

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Долгих, М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток / М. С. Долгих // Био-медицинская химия. — 2008. — Т. 54, Вып. 4. — С. 376–391.
2. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журн. АМН Украины. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 576–604.
3. Яргин, С. В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу / С. В. Яргин // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 11. — С. 918–920.
4. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells / M. R. Alison [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 406. — P. 257–259.
5. Isolation, characterization and transplantation of bone marrow-derived hepatocyte stem cells / I. Avital [et al.] // Bioch. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 288. — P. 156–164.
6. Characterization of human adult stem cell populations isolated from visceral and subcutaneous adipose tissue / S. Baglioni [et al.] // FASEB J. — 2009. — Т. 23, № 10. — P. 3494–3505.
7. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes / A. Banas [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 219–228.
8. Bone marrow stromal stem cells nature, biology and potential applications / P. Bianco [et al.] // Stem Cells. — 2001. — Vol. 19. — P. 180–192.
9. Dan, Y. Y. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective / Y. Y. Dan, G. C. Yeoh // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — № 23. — P. 687–698.
10. Surface markers for the murine oval cell response / C. Dorrell [et al.] // Hepatology. — 2008. — № 48. — P. 1282–1291.
11. Fausto, N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells / N. Fausto // Hepatology. — 2004. — № 39. — P. 1477–1487.
12. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T. G. Fellous [et al.] // Hepatology. — 2009. — № 49. — P. 1655–1663.
13. Liver specific gene expression in cultured human hematopoietic stem cells / H. C. Fiegel [et al.] // Stem Cells. — 2003. — Vol. 21, № 1. — P. 98–104.
14. Fitzpatrick, E. Human hepatocyte transplantation: state of the art / E. Fitzpatrick, R. R. Mityr, A. Dhawan // J. Intern. Med. — 2009. — Vol. 266. — P. 339–357.
15. Reversion of hepatobiliary alterations by bone marrow transplantation in a murine model of erythropoietic hroporphyrin / A. Fontanellas [et al.] // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 73–81.
16. Transplanted hepatocytes engraft, survive, and proliferate in the liver of rats with carbon tetrachloride induced cirrhosis. / G. Sagandep [et al.] // J. Pathol. — 2000. — Vol. 191. — P. 78–85.
17. Galun, E. The role of cytokines in liver failure and regeneration, potential new molecular therapies. / E. Galun, J. H. Axelrod // Biochim. Biophys. Acta. — 2002. — Vol. 1592. — P. 345–358.
18. Gaudio, E. New insights into liver stem cells / E. Gaudio // Dig. Liver Dis. — 2009. — Vol. 41. — P. 455–462.
19. Herzog, E. L. Plasticity of marrow derived stem cells / E. L. Herzog, L. Chai, D. S. Krause // Blood. — 2003. — Vol. 102. — P. 3483–3493.
20. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow / Y. Jiang [et al.] // Nature. — 2002. — Vol. 418. — P. 41–49.
21. Human umbilical stem cell cord blood as a source of transplantable hepatic progenitor cells / S. Kakinuma [et al.] // Stem cells. — 2003. — Vol. 21. — P. 217–227.
22. Katoonizadeh, A. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study / A. Katoonizadeh // Liver Int. — 2006. — Vol. 26. — P. 1225–1233.
23. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors implications for clinical application / M. Kondo [et al.] // Ann. Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 21. — P. 759–806.
24. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral blood stem cells / M. Korbling [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 10. — P. 738–746.
25. Korbling, M. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept? / M. Korbling, Z. Estrov // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 570–582.
26. Kuehnle, I. The therapeutic potential of stem cells from adults / I. Kuehnle, M. A. Goodell // B.M.J. — 2002. — Vol. 325. — P. 372–376.
27. Human circulating CD14 monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation / M. Kuwana [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2003. — Vol. 74, № 5. — P. 833–845.
28. Adult-derived liver stem cells acquire a cardiomyocyte structural and functional phenotype ex vivo / B. J. Muller-Borer [et al.] // Am. J. Pathol. — 2004. — Vol. 165, № 1. — P. 135–145.
29. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells / B. E. Petersen [et al.] // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1168–1170.
30. Reyes, M. Characterization of multipotent adult progenitor cells, a subpopulation of mesenchymal stem cells / M. Reyes, C. M. Verfaillie // Ann. NY. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 938. — P. 231–235.
31. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte like cells / R. E. Schwartz [et al.] // J. Clin. Invest. 2002. — Vol. 109. — P. 1291–1302.
32. An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes / S. Terai [et al.] // Biochem. — 2003. — Vol. 134. — P. 551–558.
33. Liver from bone marrow in humans / N. D. Theise [et al.] // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 11–16.
34. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans / N. D. Theise [et al.] // Hepatology. — 1999. — Vol. 30. — P. 1425–1433.
35. Cell fusion in the principal source of bone marrow-derived hepatocytes / X. Wang [et al.] // Nature. — 2003. — Vol. 422. — P. 897–901.
36. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells / L. Yang [et al.] // PNAS. — 2002. — Vol. 99, № 12. — P. 8078–8083.

Поступила 18.05.2012

УДК 616. 1/4 – 085: 575
**РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В РАЗВИТИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**
 (обзор литературы)

О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: изучить роль ферментных систем метаболизма в биотрансформации различных лекарственных препаратов, определить значение фармакогенетики в развитии персонализированной медицины.

Материал исследования: публикации, содержащие информацию о функционировании ферментных систем метаболизма, участвующих в биотрансформации лекарственных препаратов.

Заключение. Изучена роль фермента CYP450 в биотрансформации различных лекарственных препаратов. Рассмотрено значение фармакогенетики для оптимизации и индивидуализации режима назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности.

Ключевые слова: цитохром P450, фармакогенетика, персонализированная медицина.

**THE ROLE OF PHARMACOGENETICS IN THE DEVELOPMENT
 OF PERSONALIZED MEDICINE FOR DISEASES OF INTERNAL ORGANS**
 (literature review)

O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova

Gomel State Medical University

Research objective: to study the role of metabolism fermental systems in biotransformation of various medicines, to define the value of pharmagenetics in the development of personalized medicine.

Material of research: the publications containing information about functioning of metabolism fermental systems, medicines participating in the biotransformation of medical preparations.

Conclusion. The role of CYP450 enzyme in the biotransformation of various medicines was studied. The value of pharmagenetics was considered to optimize and individualize the medicine prescription mode to achieve their maximum therapeutic and safest effect.

Key words: P450 cytochrome, pharmacological genetics, personalized medicine.

Введение

Все большее число исследователей сосредоточено на изучении роли ферментативных систем метаболизма в биотрансформации различных лекарственных препаратов [1, 2]. Известно, что основным путем метаболизма широкого ряда лекарственных средств и ксенобиотиков, включая канцерогены, является тот, что происходит при участии фермента цитохрома P450 [3]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что существенная роль в фармакотерапии будущего принадлежит осознанию значения системы цитохрома P450 как одной из основных причин взаимодействия лекарств. Глубокое понимание механизмов взаимодействия «цитохром P450 — лекарственный препарат» позволит специалистам предотвратить или существенно уменьшить потенциально негативное действие лекарств, таким образом повысить эффективность терапии, а в ряде случаев и спасти жизнь пациента. Кроме того, знание закономерностей взаимодействия изоформ цитохрома P450 и лекарственных препаратов важно и для фармацевтических компаний, поскольку предварительное установление факта деградации лекарственного соединения одной из изоформ зачастую достаточно для прекращения исследования данного соединения. История исследования особенностей метаболизма лекарственных средств и развитие индустрии их производства прошли несколько этапов. От идентификации метаболитов, выделяющихся с продуктами жизнедеятельности, и отсутствия при этом знаний о метаболизме и судьбе препаратов в организме исследователи перешли к направленному поиску и предсказанию межвидовых различий, индивидуальных вариаций и взаимодействия лекарств, обусловленному ферментами метаболизма лекарственных соединений. В настоящее время достигнутый уровень знаний заставляет исследователей и фармацевтическую индустрию принимать во внимание генетические детерминанты будущих пациентов, изучать метаболизм лекарств на уровне доклинического отбора и клинических испытаний на лекарственные препараты. При этом совершенно очевидно, что для эффективной и безопасной терапии необходимо знать профиль изоформ цитохрома P450 каждого пациента для установления потенциального взаимодействия лекарств, включающего соревнование за конкретные изоформы, индивидуальной вариабельности, связанной с высоким полимор-

физмом изоформ P450, возможной индукции изоформ P450 и т. д. [3]. Острота проблемы усугубляется также разнообразным составом генофонда отдельных популяций в различных географических зонах земного шара, в которых фенотипические и генотипические отличия являются в настоящее время весьма значительными [2, 4, 5].

Цель исследования

Изучить роль ферментных систем метаболизма в биотрансформации различных лекарственных препаратов, определить значение фармакогенетики в развитии персонализированной медицины.

Методы исследования

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарств, что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие лекарств. Их нежелательные последствия проявляются у 3–5 % пациентов, получающих одновременно 2–5 лекарственных средства. При приеме 5–10 — риск лекарственных взаимодействий увеличивается до 50 % [6].

Потенциально опасные комбинации лекарств являются серьезной клинической проблемой. Основные механизмы взаимодействия лекарств связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме лекарств с участием цитохромов P450. Цитохром P450 (CYP 450) — большая семья универсальных ферментов организма человека, отвечающих за метаболизм большинства лекарств и других чужеродных органических соединений (ксенобиотиков) [7]. Метаболизм многих классов лекарственных средств (антигистаминных препаратов, ингибиторов ретровирусной протеазы, бензодиазепинов, блокаторов кальциевых каналов и др.) происходит с участием цитохромов.

Помимо этого, цитохромы обеспечивают различные физиологические процессы, включая биосинтез стероидов и холестерина, метаболизм жирных кислот и обеспечение кальциевого обмена (гидроксилирование витамина D₃, составляющее первый этап в образовании кальцитриола).

Цитохром P450 был открыт в конце 50-х годов XX века М. Клингенбергом и Д. Гарфинкелем. Термин «цитохром» (*cito* — клетка;

chromos — цвет) появился в 1962 г. как временное название для обнаруженной в клетках окрашенной субстанции. Ученые предполагают, что все гены, кодирующие разные виды CYP 450, произошли от одного гена-предшественника. Функция этого «оригинального» гена заключалась в утилизации энергии. Все изоформы цитохрома P450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3. Внутри семейств выделены подсемейства A, B, C, D, E. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Всего существует около 250 различных видов цитохрома P450, из них примерно 50 — в организме человека и только шесть из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарств [7]. Несмотря на присутствие во многих тканях, высокая концентрация ферментов P450 имеет место в печени — основном органе, в котором происходит метаболизм лекарств. Благодаря успехам генной инженерии, удалось установить, что ферменты семейства цитохромов выполняют различные функции, что и обуславливает их деление на три основных класса:

- участвующие в метаболизме лекарственных препаратов и ксенобиотиков;
- участвующие в синтезе стероидов;
- участвующие в других важных эндогенных процессах, протекающих в организме.

Цитохром CYP1A2 участвует в метаболизме многих лекарств, включая эуфиллин и кофеин. Активность этого фермента повышается под воздействием химических веществ, попадающих в организм человека во время курения.

Цитохром CYP2A6 играет важную роль в метаболизме кумарина (непрямой антикоагулянт) и никотина.

Цитохром CYP2C9 вовлечен в метаболизм фенитоина, толбутамида, варфарина. Если в структуре гена, кодирующего синтез данного цитохрома, изменяется хотя бы одна аминокислота, то нарушается его ферментативная активность. Ферментная недостаточность этого цитохрома обуславливает врожденную предрасположенность к интоксикации фенитоином и к осложнениям в результате терапии варфарином.

Цитохром CYP2C19 участвует в метаболизме омепразола, диазепама, имипрамина. Однако клиническое значение полиморфизма этого фермента остается спорным. Эффективные дозы многих препаратов, метаболизируемых CYP2C9, столь далеки от токсических, что потенциальные отклонения в активности цитохрома CYP2C9 не играют значительной роли.

Цитохром CYP2D6 является примером генотипических различий среди разных этнических групп. В 70-х годах прошлого столетия изучали фармакокинетику антигипертензивного препарата дебризохина и антиаритмика спартеина. При об-

щей тенденции к сверхбыстрому метаболизму дебризохина среди лиц европеоидной расы медленный метаболизм наблюдался в 5–10 % случаев, среди японцев этот показатель составил менее 1 % [8].

Препараты, метаболизируемые CYP2D6 (b-блокаторы, антиаритмические, психоаналептики, антидепрессанты и наркотические анальгетики), имеют узкий терапевтический индекс, то есть между дозой, необходимой для достижения лечебного эффекта, и токсической дозой существует небольшая разница. В такой ситуации индивидуальные отклонения в метаболизме лекарств могут сыграть драматическую роль: повышение концентрации последнего до токсического уровня либо снижение до потери эффективности.

Цитохром CYP3A4 предположительно метаболизирует около 60 % всех лекарственных веществ. Это основной цитохром печени и кишечника (от общего количества цитохромов он составляет 60 %). Активность его может повышаться под влиянием рифампицина, фенобарбитала, макролидов и стероидов [9].

В большинстве случаев жирорастворимые лекарственные средства и другие химические субстанции трансформируются в водорастворимые метаболиты, которые легче выводятся из организма. Введение гидроксильных групп (благодаря цитохрому P450) увеличивает полярность молекул и их растворимость, что способствует их выведению из организма. Почти все ксенобиотики, попадающие в печень, окисляются какой-либо изоформой цитохрома P450. Однако те же ферменты, катализирующие процессы «очистения», могут активировать инертные химические молекулы до высоко реактивного состояния. Такие молекулы-посредники могут взаимодействовать с белками и ДНК [10].

Таким образом, воздействие цитохромов P450 может произойти по одному из двух конкурентных путей: метаболической детоксикации либо активации.

Генетическая вариабельность лекарственного метаболизма была установлена случайно: стандартные дозы лекарств неожиданно вызывали нестандартные реакции у разных индивидуумов. Активность ферментов бывает двух (иногда трех) основных видов: интенсивная и слабая (средняя), соответственно метаболизм лекарственных веществ может происходить быстро и медленно [5].

Ингибирование метаболизма лекарственных средств является наиболее частой причиной клинически значимого медикаментозного взаимодействия, что приводит к нежелательному повышению концентрации препарата в крови. Чаще всего это происходит, когда два различных лекарства конкурируют между собой за возможность быть связанными с одним ферментом. Лекарство, уступившее в этой конкурентной борьбе, теряет возможность аде-

кватно метаболизироваться и избыточно накапливается в организме. Однако существует не так много препаратов, обладающих характеристиками выраженного ингибитора. Характерными ингибиторами являются циметидин, эритромицин, кетоконазол и хинидин. Среди более новых препаратов потенциальными ингибиторными свойствами обладают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы протеаз [11].

Скорость ингибирования зависит от фармакокинетических свойств конкурирующих препаратов. Если и ингибитор, и лекарство-субстрат имеют короткий период полураспада (например, циметидин и ингибитор его метаболизма — теofilлин), взаимодействие окажется максимальным на 2–4 день. Для прекращения эффекта взаимодействия потребуется приблизительно такое же время.

Несмотря на то, что ингибирование цитохромопосредованного метаболизма является большой проблемой, в клинической практике иногда создаются условия, позволяющие целенаправленно использовать этот феномен. Антивирусный препарат саквинавир имеет очень низкую биодоступность, что связано с его интенсивным метаболизмом цитохромом CYP3A4. Биодоступность лекарства при приеме внутрь составляет всего 4%. Одновременное введение родственного препарата ритинавира, подавляющего активность цитохрома, приводит к 50-кратному повышению плазменной концентрации саквинавира, что позволяет достичь терапевтического эффекта [12].

Если какой-либо препарат стимулирует синтез ферментов, вовлеченных в метаболизм другого лекарства (или уменьшает естественное разрушение этих ферментов), возникает индукция метаболизма.

Наиболее хорошо известным индуктором цитохрома является рифампицин, который повышает уровни CYP 3A4 и CYP 2C в печени, в результате чего интенсифицируется метаболизм целого ряда лекарственных препаратов.

Вполне обоснованным является предположение, что индукторы цитохромов уменьшают эффективность лекарств-субстратов. Однако внезапная отмена лекарства-индуктора (или прекращение воздействия индуктора из окружающей среды) может неожиданно привести к сильному повышению плазменной концентрации препарата, который ранее интенсивно метаболизировался. Примером может служить ситуация, когда курильщики, привыкшие к постоянному употреблению кофе, решают внезапно бросить курить, в результате чего снижается активность CYP1A2, а в плазме крови повышается концентрация кофеина. Это может усугублять выраженность синдрома отмены: головную боль и возбуждение [13].

Развитие науки фармакогенетики в будущем позволит совершенно точно предсказывать индивидуальный ответ организма на определенное лечение, а также выявлять пациентов с высоким риском развития различных и зачастую высокотоксических реакций.

Метаболическая ферментативная инактивация эндо- и экзогенных соединений по сравнению с воспалительным и иммунологическим процессами является наиболее древним способом защиты организма человека от различных токсических внешних и внутренних факторов. Детоксикация химических загрязнителей из внешней среды также, как и разрушение эндогенных активных биомолекул осуществляется ферментами биотрансформации: в 1 фазе — преимущественно семействами цитохромов CYP450, во 2 фазе — ферментами конъюгации, такими как изоформы глутатион-S-трансфераз, глюкуронилтрансфераз, N-ацетилтрансфераз, метилтрансфераз и сульфотрансфераз [1].

Фармакокинетический путь при участии определенных ферментов, находящихся под генетическим контролем, проходят в организме человека и все лекарственные препараты. Учитывая разнородность человеческой популяции, можно предположить, что судьба каждого лекарственного средства на каком-то фармакокинетическом этапе связана с полиморфной системой того или иного фермента или белка. По этой причине различные индивиды неодинаково реагируют на одно и то же лекарственное вещество [14].

Процесс биотрансформации протекает в две фазы. Ключевым ферментом первой фазы является цитохром P450, основной реакцией которого является монооксигеназная, при этом один атом кислорода взаимодействует с субстратом, а другой восстанавливается до воды. Широкая субстратная специфичность данного фермента обуславливается его существованием в виде множественных форм. В ходе реакции, катализируемой цитохромом P450, используются два электрона, первый из которых поставляется НАДФН-цитохром P450 редуктазой, а второй — предположительно, цитохромом P450. Ферменты второй фазы осуществляют реакции глюкуронидации, сульфатирования, метилирования и гидроксирования. Эти реакции приводят к значительному увеличению гидрофильности ксенобиотиков, что способствует их выведению из организма.

На активность цитохромов P450 оказывает влияние множество факторов: курение, алкоголь, возраст, генетика, питание, болезни. Эти факторы отвечают за формирование индивидуальных особенностей работы ферментов P450 и определяют эффекты лекарственного взаимодействия у конкретного пациента. Кроме того, метаболизм лекарственных веществ зависит как от

расовой принадлежности больного, так и от возраста, пола, питания, состояния нервной системы, пути применения, от одновременного использования других лекарственных средств [15].

У медленных ацетиляторов определенная доза лекарственного средства дает более высокую концентрацию в крови, а потому у них может быть больше побочных эффектов. В настоящее время разрабатываются и применяются новые подходы для персонализации терапии — методы фено- и генотипирования. Хотя генотипирование сейчас очень широко применяется во всем мире, оно не может в полной мере охватить все задачи, поставленные перед исследователем. Влияние внешних факторов, совместный прием лекарственных средств приводят к изменению генотипически обусловленной активности ферментов, а генотипирование не отражает подобную изменчивость. Фенотипирование предоставляет возможность выявить влияние внешних факторов и лекарственных средств на активность ферментов. Это является очень важным, так как способствует обнаружению более тесной связи активности цитохромов P450 (CYP450) с результатами фармакотерапии, чем при использовании генотипирования [16].

Одним из ведущих направлений научных исследований является разработка методов индивидуализации фармакотерапии — персонализированной терапии на основе фенотипирования, что позволяет оптимизировать и индивидуализировать режим назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности. Эта информация будет дополнена усовершенствованными, минимально инвазивными тестами, основанными на изучении ДНК, для определения генотипов человеческих популяций. Также существует ряд полиморфизмов внутри других суперсемейств ферментов, метаболизирующих ксенобиотики (например, глутатион-трансферазы, глюкуронсульфотрансферазы, параоксоназы, дегидрогеназы, N-ацетилтрансферазы и флаavin-содержащие монооксигеназы). Ввиду того, что конечная токсичность любого посредника, образуемого P-450, зависит от реакций детоксикации последующей Фазы II, сочетанная роль полиморфизмов различных ферментов играет важную роль в определении восприимчивости к химической болезни.

Таким образом, метаболическое равновесие между реакциями Фазы I и Фазы II, вероятно, является основным фактором химической болезни и генетической детерминанты токсической реакции. Изучение частоты встречаемости фенотипа и генотипа цитохрома P450, а также их соотношения среди здоровых лиц и больных с различной патологией сохраняют свою актуальность, так как многие аспекты этой проблемы еще не до конца

изучены, а большинство полученных результатов противоречивы. Решение этой задачи поможет раскрытию механизмов развития и факторов предрасположения ко многим мультифакторным заболеваниям. Актуальность проблемы обостряется тем, что разнообразный состав генофонда отдельных популяций всегда требует уточнения именно для конкретных географических зон, в которых отличия фенотипов и генотипов могут быть весьма значительны.

Таким образом, исследования, проводимые в этом направлении, позволяют внедрять в практическое здравоохранение инновационные разработки для повышения безопасности лекарственной терапии, обосновывают необходимость дифференцированного и персонализированного подхода к назначению лекарственных средств на основе фенотипирования пациентов по активности ферментов биотрансформации лекарств.

Выводы

1. Изучена роль фермента CYP450 в биотрансформации различных лекарственных препаратов.

2. Рассмотрено значение фармакогенетики для оптимизации и индивидуализации режима назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В. Г. Кукес [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. — 2-е изд., исп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с.
2. Баранов, В. Гены детоксикации, ответственные за биотрансформацию ксенобиотиков / В. Баранов // Молекулярная биология. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 686.
3. Marsh, S. Global pharmacogenetics: giving the genome to the masses / S. Marsh, D. J. van Booven, H. L. McLeod // Pharmacogenomics. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 625–631.
4. Pirmohamed, M. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene in clinical practice / M. Pirmohamed // Intel. Med. J. 2001. — Vol. 31, № 8. — P. 476–478.
5. Калетина, Н. И. Метабономика и метабономика — современные технологии токсикологических исследований (часть 3) [Электронный ресурс] / Н. И. Калетина. 2008. — Режим доступа: <http://www.bioinformatic.ru/metabolomika/metabolomika-i-metabonomica-sovremennyye-tehnologii-toksilogicheskikh-issledovaniy-chast-3.html>. — Дата доступа: 15.11.2011.
6. Atkin, P. A. Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review / P. A. Atkin, G. M. Shenfield // Adverse Drug Reactions Toxicol. — 1995. — Vol. 14. — P. 175–191.
7. Шифрин, О. С. Номенклатура и разновидности цитохромов / О. С. Шифрин, С. Ф. Галимова // «Радость здоровья — сила красоты» [Электронный ресурс]. — М., 2008. — Режим доступа: <http://mshealthy.com.ua/lekars-cytohromi.htm>. — Дата доступа: 23.02.2012.
8. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. — М.: Реафарм, 2004. — С. 18–27.
9. Лисица, А. В. База знаний по цитохрому P450. Разработка и применение / А. В. Лисица // НИИ биомед. Химии им. В. Н. Ореховича РАМН [Электронный ресурс]. — М., 2007. — Режим доступа: <http://www.ibms.msk.ru/content/dissertations/LisitsaAV.pdf>. — Дата доступа: 1.03.2012.
10. Клиническая фармакология: Статьи: Medfind.ru — Медицина [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.medfind.ru/modules/sections/index.php?op=viewartide&artid=72>. — Дата доступа: 18.01.2012.
11. Цитохром p450 [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.rostovurolog.ru/msh/lekars-cytohromi.htm>. — Дата доступа: 12.12.2011.

12. Putative active site template model for cytochrome P4502C9 (tolbutamide hydroxylase) / B. C. Jones [et al.] // *Drug metabolism and disposition*. — 1996. — Vol. 24, № 2. — P. 260–266.

13. Zevin, S. Drug interaction with tobacco smoking. An update / S. Zevin, N. L. Benowitz // *Clin Pharmacokinetics*. — 1999. — Vol. 36(6). — P. 425–438.

14. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.

15. Этнические болезни и этнические лекарства / С. Б. Пашутин // *Российский журнал «Биология»*. — 2005. — № 6. — С. 11–15.

16. Филимонова А. А. Особенности метаболизма разных лекарственных средств с участием изоферментов цитохрома P450 / А. А. Филимонова, А. У. Зиганшин, Л. Е. Зиганшина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2007. — Т. 70, № 3. — С. 69–77.

Поступила 27.03.2012

УДК 617.7-007.681-02:612.13 (отредактировано)

**ВЛИЯНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ
ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ
(обзор литературы, часть I)**

Л. В. Дравица, Е. В. Конопляник

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: систематизировать современные представления о влиянии гемодинамических факторов на уровне целостного организма и мозгового кровообращения на возникновение и развитие первичной открытоугольной глаукомы.

Основные положения:

1. Общие нарушения сосудистого кровотока приводят к местным изменениям гемодинамики глаза с последующим развитием дистрофических процессов в тканях глаза, в том числе в дренажном аппарате и зрительном нерве.

2. К общим факторам риска, способствующим развитию глаукомного процесса, относятся нарушение системного кровотока — артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; вазоспазм, гемодинамические кризы, нарушения гемореологии и др.

3. Структуры глаза чувствительны к параметрам мозгового кровотока. Факторами риска развития глаукомного процесса являются недостаточность мозгового кровообращения (как артериальная, так и венозная дисциркуляция), стеногические и атеросклеротические поражения сонных, глазничных, цилиарных артерий.

4. У пациентов с ПОУГ имеют место артериальные сосудистые нарушения, характерные для каротидной и вертебральной патологии.

Заключение. На развитие глаукоматозного процесса оказывают влияние не только местные факторы, но и нарушения общей и церебральной гемодинамики.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, гемодинамика, гемореология, дисциркуляторные нарушения.

**THE EFFECT OF HEMODYNAMIC FACTORS ON THE ONSET
AND PROGRESSION OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA
(literature review, part I)**

L. V. Dravitsa, E. V. Konoplyanik

Gomel State Medical University

Objective: to systematize the present-day conceptions of the effect of hemodynamic factors at level of the whole organism and cerebral blood flow on the onset and development of primary open-angle glaucoma.

Key points:

1. General disorders of vascular blood flow cause local changes in eye hemodynamics with the subsequent development of degenerative processes in eye tissues, including the drainage unit and optic nerve.

2. The common risk factors contributing to the development of glaucoma, include violation of systemic blood flow, i.e. arterial hypotension, hypertension, vasospasm, hemodynamic crises, hemorheology disturbances, etc.

3. The structural parts of the eye are sensitive to the parameters of cerebral blood flow. The risk factors for glaucoma development are the lack of cerebral circulation (both arterial and venous circulatory distress), stenotic and atherosclerotic lesions of carotid, ophthalmic, ciliary arteries).

4. The POAG patients reveal the arterial vascular disorders specific to carotid and vertebral abnormalities.

Conclusion. Not only local factors, but also the violations of general and cerebral hemodynamics influence the development of glaucoma.

Key words: primary open-angle glaucoma, hemodynamics, hemorheology, discirculatory violation.

Введение

Глаукома представляет собой одну из важнейших проблем современной офтальмологии в

силу широкой распространенности, трудностей в диагностике и лечении и серьезности прогноза. Заболевание занимает лидирующее место сре-