1.** Проведено генотипирование на наличие мутации *ALDH2\*2* в 2 группах популяции жителей Японии, каждая группа составляла 10 000 человек. Мутация *ALDH2\*2* обусловлена заменой лизина на глутаминовую кислоту в активном домене в позиции 487. У гомозигот с данной мутацией активность альдегиддегидрогеназы почти отсутствует, тогда как у гетерозигот отмечается дефицит активности фермента. Первую группу составили люди, страдающие алкоголизмом, среди них выявлено 5% гомозигот по мутации *ALDH2\*2*. Вторую группу составили люди, не страдающие алкоголизмом и не употребляющие алкоголь (группа контроля), мутация была выявлена у 41% людей данной группы.

Какова доля нормального и мутантного аллеля в каждой группе? Определите количество людей, являющихся гетерозиготными носителями мутации *ALDH2\*2* в каждой группе, а также количество людей, гомозиготных по нормальному аллелю в каждой группе.

**Задача № 2.** У людей, гомозиготных по мутантному аллелю гена *BCHE* (кодирующему фермент бутирилхолинестеразу), применение суксаметония (дитилина) может привести к летальному исходу из-за длительной остановки дыхания. В связи с этим перед применением миорелаксанта дитилина рекомендуется проводить генотипирование пациентов. Патология наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание. Для большинства популяций Европы частота встречаемости гомозигот по мутантному аллелю *BCHE* составляет 1:3000. Однако у евреев Ирана данный показатель значительно выше и определяется как 1:400.

Определите долю доминантных и рецессивных аллелей в популяции Европы и среди евреев Ирана. Определите частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля *BCHE*, а также гомозигот по нормальному аллелю в популяции Европы и среди евреев Ирана.

**Задача № 3.** Женщина 23 лет после приема бисептола 480 мг почувствовала головную боль, появилась рвота и сильная сонливость, резкая сла-

бость и озноб. В приемном отделении центральной районной больницы при осмотре определяется желтуха, иктеричность склер, высокий уровень общего билирубина в крови. В ОАК отмечается анемия: эритроциты  $2,5 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 90 г/л. Врач приемного отделения с подозрением на острую форму гепатита направил пациентку в инфекционное отделение.

Какой диагноз у пациентки? Оцените правильность врачебной тактики. Какие анализы необходимо провести для исключения поставленного диагноза? Определите риск рождения больного ребенка у женщины, если ее муж здоров. Нарисуйте родословную, характерную для типа наследования данного заболевания с 4 поколениями и 4 детьми у больной женщины.

**Задача № 4.** На прием к генетику обратилась женщина 30 лет, направленная терапевтом по месту жительства с жалобами на постоянную усталость, частую головную боль и головокружения, одышку при длительной ходьбе и нагрузке. Обследование у терапевта не обнаружило патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако в семейном анамнезе родители пациентки являются кровными родственниками. В анамнезе болезни пациентка отмечает значительное ухудшение состояния после приема сульфониламидных препаратов по поводу тонзиллита (отмечались кратковременные эпизоды судорожного синдрома). При осмотре отмечается цианоз кожи, пациентка раздражительна, при взятии крови из вены отмечается специфический темно-коричневый цвет крови.

Какой предварительный диагноз вы можете поставить? Чем обусловлена болезнь и какой ее тип наследования? О чем говорит близкородственный брак родителей пациентки? Какой риск развития болезни у детей пациентки в браке со здоровым (фенотипически и генотипически) мужчиной? Какой метод лечения применим?

**Задача № 5.** У ребенка 10 лет во время оперативного лечения по поводу перелома правой бедренной кости несмотря на применение миорелаксанта дитилина анестезиолог заметил генерализованную мышечную ригидность, быстрый рост уровня  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе, тахипноэ, тахикардию, цианоз и гипертермию. Согласно анамнезу жизни, отец ребенка умер во время оперативного вмешательства с теми же симптомами при использовании средства для наркоза галотана.

Какой диагноз вы можете поставить? Какова экстренная тактика лечения состояния для предотвращения летального исхода? С какими заболеваниями можно провести дифференциальную диагностику, какие методы диагностики можно провести в экстренном порядке? Назовите причину заболевания и методы диагностики. Мать ребенка повторно вышла замуж, отчим фенотипически и генотипически здоров. Каков риск повторного рождения ребенка в семье?

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Эталоны ответов на тестовые задания

|                  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>№ вопроса</b> | <b>1</b>  | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>4</b>  | <b>5</b>  | <b>6</b>  | <b>7</b>  | <b>8</b>  | <b>9</b>  | <b>10</b> |
| Ответ            | 1         | 3         | 2         | 3         | 1         | 2         | 1         | 3         | 1         | 2         |
| <b>№ вопроса</b> | <b>11</b> | <b>12</b> | <b>13</b> | <b>14</b> | <b>15</b> | <b>16</b> | <b>17</b> | <b>18</b> | <b>19</b> | <b>20</b> |
| Ответ            | 2         | 1         | 2         | 3         | 2         | 2         | 3         | 2         | 2         | 1         |
| <b>№ вопроса</b> | <b>21</b> | <b>22</b> | <b>23</b> | <b>24</b> | <b>25</b> | <b>26</b> | <b>27</b> | <b>28</b> | <b>29</b> | <b>30</b> |
| Ответ            | 4         | 4         | 1         | 2         | 2         | 3         | 4         | 2         | 3         | 2         |
| <b>№ вопроса</b> | <b>31</b> | <b>32</b> | <b>33</b> | <b>34</b> | <b>35</b> | <b>36</b> | <b>37</b> | <b>38</b> | <b>39</b> | <b>40</b> |
| Ответ            | 2         | 3         | 2         | 4         | 2         | 2         | 2         | 3         | 1         | 2         |
| <b>№ вопроса</b> | <b>41</b> | <b>42</b> | <b>43</b> | <b>44</b> | <b>45</b> | <b>46</b> | <b>47</b> | <b>48</b> | <b>49</b> | <b>50</b> |
| Ответ            | 3         | 1         | 3         | 2         | 3         | 2         | 4         | 2         | 4         | 1         |

### Эталоны ответов на ситуационные задачи

**Задача № 1.** Так как численности анализируемых популяций составляют выше 4500 человек, для них применим закон Харди-Вайнберга.

Для определения доли мутантного аллеля в *группе контроля* используем формулу:  $p + q = 1$ , где  $p$  — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции,  $q$  — доля рецессивного аллеля.

Известно, что в контрольной группе гомозиготы по мутантному аллелю составляют 41%. В соответствии с формулой Харди-Вайнберга:  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ,  $q^2$  — это доля гомозигот по рецессивному аллелю. Так как дефицит альдегиддегидрогеназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу,  $q^2 = 0,41$ , значит  $q = \sqrt{0,41} = 0,64$ .

Значит, доля рецессивного аллеля в группе контроля  $q = 0,64$ . Доля доминантного аллеля  $p = 1 - q = 0,36$ . В соответствии с формулой  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , вычисляем долю и количество гомозигот и гетерозигот в данной группе: Доля гомозигот по доминантному (нормальному) аллелю составляет:  $p^2 = 0,36^2 = 0,13$  или 13%. Количество гомозигот по нормальному аллелю со-

ставляет:  $10000 \times 0,1296 = 1296$  человек. Доля гетерозигот составляет:  $2pq = 2 \times 0,36 \times 0,64 = 0,46$ .

Количество гетерозигот составляет  $10000 \times 0,46 = 4600$  человек. Доля гомозигот по рецессивному (мутантному) аллелю дана в условиях задачи = 41%, количество больных = 4100 человек. Проводим проверку:  $p^2+2pq+q^2=1$ ,  $0,13+0,46+0,41=1$ .

Для определения доли мутантного аллеля в *опытной группе* используем формулу:  $p + q = 1$ , где  $p$  — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции,  $q$  — доля рецессивного аллеля. Известно, что в опытной группе гомозиготы по мутантному аллелю составляют 5%. В соответствии с формулой Харди-Вайнберга:  $p^2+2pq+q^2=1$ ,  $q^2$  — это доля гомозигот по рецессивному аллелю. Так как дефицит альдегиддегидрогеназы наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу,  $q^2=0,05$ , значит  $q = \sqrt{0,05} = 0,2236$ . Значит, доля рецессивного аллеля в группе контроля  $q = 0,2236$ . Доля доминантного аллеля  $p = 1 - q = 0,7764$ .

В соответствии с формулой  $p^2+2pq+q^2=1$ , вычисляем долю и количество гомозигот и гетерозигот в данной группе: Доля гомозигот по доминантному (нормальному) аллелю составляет:  $p^2 = 0,7764^2 = 0,6$  или 60%. Количество гомозигот по нормальному аллелю составляет:  $10\ 000 \times 0,6 = 6000$  человек. Доля гетерозигот составляет:  $2pq = 2 \times 0,2236 \times 0,7764 = 0,35$ . Количество гетерозигот составляет  $10\ 000 \times 0,35 = 3500$  человек. Доля гомозигот по рецессивному (мутантному) аллелю дана в условиях задачи = 5%, количество больных = 500 человек. Составляем проверку  $p^2+2pq+q^2=1$ ,  $0,6+0,35+0,05=1$ .

**Задача № 2.** Из условий задачи известно, что доля гомозигот по мутантному (рецессивному) аллелю гена ВСНЕ составляет 0,0003(3). Соответственно,  $q^2 = 0,0003(3)$ . Вычисляем долю рецессивного аллеля в популяции:  $q = \sqrt{0,0003(3)} = 0,018$ . Соответственно, доля доминантного аллеля составляет:  $p = 1 - q = 0,982$ .

Определяем частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля ВСНЕ:  $2pq = 2 \times 0,018 \times 0,982=0,03552$ . Определяем частоту встречаемости гомозигот по нормальному аллелю:  $p^2=0,982^2=0,964324$ . Проводим проверку правильности вычисления, подставив в формулу  $p^2+2pq+q^2=1$  полученные значения:  $p^2+2pq+q^2=0,964+0,03552+0,0003(3) = 1$ .



Рассчитаем данные для евреев Ирана: Используем формулы Харди-Вайнберга:  $p + q = 1$ , где  $p$  — доля доминантного аллеля в анализируемой популяции,  $q$  — доля рецессивного аллеля.  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , где  $p^2$  — доля гомозигот по доминантному аллелю,  $2pq$  — доля гетерозигот,  $q^2$  — доля гомозигот по рецессивному аллелю. Из условий задачи известно, что доля гомозигот по мутантному (рецессивному) аллелю гена ВСНН составляет 0,0025. Соответственно,  $q^2 = 0,0025$ . Вычисляем долю рецессивного аллеля в популяции:  $q = \sqrt{0,0025} = 0,05$ . Соответственно, доля доминантного аллеля составляет:  $p = 1 - q = 0,95$ . Определяем частоту встречаемости гетерозиготных носителей мутантного аллеля ВСНН:  $2pq = 2 \times 0,95 \times 0,05 = 0,095$ . Определяем частоту встречаемости гомозигот по нормальному аллелю:  $p^2 = 0,95^2 = 0,9025$ . Проводим проверку правильности вычисления, подставив в формулу  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  полученные значения:  $p^2 + 2pq + q^2 = 0,9025 + 0,095 + 0,0025 = 1$ .

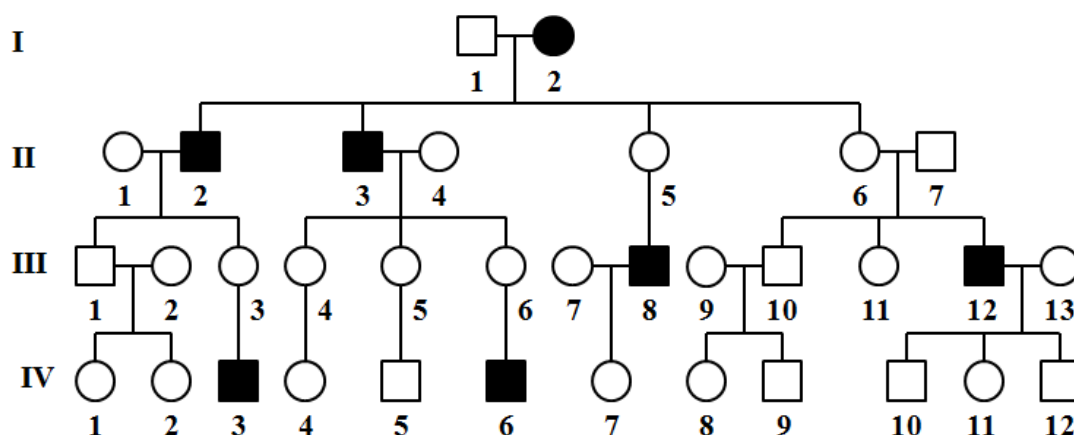
**Задача № 3.** Диагноз: Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Врачебная тактика неверна, так как у женщины гипербилирубинемия обусловлена гемолизом эритроцитов, на что указывает тяжелая анемия.

Для исключения острого вирусного гепатита необходимы анализы крови на антитела к гепатиту С (анти HCV) и на антиген гепатита В — HbsAg.

Риск рождения больного ребенка у пациентки составляет 100% для сыновей и 0% для дочерей. При этом все дочери будут носителями мутантного аллеля G6PD.

Родословная для X-сцепленного рецессивного типа наследования, в котором в I поколении мать является больной, а отец здоровый:



**Задача № 4.**

Диагноз: врожденная метгемоглобинемия. Болезнь обусловлена мутациями в гене *CYB5R3*, который локализован на 22q13.2, тип наследования — аутосомно-рецессивный. Близкородственный брак говорит о том, что оба родителя являются гетерозиготными носителями мутации в гене *CYB5R3*. Риск развития болезни у детей пациентки в браке со здоровым мужчиной составляет 0%, все дети будут фенотипически здоровыми, но гетерозиготными носителями мутации. Для лечения используют метиленовый синий в дозе 2 мг на 1 кг массы тела в сутки, а также аскорбиновую кислоту в дозе 300 мг в сутки.

**Задача № 5.** Диагноз — злокачественная гипертермия. Для лечения применяется препарат Дантролен, который непосредственно блокирует риаудиновые рецепторы 1-го типа. Необходимо исключить тромбоэмболию легочной артерии, которая наиболее вероятна в связи с переломом крупной трубчатой кости – для ее исключения необходимо провести рентгенографию и КТ легких в экстренном порядке. Причина болезни — мутация в гене риаудиновых рецепторов *RYR1*, которую можно выявить путем секвенирования экзонов в гене. Так как тип наследования болезни аутосомно-доминантный, мать и отчим здоровы (отец ребенка, больной злокачественной гипертермией, умер), то риск повторного рождения больного ребенка 0%.

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основная:*

1. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 592 с.
2. Прокофьева, Д.С. Фармакогенетика: учебное пособие / Д.С. Прокофьева, А.Х. Нургалиева, Д.Д. Надыршина, Э.К. Хуснутдинова. — Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. — 100 с.
3. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. — 5-е изд., испр. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 768 с.
4. Черняк, Ю.И. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины: учебно-методическое пособие / Ю.И. Черняк, С.И. Колесников, Е.В. Черняк. — 2-е изд., доп. и перераб. — Иркутск: Изд-во ИГУ, 2014. — 47 с.

### *Дополнительная:*

1. Edenberg, H.J. Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders / H.J. Edenberg, J.N. McClintick // A Critical Review. — 2018. — Vol. 42(12). — P. 2281–2297. doi: 10.1111/acer.13904
2. Dias, C.G. Quantification of the arylesterase activity of paraoxonase-1 in human blood / C.G. Dias, J.R. Batuca, A.T. Marinho, U. Caixas, E.C. Monteiro, A.M. Antunes, S.A. Pereira // Analytical Methods. — 2014. — Vol. 6(1). — P. 289–294.
3. Badal, S. Pharmacognosy / S. Badal, R. Delgoda. — Boston: Academic Press, 2017. — P. 527–545.
4. Allocati, N. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases / N. Allocati, M. Masulli, C. Di Ilio, L. Federici // Oncogenesis. — 2018. — Vol. 7(1). — P. 8–8. doi: 10.1038/s41389-017-0025-3
5. Kasthurinaidu, S.P. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach / S.P. Kasthurinaidu, T. Ramasamy, J. Ayyavoo, D.K. Dave, D.A. Adroja // PloS One. — 2015. — Vol. 10(4).—:e0118660-e0118660. doi: 10.1371/journal.pone.0118660

6. Meisel, C. Implications of Pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. / C. Meisel, T. Gerloff, J. Kirchheiner, P.M. Mrozikiewicz, P. Niewinski, J. Brockmoller, I. Roots // J. Mol. Med. — Berl., 2003. — Vol. 81(3). — P. 154–167.
7. Боброва, О.П. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии / О.П. Боброва, Н. Шнайдер, Д. Сычёв, М. Петрова Фармакогенетика и фармакогеномика. — 2017.— № 1. — С. 25–29.
8. Якушева, Е.Н. Структура, функции гликопротеина-P и его значение для рациональной фармакотерапии / Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин, Н.М. Попова, И.В. Черных, Д.С. Титов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2014. — Т. 12. С. 2–9.

Мустафин Рустам Наилевич  
Гилязова Ирина Ришатовна  
Тимашева Янина Римовна  
Хуснутдинова Эльза Камилевна

## **Основы фармакогенетики**

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Подписано к печати 17.04.2020 г.

Отпечатано на цифровом оборудовании  
с готового оригинал-макета, представленного авторами.

Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл.-печ. л. 6,74.

Тираж 310 экз. Заказ № 19.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,  
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России