МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

ОДЕСА
ОНУ
2015

УДК 575:615(075.8)
ББК 52.81я73
З-15

Рекомендовано до друку рішенням
Науково-методичної ради ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 1 від 16 жовтня 2014 р.

Рецензенти:

П. Б. Антоненко – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету;

професор агробіотехнологічного факультету Одеського державного аграрного університету;

Г. І. Стручаєва – кандидат хімічних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету;

В. І. Файт – доктор біологічних наук, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділом генетики СГІ-НЦНС;

Науковий редактор:

В. М. Тоцький – доктор біологічних наук, професор Одеського національного університету імені І. І. Мечникова

Задерей Н. С.

З-15 **ФАРМАКОГЕНЕТИКА :** Навчально-методичний посібник / Н. С. Задерей, Одеса: «Одеський національний університет імені І. І. Мечникова», 2015. – 86 с.

ISBN 978-617-689-

Посібник містить інформацію, необхідну для опанування курсу «Фармакогенетика» студентами біологічних факультетів університетів на медичних інститутів. Представлені матеріали лекцій розкривають суть фармакогенетики як науки, що займається вивченням спадкових порушень метаболізму лікарських засобів; в посібнику наведені приклади ідіосинкразій; особлива увага надається з'ясуванню генетичної детермінації зазначених порушень. Крім того, в розділі 1 надаються методичні рекомендації автора, які можуть бути корисними викладачам вищих навчальних закладів за читання курсу «Фармакогенетика».

Посібник рекомендований студентам та викладачам університетів, які мають загальнобіологічний напрямок навчання, а також вчителям біології середніх учбових закладів (шкіл, гімназій, ліцеїв тощо).

УДК 58:60(075.8)
ББК 28.5я73

ЗМІСТ

Передмова……….... 5

Розділ 1. Фармакогенетика як дисципліна.....7

1.1. Місце дисципліни в навчальному процесі...……7

1.2. Мета курсу, вимоги до знань та вмінь студентів…….7

1.3. Структура навчальної дисципліни «Фармакогенетика»…….... 8

1.4. Зміст навчальної дисципліни…….9

1.5. Теми семінарських занять……11

1.6. Структура залікового кредиту курсу……...13

1.7. Методи оцінювання знань студентів……..…13

1.7.1. Залікові запитання з повною відповіддю…….....14

1.7.2. Запитання для тестового контролю……..15

Розділ 2. Фармакогенетика як наука…….20

2.1. Ідіосинкразії як предмет дослідження фармакогенетики…….20

2.2. Спадкові дефекти ферментних систем……22

2.2.1. Атипова псевдохолінестераза…….....22

2.2.2. Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази……...25

2.2.3. Недостатність ацетилтрансферази……...28

2.2.4. Недостатність каталази…….30

2.2.5. Вроджена метгемоглобінемія……..... 31

2.2.6. Порфірії ……..... 31

2.3. Фармакокінетика лікарських препаратів в організмі людини ..32

2.3.1. Транспорт лікарських засобів через біомембрани…….... 33

2.3.2. Розподіл лікарських засобів в органах і тканинах…….... 37

2.3.3. Біотрансформація лікарських засобів в організмі…….... 39

2.3.4. Ферментна система мікросомального окиснювання лікарських хіміопрепаратів …….. 42
2.3.5. Реакції кон'югації в процесі біотрансформації лікарських хіміопрепаратів……...46
2.3.6. Закономірності екскреції лікарських засобів……..... 47
2.3.7. Екскреція лікарських засобів печінкою ……... 49
2.4. Фармакодинаміка……...50
2.5. Генетичний поліморфізм транспортних білків……...58
2.5.1. Фармакогенетика рецепторної взаємодії……...71
2.6. Генетична різноманітність ферментів лікарського метаболізму …….. 72
2.6.1. Номенклатура цитохромів Р-450……....74
2.6.2. Цитохроми Р-450 у метаболізмі лікарських препаратів……...75
Узагальнення……..... 82
Список рекомендованої літератури……..… 83

ПЕРЕДМОВА

В останні десятиліття перед людством постає дуже велика проблема, пов'язана з забрудненням навколишнього середовища продуктами антропогенної діяльності, що призводить до зміни хімічного складу води, повітря, ґрунтів, погіршення умов існування живих організмів. Відбувається як неконтрольоване накопичення тисяч нових хімічних речовин у всіх шарах біосфери, так і проникнення цих речовин в організм людини, включаючи широкий спектр біологічно активних сполук і лікарських препаратів. Вивчення різних аспектів біологічної дії неприродних хімічних агентів – ксенобіотиків на організм людини являє собою важливу проблему, над якою працюють вчені різних галузей біологічних наук, а саме: генетики, молекулярної біології, біохімії, фармакології, токсикології та інших.

Пошук загальних закономірностей впливу ксенобіотиків на організм людини пов'язаний з дослідженням широкого спектра індивідуальних реакцій людей на вплив ксенобіотиків, обумовленого певними особливостями структури та функціонування кожного генотипу. Протягом еволюції в людських популяціях у зв'язку з мутаційними та генетико-автономними процесами, а також під впливом добору сформувався широкий збалансований генетичний поліморфізм. Об'єм цього поліморфізму в сучасних популяціях величезний. Більше 30 тис. генів людини, які кодують ферменти, транспортні білки, рецептори мембран та інші макромолекули значною мірою представлені поліморфними системами, які існують у вигляді двох або більшої кількості алелів. За рахунок комбінативної мінливості число індивідуальних варіацій генотипів у популяціях людини може бути дуже значним.

На сьогоднішній день не викликає сумнівів той факт, що у формуванні індивідуальних терапевтичних відповідей, які виникають у пацієнтів за медикаментозного лікування, важливу роль відіграють генетичні фактори, які обумовлюють інтенсивність метаболізму ліків в організмі людини. У зв'язку з цим виникає необхідність розробки критеріїв ефективної індивідуальної медикаментозної терапії. Слід відмітити, що фармакогенетичний підхід до лікування, на відміну від фармакокінетичного, є більш глибоким, більш коректним і науково обґрунтованим. Дійсно, безпосередньо кінетичні характеристики лікарської речовини (всмоктування, розподіл по органах і тканинах,

виведення з організму та ін.) – досить важливі, але це не єдині чинники, що визначають кінцеву терапевтичну цінність. Саме тому спадкові, конституційні, нейрофізіологічні та інші параметри хворого, як і особливості патологічного процесу, мають знайти своє місце за оцінки ефективності медикаментозної терапії і профілактики побічних ускладнень.

Мета даного посібника – допомогти студентам у вивченні курсу фармакогенетики, що дозволить інтенсифікувати розвиток цього важливого напряму сучасної медицини та біології в Україні.

РОЗДІЛ 1. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЯК ДИСЦИПЛІНА

1.1. Місце дисципліни в навчальному процесі

Навчальний курс “Фармакогенетика” викладається студентам які навчаються за спеціальністю «Біологія» на IV курсі денної форми навчання та студентам заочної форми навчання на II курсі (повний курс підготовки) та IV курсі (скорочений курс підготовки).

Дисциплінами, що забезпечують курс “Фармакогенетика”, є загальна генетика, молекулярна генетика, генетика популяцій, генетика людини, екогенетика, біохімія та ін. Під час вивчення курсу відбувається систематизація та закріплення знань, які були отримані студентами під час вивчення вищезазначених дисциплін та отримання нових знань, необхідних для фахівців в області генетики та молекулярної біології.

1.2. Мета курсу, вимоги до знань та вмінь студентів

Метою викладання курсу „Фармакогенетика” є набуття студентами знань щодо генетичних аспектів метаболізму біологічно активних сполук, в тому числі ксенобіотиків, в організмі людини та існування індивідуальних парадоксальних фармакогенетичних реакцій, залежних від особливостей генотипу. В цьому плані дуже важливим є ознайомлення студентів з етнічними особливостями біологічної дії окремих фармакологічних препаратів.

Основні задачі курсу:

1. Розглянути основні шляхи надходження фармакологічно активних сполук до організму людини та з'ясувати механізми їх дії.
2. Ознайомити студентів з ферментними системами, що приймають участь у метаболізмі ксенобіотиків та розглянути існуючий поліморфізм цих систем і пов'язані з ним особливості метаболізму.

3. Детально ознайомити студентів з генетичними аспектами виникнення фармакогенетичних феноменів і парадоксів.
4. Розглянути спадкові хвороби, що супроводжуються порушеннями метаболізму фармакологічних препаратів і є їх причиною.
5. Розглянути генетичні причини аномальних, іноді парадоксальних реакцій людей на ксенобіотики, а також природні компоненти середовища.

Головне завдання педагога полягає в доступному викладанні матеріалу з особливою увагою на практичне використання отриманих знань фахівцем-біологом у відповідності з кваліфікаційною характеристикою випускника.

Вивчення фармакогенетики має сформувати у студентів навички синтетичного осмислення нових і раніше набутих знань для вирішення прикладних завдань, забезпечити наявність у бакалаврів необхідного рівня знань, вмінь та навичок, передбачених Державними освітніми стандартами (ОКХ, ОПП та ін.).

1.3. Структура навчальної дисципліни «Фармакогенетика»

<table>
<tr><td rowspan="2">Структурні показники</td><td rowspan="2">Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень</td><td colspan="2">Характеристика навчальної дисципліни</td></tr>
<tr><td>денна форма навчання</td><td>заочна форма навчання</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Кількість кредитів – 1,0</td><td>Галузь знань
0401 Природничі науки
(шифр і назва)</td><td rowspan="2">Вибірковий курс</td><td rowspan="2">Нормативна дисципліна</td></tr>
<tr><td>Напрям підготовки
6.040.102 „Біологія”</td></tr>
<tr><td>Модулів – 1</td><td rowspan="6">спеціальность
6.040.102 - біологія</td><td colspan="2">Рік підготовки:</td></tr>
<tr><td>Змістових модулів – 2</td><td>4-й</td><td>2-й, 4-й</td></tr>
<tr><td>Індивідуальне науково-дослідне завдання – не передбачено</td><td colspan="2">Семестр</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Загальна кількість годин - 36</td><td>7-й</td><td>3,4/ 7,8-й</td></tr>
<tr><td colspan="2">Лекції</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Тижневих годин для заочної форми навчання: аудиторних – згідно з навчальним планом;</td><td rowspan="4">Освітньо-кваліфікаційний рівень: бакалавр - 6070402</td><td>10 год.</td><td>18/20 год.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Практичні, семінарські</td></tr>
<tr><td>10 год.</td><td>не передбачені</td></tr>
<tr><td colspan="2">Лабораторні</td></tr>
</table>

самостійної роботи студента – згідно з навчальним планом		не передбач.	не передбачен.
		Самостійна робота	
		16 год.	16 год.
		ІНДЗ	не передбачен.
		Вид контролю: залік	

1.4. Зміст навчальної дисципліни

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1
Предмет, задачі, методи досліджень, проблеми фармакогенетики

ТЕМА 1. Предмет, задачі, історія розвитку фармакогенетики

Предмет та визначення фармакогенетики, її взаємозв'язок з генетикою людини, медичною генетикою, екогенетикою. Основні етапи розвитку науки. Завдання клінічної фармакогенетики.

ТЕМА 2. Методи, що використовуються в фармакогененетиці

Фармакологічні методи – визначення шляхів реалізації лікарських засобів в організмі людини (визначення концентрації препарату в рідинах організму, фармакокінетичні константи, визначення метаболітів, утворення комплексів між транспортними білками та рецепторами).

Біохімічні методи – визначення індивідуальних особливостей метаболізму фармпрепаратів з використанням кінетичних та інших ензимологічних методів: визначення спорідненості відповідного ферменту до субстрату ($К_m$), константи інгібування ($К_i$), термостабільності, оптимуму pH, виявлення перехресно-реагуючих речовин, тощо.

Генетичні методи – аналіз ефективності фармпрепаратів на вибірках з різних етнічних чи расових груп, сімейні дослідження, складання родоводів, дослідження на монозиготних та дизиготних близнюках. Порівняльний аналіз ефективності впливу біологічно активних сполук на здорових та спадково хворих людей.

ТЕМА 3. Фармакокінетика лікарських препаратів в організмі людини

Фармакокінетика – наука, що вивчає закономірності абсорбції, розподілу, перетворення і екскреції лікарських препаратів в організмі людини. Схема фармакокінетичного процесу. Закономірності абсорбції лікарських препаратів та проникнення їх в тканини. Механізми мембранного транспорту лікарських препаратів: пасивна дифузія, полегшеня дифузія, активний транспорт, піноцитоз.

ТЕМА 4. Біотрансформація лікарських препаратів в організмі людини

Розподіл лікарських препаратів в органах і тканинах. Здатність ліків накопичуватися в жировій тканині. Роль альбумінів та глобулінів в зв'язуванні ліків. Загальні закономірності біотрансформації лікарських препаратів в організмі. Типи реакцій мікросомального окиснення та мікросомального метаболізму лікарських препаратів. Закономірності екскреції лікарських препаратів різними органами. Специфіка фармакокінетики лікарських речовин у дитячому та похилому віці.

Взаємодія лікарських препаратів. Вплив одних речовин на біотрансформацію інших.

ТЕМА 5. Ферменти метаболізму лікарських препаратів

Основні ферменти, що приймають участь у біотрансформації ліків. Поліморфізм ферментів та його значення у виявленні генетичних ензимопатій.

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2
Фармакогенетичні феномени

ТЕМА 6. Спадкові стани, пов'язані зі зниженням або відсутністю реакції на лікарські препарати у людей

Резистентність до кумаринових антикоагулянтів. Нечутливість пацієнтів, що мають підвищену активність ферменту холінестерази

до міорелаксанту дитиліну. Пацієнти зі зниженою реакцією на вітамін D.

ТЕМА 7. Спадкові стани, пов'язані з підвищеною реакцією людей на лікарські препарати

Роль атипового алеля E^a_1 гена холінестерази в чутливості людей до анестезуючого препарату суксаметонію.

Спадкова метгемоглобінемія, обумовлена дефіцитом метгемоглобінредуктази у людей.

Недостатність фенілаланін-4-гідроксилази та підсилення дії адреналіну і норадреналіну.

ТЕМА 8. Спадкові стани, за яких різко збільшується токсичність лікарських препаратів

Лікарські препарати, які призводять до гемолізу еритроцитів у людей з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (африканський та середземноморський варіанти).

Реакції організму на протитуберкульозний препарат гідразид ізонікотинової кислоти (ГІНК). Особливості швидкості ацетилювання ГІНК у людей різних рас.

ТЕМА 9. Спадкові стани, які викликають провокаційну дію лікарських препаратів

Три аутосомно-домінантних типи захворювання печінковою порфірією, яка призводить до надлишкового утворення амінолевулінової кислоти. Підвищена чутливість хворих людей до сульфаніламідів, барбітуратів, які стимулюють активність АЛК-синтетази.

Спадкові гіпербілірубінемії (синдроми Жильбера та Криглера-Найяра).

ТЕМА 10. Реакції організму людини на зловживання лікарськими препаратами та іншими хімічними речовинами

Генетичні особливості гострої токсичної дії етилового спирту, його метаболізму та адаптації клітин центральної нервової системи до хронічного вживання алкоголю.

1.5. Теми семінарських занять

(зміст та години)

№	Тема (зміст)	Год.
1	Характеристика фармакогенетичних параметрів, що успадковуються за менделівським типом (обумовлених одним геном). Лікарські препарати, що призводять до гемолізу еритроцитів у людей з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (африканський та середземноморський варіанти)	1
2	Роль рецесивного гена N-ацетилтрансферази в реакції організму на протитуберкульозний препарат гідразид ізонікотинової кислоти (ГІНК). Особливості швидкості ацетилування ГІНК у людей різних рас	1
№	Тема (зміст)	Год.
3	Генетично обумовлені зміни внутрішньоочного тиску в результаті введення глюкокортикоїдів. Аутосомно-рецесивне успадковування метгемоглобинемії, що визивається фенацетином. Роль атипового алеля E^a_1 гена холінестерази в чутливості людей до анестезуючого препарату суксаметонію. Розподіл атипового алеля серед населення	1
4	Генетично обумовлена гіпертермія, яка виникає під дією препаратів, що використовуються для загального наркозу (гапотен, метоксифлуоран та ефір). Домінантний тип успадковування резистентності до кумарину	1
5	Полігенне успадковування фармакогенетичних параметрів. Індивідуальна чутливість людей до ряду фармпрепаратів, обумовлена генетичним поліморфізмом в популяціях людей і наявністю алельних генів, що кодують кислу фосфатазу, холінестеразу, білки-рецептори та інші білки метаболізму ксенобіотиків	1
6	Етнічні особливості полігенних систем, що визначають метаболізм. Генетичні порушення, що супроводжуються зміною чутливості до лікарських препаратів. Характеристика чутливості	1

	до лікарських препаратів людей з мутантним геном гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази	
7	Три аутосомно-домінантних типи захворювання печінковою порфірією, яка призводить до надлишкового утворення амінолевулінової кислоти. Підвищена чутливість хворих людей до сульфаніламідів, барбітуратів, які стимулюють активність АЛК-синтетази	1
8	Генетичні порушення, які призводять до кровотеч під час використання ацетилсаліцилової кислоти. Поява гіперкаліємічного паралічу при використанні інсуліну чи мінералокортикоїдів. Чутливість носіїв гену хореї Гентінгтона до препарату леводопи	1
9	Роль генетичних факторів в реакції організму на лікарськи препарати. Чутливість до речовин, яким притаманна дія на печінку, у людей, гетерозиготних щодо гену антитрипсину. Індивідуальна чутливість до сполук ртуті і кадмію	1
10	Зловживання лікарськими препаратами; синдроми звикання. Генетичні особливості гострої токсичної дії етилового спирту, його метаболізму, та адаптації клітин центральної нервової системи до хронічного вживання алкоголю	1
11	Індивідуальні реакції людей з генетичною схильністю до нервових і психічних захворювань (шизофренія, маніакально-депресивний психоз) на деякі лікарські препарати-інгібітори моноамінооксидази, трициклічні сполуки, резерпін	1

1.6. Структура залікового кредиту курсу
(тематика і кількість годин)

Тема	Лекції	Семінарські заняття	Самостійна робота
ТЕМА 1. Предмет, задачі, історія розвитку фармакогенетики	1	1	2
ТЕМА 2. Методи, що використовуються в фармакогенетиці	1	1	2
ТЕМА 3. Фармакокінетика лікарських препаратів в організмі людини	1	1	2
ТЕМА 4. Біотрансформація лікарських препаратів в організмі людини	1	1	2
ТЕМА 5. Ферменти метаболізму лікарських препаратів	1	1	2

ТЕМА 6. Спадкові стани, пов'язані зі зниженням або відсутністю реакції на лікарські препарати у людей	1	1	2
ТЕМА 7. Спадкові стани, пов'язані з підвищеною реакцією людей на лікарські препарати	1	1	1
ТЕМА 8. Спадкові стани, при яких різко збільшується токсичність лікарських препаратів	1	1	1
ТЕМА 9. Спадкові стани, які викликають провокаційну дію лікарських препаратів	1	1	1
ТЕМА 10. Реакції організму людини на зловживання лікарськими препаратами та іншими хімічними речовинами	1	1	1
Всього годин	**10**	**10**	**16**

1.8. Методи оцінювання знань студентів

Оцінювання знань студентів можна проводити як на підставі усної співбесіди, так і після виконання студентами письмової контрольної роботи або проходження комп'ютерного тестування.

Рекомендовані до заліку запитання наведені нижче двома блоками:

1. Залікові запитання з повною відповіддю;
2. Залікові запитання у вигляді тестів.

1.7.1. Залікові запитання з повною відповіддю

1. Дайте характеристику термінам фармакогенетика, фармакологія, фармакодинаміка та фармакокінетика.
2. Предмет, задачі та методи фармакогенетики.
3. Дайте визначення термінам аллофермент та ізофермент.
4. Причини ферментопатій. Наведіть приклади.
5. Причини ідиосинкразій. Наведіть приклади.
6. Наведіть приклади атипових реакцій на лікарські препарати у людей. Чим обумовлене виникнення атипових реакцій у людини?

7. Опишіть умови виникнення поліморфізму білків. Значення цього явища для кінетики лікарських препаратів в організмі людини.
8. Атипова псевдохолінестераза. Причини виникнення порушень метаболизму лікарських препаратів. Особливості реакції пацієнтів на медикаменти. Розповсюдження різних форм ферменту в людських популяціях.
9. Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Причини виникнення порушень метаболізму лікарських препаратів. Особливості реакції пацієнтів на медикаменти. Типи недостатності по Г-6-ФДГ.
10. Недостатність ацетилтрансферази. Причини виникнення порушень метаболізму лікарських препаратів. Особливості реакції пацієнтів на медикаменти.
11. Недостатність каталази. Причини виникнення порушень. Особливості реакції пацієнтів на H_2O_2.
12. Подагра. Причини виникнення захворювання.
13. Вроджена метгемоглобінемія. Причини виникнення захворювання.
14. Печінкові порфірії, злоякісні гіпертермії. Причини виникнення цих захворювань.
15. Спадкові негемолітичні жовтяниці. Причини виникнення захворювання.
16. Фармакокінетика лікарських препаратів в организмі людини.
17. Етапи фармакокинетичного процесу в організмі людини.
18. Транспорт лікарських препаратів через мембрани.
19. Опишить можливі варіанти абсорбції лікарських препаратів крізь біологічні мкмбрани.
20. Особливості розподілу лікарських препаратів в тканинах та органах людини.
21. Біотрансформація лікарських препаратів в організмі людини.
22. І фаза метаболізму лікарських препаратів в організмі людини.
23. Цитохром Р-450. Його значення в метаболізмі медикаментів.
24. ІІ фаза метаболізму лікарських препаратів в організмі людини.
25. Генетичне різноманіття ферментів лікарського метаболізму.
26. Екскреція лікарських препаратів з організму.
27. Предмет фармакодинаміки. Механізми взаємодії лікарських препаратів з рецепторами організму людини.

28. Визначте роль генетичних методів досліджень у вирішенні проблем фармакогенетики.
29. Визначте роль біохімічних методів досліджень у вирішенні проблем фармакогенетики.
30. Визначте роль фармакологічних методів досліджень у вирішенні проблем фармакогенетики.
31. Атипові реакції, які виникають внаслідок зниження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Генетичний аспект проблеми. Розповсюдження різних типів недостатності Г-6-ФД в популяціях людини.
32. Атипові реакції, які виникають в результаті зниження активності псевдохолінестерази. Генетичний аспект проблеми. Розповсюдження різних форм ферменту в популяціях людини.
33. Роль рецесивного гена N-ацетилтрансферази в реакції організму на протитуберкульозний препарат гідразид ізонікотинової кислоти (ГІНК). Особливості швидкості ацетилювання ГІНК у людей різних рас.
34. Особливості реакцій організму людини при недостатності редуктази метгемоглобіну.
35. Особливості реакцій організму людини при підвищеній активності креатин-фосфаткінази.
36. Акаталазія.
37. Особливості реакцій організму людини при недостатності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази.
38. Печінкові порфірії. Підвищенна чутливість хворих людей до сульфаніламідів та барбітуратів.
39. Подагра та недостатність ГГФРТ-ази. .

1.7.2. Запитання для тестового контролю

Шифр модуля	Тести	
19.ПФ.С.01.01.01	1. Наука, що вивчає атипові реакції людей на медикаменти: а) фармакологія в) фармакокінетика б) фармакодинаміка г) фармакогенетика 2. Фармакогенетика – це розділ: а) екогенетики в) фармакології б) медицини г) генетики популяцій	

	3. Термін «фармакогенетика» вперше введений в науку: а) Морганом в) Фогелем б) Геккелем г) Гальтоном	
19.ПФ.С.01.01.02	1. Ідіосинкразії виникають в результаті: а) підвищення активності ферменту, що приймає участь у метаболізмі лікарського засобу б) зниження активності ферменту, що приймає участь в метаболізмі лікарського засобу в) атипових змін активності ферменту по відношенню до лікарського засобу, на метаболізм якого він впливає г) при мутації в регуляторних ділянках генів 2. Виберіть приклади ідіосинкразій: а) акаталазія б) метгемоглобінемія в) фенілкетонурія г) порфірія 3. Атипова реакція людини на медикамент пов'язана: а) зі зміною третинної структури білка-ферменту, який забезпечує метаболізм ліків б) зі зниженням активності травних ферментів у шлунку та підшлунковій залозі в) з підвищенням артеріального тиску г) зі зміною амінокислотної послідовності в поліпептидному ланцюзі білка-ферменту, який забезпечує метаболізм ліків	
19.ПФ.С.01.01.03	1. Методи, що використовуються в фармакогенетиці: а) гібридологічний б) складання родоводів в) електрофоретичне дослідження білків г) гінеалогічний 2. До генетичних методів дослідження стану популяцій відносяться: а) молекулярно-генетичний в) тетрадний аналіз б) гібридологічний г) генеалогічний	
19.ПФ.С.01.01.04	1. Родовід – це: а) опис фенотипу кожного з представників родини б) схематичне зображення частоти стрічання спадкової хвороби серед представників однієї родини в) генетична карта пацієнта г) результат дослідження генеалогії пацієнта 2. Індивід, з якого розпочинається складання родоводу, називається: а) сибс в) пацієнт б) гаплотип г) пробанд	

	3. Особа чоловічої статі в родоводі позначається знаком: а) кружком в) квадратом б) ромбом г) трикутником	
19.ПФ.С.01.01.05	1. Генеалогічний аналіз – це метод, який дозволяє: а) діагностувати статеве захворювання у пацієнта б) встановити рівень небезпеки виникнення статевого захворювання у нащадків в) визначити місце мутації в генотипі г) дослідити біохімічні зміни в структурі ферментів метаболізму ліків	
19.ПФ.С.01.01.06	1. До біохімічних методів визначення індивідуальних особливостей метаболізму ферментів в організмі людини відносяться: а) хроматографія в) двофакторний аналіз б) тетрадний аналіз г) гібридологічний аналіз	
19.ПФ.С.01.01.07	1. Цитогенетичні методи досліджень дозволяють: а) встановити наявність генних мутацій б) встановити наявність хромосомних аберацій в) встановити наявність геномних мутацій г) встановити наявність гетерозису	
19.ПФ.С.01.01.08	1. Виберіть типи мутацій, що приводять до ідіосинкразій: а) анеуплоїдія в) делеції б) алополіплоїдія г) інверсії	
19.ПФ.С.01.01.09	1. Хвороби, що виникають під впливом мутації гена, який детермінує ферменти метаболізму лікарських препаратів, відносяться до групи: а) ферментопатій в) ідіосинкразій б) аллопатій г) медикаментозних порушень 2. Ферменти, які кодуються різними алелями одного локусу, називаються: а) алоферментами в)атиповими ферментами б) ізоферментами г) ензимами	
19.ПФ.С.01.01.10	1. Виберіть фармакологічні методи досліджень ідіосинкразій: а) встановлення рівня глюкози в крові б) встановлення рівня глюкози в сечі в) встановлення спорідненості між ліками та субстратом, з яким вони взаємодіють г) встановлення рівня гемоглобіну в крові	
19.ПФ.С.01.01.11	1. Наука, що вивчає закономірності метаболізму лікарських засобів в організмі людини: а) фармакогенетика в) фармакокінетика	

	б) фармакодинаміка г) фармакологія 2. Етапи фармакокінетичного процесу: а) біотрансформація б) цикл трикарбонових кислот в) абсорбція лікарського препарату через біологічні мембрани г) екскреція	
19.ПФ.С.01.01.12	1. Механізми транспорту лікарських засобів через біологічні мембрани а) фагоцитоз в) екзоцитоз б) піноцитоз г) ендоцитоз 2. Медикаменти, що транспортуються через мембрани клітин за допомогою пасивної дифузії: а) слабкі органічні кислоти в) ціанокобаламін б) глюкоза г)ацетилсаліцилова кислота 3. Медикаменти, що транспортуються через мембрани клітин за допомогою полегшеної дифузії: а) слабкі органічні кислоти в) ціанокобаламін б) глюкоза г)ацетилсаліцилова кислота 4. Біотрансформація лікарських засобів відбувається в таких органах людини, як: а) печінка в) легені б) серце г) підшлункова залоза	
19.ПФ.С.01.01.13	1. Недостатність активності якого ферменту викликає у людей гемоліз еритроцитів при прийомі сульфаніламіду: а) каталази б) псевдохолінестерази в) глюкозо-6-фосфатдегідрогенази г) ацетилтрансферази 2. Фавізм – хвороба, пов'язана з недостатною активністю ферменту: а) каталази б) глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в) псевдохолінестерази г) ацетилтрансферази 3. Гемоліз еритроцитів у пацієнтів з недостатньою активністю Г-6-ФДГ викликають препарати: а) суксаметоній в) сульфаніламід б) примахін г) ізоніазид	

19.ПФ.С.01.01.14	1. Ізоніазид викликає тахікардію у людей з недостатньою активністю ферменту: а) каталази в) ацетилтрансферази б) псевдохолінестерази г) ліпази 2. За швидкістю ацетилювання ізоніазиду пацієнти діляться на: а) швидкі інактиватори в) повільні інактиватори б) середні інактиватори г) нестабільні інактиватори	
19.ПФ.С.01.01.15	1. З метою релаксації м'язів при хірургічних втручаннях використовують препарат: а) ізоніазид в) примахін б) сульфаніламід г) суксаметоній 2. Виберіть препарати, які гідролізуються за допомогою псевдохолінестерази: а) сульфаніламід в) ізоніазид б) суксаметоній г) примахін 3. При виникненні довготривалого апное в результаті прийому сукценілхоліну пацієнтами з атиповою псевдохолінестеразою необхідно: а) внутрішньовенно ввести розчин глюкози б) внутрішньовенно ввести фізіологічний розчин в) внутрішньовенно ввести свіжу донорську кров г) внутрішньовенно ввести розчин псевдохолінестерази, отриманий з донорської крові	
19.ПФ.С.01.01.16	1. Генетично обумовлена гіпертермія виникає під дією препаратів: а) ефір в) кумарин б) сульфаніламід г) метоксифлуран	
19.ПФ.С.01.01.17	1. Препарати, здатні до реабсорбції в канальцях нефрона а) барбітурати в) пеніциліни б) саліцилати г) кумарини	
19.ПФ.С.01.01.18	1. Ідіосинкразії виникають при зміні активності таких ферментів, як: а) ліпаза в) холінестераза б) кисла фосфатаза г) амілаза	
19.ПФ.С.01.01.19	1. Надлишковий вміст ферменту синтетаза амінолевуленової кислоти в організмі людини приводить до розвитку такого захворювання, як: а) тахікардія в) акаталазія б) порфирія г) поліневрит	

	2. Розвиток порфірії у пацієнтів з підвищеним вмістом α-амінолевуленової кислоти в клітинах печінки викликається такими препаратами, як: а) барбітурати в) ацетилсаліцилова кислота б) сульфаніламіди г) транквілізатори	

РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЯК НАУКА

2.1. Ідіосинкразії як предмет досліджень фармакогенетики

Термін «фармакогенетика» був уперше введений німецьким дослідником Фогелем у 1959 р. Слово фармакогенетика походить від двох термінів «генетика» та «фармакологія». Генетика – наука, що вивчає спадковість і мінливість живих організмів, фармакологія – це наука, яка вивчає властивості лікарських препаратів та їх вплив на організм людини. **Фармакогенетика - напрямок сучасної генетики, що вивчає генетично детерміновані реакції людини на лікарські препарати, у тому числі парадоксальні (не стандартні) реакції організму.**

Повсякденна медична практика показує, що ефективність дії одних і тих же лікарських засобів у випадку різних пацієнтів може істотно відрізнятися. Відносно недавно було встановлено, що багато в чому ці відмінності визначаються генетичними факторами, які детермінують процеси метаболізму, рецепції, імунної відповіді та ін. Вивчення генетичних основ чутливості організму людини до лікарських засобів становить **предмет фармакогенетики**. **Завданням** клінічної фармакогенетики є розробка методів діагностики, профілактики та корекції незвичайної відповіді організму на дію лікарських засобів.

Доля лікарських препаратів в організмі людини залежить від цілого ряду факторів, таких як усмоктування, зв'язування з білками, розподіл у тканинах, транспорт через клітинні мембрани, взаємодія з рецепторами й органелами клітини, біотрансформація та екскреція. У зазначених процесах беруть участь специфічні та неспецифічні ферменти. В останні роки було встановлено, що біля третини всіх описаних у людини ферментів представлені різними електрофоретичними варіантами. Це явище одержало назву **поліморфізму ферментів**. Поліморфізм білків і ферментних систем виникає внаслідок поліалелізму відповідних генів. Ферменти, які кодуються різними алелями одного локусу, називаються **аллоферментами** або **аллозимами**. Ферменти, які кодуються

різними локусами, але мають однакову або принаймні дуже подібну активність, називають **ізоферментами**. Різні варіанти ферментів, що виникають внаслідок мутацій відповідних генів і характеризуються зміною структури та властивостей, є причиною спадкових хвороб, які називаються **ферментопатіями**. Участь таких варіантів у різних процесах, що визначають долю того або іншого лікарського препарату в організмі, приводить до індивідуальних розходжень у реакціях на цей препарат. Якщо на якому-небудь етапі реакції це розходження проявляється значною мірою, може виникнути чітко виражена різниця в реакціях окремих осіб і виникають фенотипові розходження. Індивідуальні, нестандартні особливості реакції людини на лікарські препарати одержали назву **атипових реакцій або ідіосинкразій.**

Порушення обміну речовин, що виникають за ферментопатій і призводять до зміни чутливості організму до певного фармакологічного агента, можуть бути пов'язані з недостатньою активністю (у більшості випадків) або із суперактивністю певного ферменту в організмі. Обидва види порушень, як правило, виникають внаслідок генних мутацій. За мутації структурного гена відбувається синтез структурно зміненого ферменту, що призводить або до дефектів його каталітичних властивостей, або до зменшення його стабільності. У першому випадку кількість ферменту в організмі може відповідати нормальному рівню, але його активність виявиться зниженою, у другому випадку підвищення розпаду функціонально нормального ферменту приводить до зменшення його загальної активності порівняно з нормою. У випадку мутацій регуляторних генів може відбуватися порушення регуляції синтезу структурно незміненого ферменту.

Відповідний до виникаючої мутації дефект проявляється, як правило, тільки при контакті організму з певною лікарською речовиною. Поза цим контактом специфічне порушення обміну речовин, пов'язане зі зміною структури ферментів метаболізму, звичайно не проявляється і індивід залишається клінічно здоровим.

2.2. Спадкові дефекти ферментних систем

Незважаючи на те, що сімейний характер біохімічних аномалій, обумовлюючих атипові реакції на ліки, простежити досить складно, на сьогоднішній день вдалося описати низку спадкових дефектів метаболізму, які ведуть до медикаментозних ідіосинкразій.

2.2.1. Атипова псевдохолінестераза

Псевдохолінестераза – це фермент, який міститься переважно в сироватці крові і представляє собою глікопротеїд з молекулярною масою близько 300 000. Цей фермент забезпечує гідроліз ефірів холіну й різних аліфатичних та ароматичних кислот.

Інтерес до псевлохолінестерази підвищився після впровадження в медичну практику деполяризуючого міорелаксанту сукцинілхоліну (суксаметоній, дитилін, лістенон, міорелаксин). У більшості людей після внутрішньовенного введення розчину цього препарату наступає розслаблення скелетних м'язів, що приводить до зупинки дихання. У нормі така реакція на препарат триває протягом 2-3 хв. Невелика тривалість дії сукценілхоліну обумовлена тим, що під впливом псевдохолінестерази він швидко гідролізується та інактивується. Однак, у деяких людей параліч мускулатури і зупинка дихання триває 2-3 години і більше. Така реакція на препарат виникає в результаті різкого зниження активності сироваткової псевдохолінестерази, що спочатку пояснювали порушенням функції печінки, де фермент синтезується. Пізніше було встановлено, що зниження активності ферменту обумовлено змінами його амінокислотного складу. При обстеженні родичів хворих з атиповою псевдохолінестеразою було встановлено, що в багатьох із них активність цього ферменту також знижена і відповідно підвищена чутливість до сукцинілхоліну. Таким чином, був доведений спадковий характер даної патології. Було встановлено, що існує домінантний ген E^u_1, що детермінує фермент з нормальною активністю й рецесивний ген E^a_1, що визначає появу атипової псевдохолінестерази. Особи з підвищеною чутливістю до

суксаметонію гомозиготні по рецесивному гену E^a_1, і мають генотип E^a_1 E^a_1.

З'ясувалося також, що в цій ген-ензимній системі існує також третій алель - E^s_1, рецесивний стосовно перших двох. Особам, які мають генотип $E^s_1E^s_1$, характерна повна або майже повна відсутність активності ферменту псевдохолінестерази, що веде до вкрай високої чутливості цих осіб до дії суксаметонію.

У подальшому були описані і інші рідкісні форми сироваткової холінестерази.

У 1970 р. Марч описав псевдохолінестеразу, стійку до дії фторидів, які є інгібіторами активності ферменту. Ця форма ферменту кодується алелем E^B_1 і була названа флюоридрезистентною формою.

У 1976 р. Рубенштейн зі співавторами описали новий варіант локусу E_1 – аллель E^f_1 гена сироваткової холінестерази. На відміну від E^s_1, цей алель детермінує фермент, активність якого складає 30-35% від норми.

У 1978 р. Рубенштейн зі співавторами виявили ще один рідкісний варіант локусу E_1 – аллель E^k_1, що визначає активність псевдохолінестерази, яка складає приблизно 70% від норми.

У 1981 р. Сімпсон та Еліот описали варіант гена псевдохолінестерази – E^N_1, який визначає винятково високий ступінь інгібування активності ферменту дибукаіном при використанні в якості субстрату сукцинілдитіохоліну або бензоїлхоліну.

На початку 60-х років був виявлений також ще один локус псевдохолінестерази – E_2, який не є гомологічним локусу E_1. У; 1978 р. Мюенш зі співавторами встановили, що локус E_2 формує не повний фермент, а лише комплементарний пептидний компонент, здатний асоціюватися з продуктом гена E_1.

Поширення різних форм ферменту в людських популяціях. У більшості європейських популяцій частота гетерозиготних за алелем E^a_1 індивідів не перевищує 2-4%. Частота гомозиготних носіїв ($E^a_1E^a_1$) у цих популяціях становить близько 1:2500.

Однак, існують популяції, в яких частота гетерозиготних носіїв алеля E^a_1 істотно вища, наприклад, популяції чехів і словаків – 7%, а також популяції євреїв Ірану та Іраку – 10%. Частота гомозиготних носіїв у таких популяціях також дуже значна і складає приблизно 1:400.

Гомозиготи $E^s_1E^s_1$ зустрічаються в європейських популяціях украй рідко (1:1 000 000 – 1:170 000). У той же час у Південній Індії їх частота досягає 2,5%. Висока частота гомозигот по алелю E^s_1 спостерігається також у ескімосів Західної Аляски (39 людей з 5000 досліджених). Серед них зустрічаються також носії ще одного алеля локусу E_1 – E^T_1 (24 людини з 5000 досліджених). Гомозиготность по цьому алелю призводить до того, що активність ферменту становить 2-10% норми. Таким чином, серед ескімосів сукупна частота аномальних по псевдохолінестеразі ферментів становить 1%. Імовірно, це може розглядатися як явний доказ селективної переваги носіїв генів атипової псевдохолінестерази в умовах півночі.

Досліджено, хоч і не дуже детально, поліморфізм по локусу E_2 псевдохолінестерази. Мутація в гені E_2 призводить до утворення атипових молекул ферменту, що відрізняються від нормального амінокислотним складом. Дефект успадковується за рецесивним типом. Відрізнити нормальний фермент від атипового можна за допомогою інгібіторів псевдохолінестерази – дибукаину (совкаину) та фториду натрію.

При виникненні тривалого апное, при застосуванні сукценілхоліну, необхідно внутрішньовенно ввести свіжу донорську кров з нормальною активністю псевдохолінестерази. При цьому сукценілхолін швидко гідролізується і його дія припиняється. До такого ж результату приводить внутрішньовенне введення розчинів псевдохолінестерази, виділеної з донорської крові.

2.2.2. Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

До числа розповсюджених спадкових дефектів відноситься також недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Носіями такого типу дефекту є, принаймні, 200 млн. людей.

Г-6-ФДГ відіграє важливу роль в обміні вуглеводів, у тому числі в еритроцитах, де вона каталізує реакцію окиснення глюкозо-6-фосфату в 6-фосфоглюконат. У цій реакції утворюється відновлений НАДФ·H_2, що надалі використовується для відновлення глутатіону (при участі глутатіонредуктази), а також частково метгемоглобіну в гемоглобін. Відновлений глутатіон захищає гемоглобін і тіолові ферменти, які підтримують нормальну проникність мембран еритроцитів, та захищають мембрани від окиснювальної дії різних речовин, у тому числі і лікарських препаратів.

При недостатності Г-6-ФДГ прийом деяких лікарських засобів веде до масивного руйнування еритроцитів – гемолітичної кризи, яка виникає внаслідок падіння вмісту відновленого глутатіону та дестабілізації мембран (активність глутатіонредуктази залишається нормальною).

Гострий гемоліз еритроцитів уперше спостерігали в американських негрів за прийому ними протималярійного препарату примахіну. Гемолітичний криз розвивається у 10% пацієнтів. Біохімічні і генетичні дослідження цих хворих показали, що активність Г-6-ФДГ у них не перевищує 15%, а контроль за синтезом Г-6-ФДГ на рибосомах клітин здійснюється генним апаратом Х-хромосоми. На сьогоднішній день відомо кілька нормальних варіантів цього ферменту та близько 150 атипових.

До препаратів, які здатні викликати гемоліз в осіб з недостатністю Г-6-ФДГ, відносяться такі медикаменти, як ацетанилід, дапсон, фуразолідон, сульфаніламід, нафталін та ін.

Гемолітичні кризи у таких людей викликають не тільки лікарські засоби, а й кінські боби. Відповідно латинській назві цієї рослини – Vicia fava – захворювання було назване «фавізмом». Токсичними речовинами кінських бобів є продукти гідролізу β-глікозидів (віцин та конвіцин), які мають сильну окисну дію, що в 10-20 разів перевищує окисну дію аскорбінової кислоти. Як правило, хвороба починається раптово, виникає озноб і різка слабкість, знижується число еритроцитів, а потім розвивається колапс. Рідше першими симптомами виявляються головний біль, сонливість,

блювота, жовтяниця, що пов'язані з гемолізом еритроцитів. Іноді фавізмом страждають навіть грудні діти, матері яких вживали в їжу кінські боби.

Деякі препарати приводять до гемолітичної кризи у людей з атиповою Г-6-ФДГ тільки за певних умов, наприклад, при недостатності функцій печінки та нирок, діабетичному ацидозі, інфекціях та ін.

Кількість людей, у яких відповідні препарати викликають гемоліз, варіює в популяції від 0 до 15%, а в деяких місцевостях досягає 30%. Розрізняють два типи недостатності по Г-6-ФДГ – африканський і середземноморський.

Африканський тип недостатності Г-6-ФДГ. Цей тип недостатності Г-6-ФДГ характеризується слабо вираженою недостатністю ферменту – середня активність ферменту складає 8-20% від норми. Найбільш молоді еритроцити відрізняються нормальним або майже нормальним рівнем активності ферменту. Еритроцити, вік яких не досягає 50 днів, мають достатню активність ферменту, що охороняє їх від медикаментозного гемолізу. Лише більш старі клітини схильні до гемолізу і навіть при довготривалому застосуванні гемолізуючого препарату гемоліз еритроцитів через якийсь час спонтанно припиняється. Отже, при даному типі недостатності ризик фатального гемолізу невеликий.

Середземноморський тип недостатності Г-6-ФДГ. Інша форма недостатності Г-6-ФДГ, так званий середземноморський тип, був виявлений у корінних жителів Середземноморського басейну та Близького Сходу. При середземноморській формі недостатності активність ферменту становить 0-4%. При цій формі недостатності ферменту гемоліз еритроцитів спонтанно не припиняється, оскільки порушення виявляються у більш молодих клітин. Саме тому гемоліз еритроцитів у цьому випадку виражений значно сильніше і частіше являє загрозу для життя хворого. Гемолітичний криз у цьому випадку може бути викликаний не тільки численними лікарськими препаратами, але й вживанням в їжу звичайного в країнах Середземномор'я харчового продукту – кінських бобів. Як правило,

хвороба починається раптово, з'являються озноб і різка адинамія, кількість еритроцитів падає до 2-1·х 10^6 мм^3, потім наступає колапс.

Генетико-біохімічні дослідження Г-6-ФДГ у родинах людей, що схильні до гемолітичної кризи у результаті прийому вище згаданих лікарських препаратів дозволили встановити, що локус, який контролює активність Г-6-ФДГ, знаходиться в Х – хромосомі, тобто гемоліз відноситься до ознак, зчеплених зі статтю. На сьогоднішній день встановлено, що локус Г-6-ФД зчеплений з одним з кінцевих ділянок Х-хромосоми і знаходиться в безпосередній близькості від локусів, що визначають порушення кольорового зору та гемофілію. Цьому локусу відповідає система множинних алелів, що контролюють синтез різних форм ферменту. Алель C^B_d контролює синтез варіанта ферменту В з нормальною активністю. Аллель C^A_d детермінує утворення варіанта ферменту А з майже нормальною активністю (90% активності ферменту В). Алель C^{A-}_d визначає продукцію варіанта А з різко зниженою активністю Г-6-ФДГ, характерну для представників негроїдної раси. Аналогічну роль у жителів Середземномор'я грає алель C^{B-}_d.

Розподіл порушення в людських популяціях. Різні популяції людини відрізняються поширенням та частотами різних алелів локусу Г-6-ФДГ в них. Так, ступінь гетерогенності по Г-6-ФДГ у популяціях негрів Папуа (Нова Гвінея) досягає одного варіанта на кожне село (усього у 230 людей виявлено 9 варіантів Г-6-ФДГ). В Італії виявлено 19 типів недостатності Г-6-ФДГ. В Північній Сардинії поширені 3 форми Г-6-ФДГ – середземноморська, сіетлська та Сассарі. Нові варіанти недостатності Г-6-ФДГ, що одержали назви Муре й Коломьєрс, описані в 1981 р. Вергнесом і співавторами у двох хворих з гострим гемолітичним кризом, який виник внаслідок вживання кінських бобів. Обидва варіанти характеризуються нормальною термостабільністю й зниженням активності ферменту до 15-20% норми. Всього було виявлено близько 150 форм Г-6-ФДГ.

Більшість авторів думають, що серед факторів природного добору, що сформували поліморфізм по недостатності Г-6-ФДГ, основне значення належить малярії. Історія дослідження

недостатності Г-6-ФДГ в африканських та середземноморських країнах свідчить про те, що до застосування в широких масштабах протималярійних засобів, а пізніше сульфаніламідів та різноманітних інших лікарських препаратів, носії рецесивних алелей C^-_d не проявлялись клінічно (за винятком фавізму). Припускають, що в умовах постійних малярійних епідемій поширення мутантних алелей C^-_d підтримувалось природним добором, оскільки еритроцити гетерозиготних носіїв мають підвищену резистентність до малярійного плазмодія.

Аналогічні відомості отримані і в Болгарії, де частота недостатності Г-6-ФДГ становить у середньому по країні 4,2%. Так, в районах епідемічних у минулому по малярії, ця частота найбільш висока, в той час як у місцях, розташованих високо над рівнем моря, вона значно нижче. Встановлено, що на висоті 0-200 м частота генетичного дефекту дорівнює 3,3%, а на висоті понад 1000 м – 1,3%. Припускають, що це підтверджує гіпотезу про роль малярії в закріпленні мутантних варіантів C_d у популяції.

Людей з недостатністю Г-6-ФДГ варто попереджати про небезпеку застосування відповідних препаратів, а також необхідності виключення з харчового раціону кінських бобів, аґрусу, червоної смородини. Хворі з дефіцитом Г-6-ФДГ повинні пам'ятати про те, що їхні діти також можуть страждати аналогічним захворюванням.

2.2.3. Недостатність ацетилтрансферази

Незабаром після впровадження в медичну практику гідразиду ізоникотиновой кислоти (ізоніазид, тубазид) було виявлено, що переносність цього препарату хворими неоднакова. Одні хворі переносять препарат добре, у той час як в інших виникають важкі побічні реакції – головний біль, запаморочення, нудота, блювота, біль за грудиною, дратівливість, безсоння, тахікардія, поліневрит та інші. В основі індивідуальної чутливості організму до ізоніазиду лежить неоднакова інтенсивність його метаболізму. Основним шляхом біотрансформації цього препарату є ацетилювання. Незначна частина цього препарату гідролізується та виводиться з сечею в незмінному

вигляді. Ацетилювання ізоніазиду здійснюється N-ацетилтрансферазою – ферментом, що синтезується в клітинах печінки людини. Активність цього ферменту генетично обумовлена і у різних людей неоднакова. Було встановлено, що після однократного прийому ізоніазиду у одних хворих виділяється з сечею 6-7% введеного препарату в метаболізованій формі, в інших – вдвічі більше. У першої групи хворих концентрація ізоніазиду у крові завжди значно вища, ніж у другої. Для визначення швидкості інактивації ізоніазиду вимірюють концентрацію його в плазмі крові через 6 годин після однократного прийому в дозі 10 мкг/кг. Якщо вміст ізоніазиду в плазмі крові хворого становить в середньому близько 1 мкг/мол, його відносять до групи людей із швидкою інактивацією препарату, якщо близько 5 мкг/мол – до групи з повільною інактивацією.

Процентне співвідношення між людьми з повільною та швидкою інактивацією ізоніазиду коливається в значних межах. Так, повільна інактивація спостерігається лише у 5% ескімосів і 45% американців. Швидка інактивація ізоніозиду в Західній Європі та в Індії відбувається у 50% людей, а в Японії – у 90-95%.

Розходження у швидкості метаболізму ізоніазиду мало впливають на результати лікування туберкульозу, але вони значною мірою позначаються на частоті побічних реакцій препарату. У людей з повільною інактивацією побічні ефекти виникають набагато частіше.

При призначенні ізоніазиду хворим туберкульозом необхідно враховувати швидкість його метаболізму. За інших однакових умов у швидких інактиваторів ізоніазид застосовують у більших дозах, ніж у повільних інактиваторів. В останніх препарат доцільно назначати з пиридоксином, який попереджає розвиток поліневриту та деяких інших побічних реакцій.

Швидкість ацетилювання як основного механізму біодеградації хіміопрепарату може бути різною не тільки для ізоніазиду, але й для сульфадимезину, гідралазину, празозину тощо.

2.2.4. Недостатність каталази

Каталаза руйнує перекис водню, який утворюється в організмі людини, а також бере участь у метаболізмі етилового та метилового спирту. При нормальній активності каталази ендогенні перекиси в організмі розкладаються каталазою до води та молекулярного кисню, що захищає макромолекули тканин від кисневого стресу і ушкодження активними радикалами кисню.

Повну відсутність каталази в крові та тканинах людини вперше виявили японські дослідники. Після операції із приводу гангренозної гранулеми синуса носа в 11-літньої дівчинки обробка рани розчинами H_2O_2 не супроводжувалася утворенням пухирців O_2, а колір крові ставав коричнево-чорним. При біохімічному аналізі була встановлена відсутність каталази не тільки в крові, але й у тканинах цієї хворої. Захворювання було названо акаталазією.

Акаталазія передається за аутосомно-рецесивниом типом. До 1978 р. у світі було описано більше 100 таких хворих. У половини з них спостерігалася гангрена ротової порожнини і носоглотки, у інших захворювання протікало безсимптомно. Акаталазія звичайно проявляється в підлітковому віці рецидивуючими виразками ясен. У більш важких випадках виникає альвеолярна гангрена, атрофія ясен, випадіння зубів. Злоякісна форма характеризується поширенням гангрени на м'які тканини й кістки щелеп. Виражених змін в еритроцитах не відбувається, тому що дефіцит каталази компенсується іншими ферментами.

Люди, яким притаманна гіпокаталазія, а особливо акаталазія, мають високу чутливість до спиртних напоїв через зменшення швидкості окиснення етилового спирту. При акаталазії наслідки отруєння метанолом (деревним спиртом) менш виражені, тому що у таких людей метанол окиснюється менш інтенсивно, а зміст формальдегіду – проміжного продукту окиснення цього спирту – не досягає високого рівня.

Специфічного лікування акаталазії не існує. За наявності запальних процесів використовують антибіотики, сульфаніламіди, антисептичні засоби.

2.2.5. Вроджена метгемоглобінемія

Метгемоглобін, що містить тривалентне залізо замість двовалентного заліза, властивого оксигемоглобіну, міцно зв'язує кисень і тому є непридатним для транспорту O_2 в організмі. В нормі метгемоглобін утримується в еритроцитах у невеликих кількостях (0,5-3%). Багато лікарських речовин, таких як нітрогліцерин, сульфаніламід, хлорамфенікол, антипірин, особливо при їхньому тривалому застосуванні у великих дозах, можуть викликати метгемоглобінемію. Однак, у більшості людей під впливом метгемоглобінредуктази швидко відбувається відновлення метгемоглобіну. При вродженій недостатності метгемоглобінредуктази в крові людей різко підвищується концентрація метгемоглобіну до 30-40%. Чутливість таких хворих до токсичної дії метгемоглобінутворюючих лікарських засобів дуже висока. Недостатність метгемоглобінредуктази передається по аутосомно-рецесивному типу. При вираженій метгемоглобінемії внутрішньовенно вводять метиленовий синій (1-2 мг/кг) та призначають аскорбінову кислоту по 0,3 г.

2.2.6. Порфірії

Печінкові порфірії пов'язані з порушенням синтезу порфірину, який є складовою частиною гему гемоглобіну. Це порушення пов'язане з надлишковим вмістом у клітинах печінки такого ферменту, як синтетаза амінолевуленової кислоти. Захворювання проявляється приступами кишкової коліки, поліневритами, паралічами м'язів, психічними розладами, епілептичними нападами та ін. Загострення захворювання провокується барбітуратами, а також сульфаніламідними препаратами, естрогенами (у тому числі тими, які містяться у протизаплідних засобах), амідопірином, деякими транквілізаторами та протизвужуючими засобами. Ці препарати підсилюють утворення α-амінолевуленової кислоти. Імовірність застосування барбітуратів та транквілізаторів у випадку хворих порфіріями досить висока, тому що у цих людей досить часто

спостерігаються психічні розлади та епілептичні напади. Порфірії широко поширені у Швеції, Норвегії та Південній Африці.

Питання для самостійного повторення та вивчення:

1. Поліморфізм білків (ферментів).
2. Типи успадковування ознак.
3. Вроджені негемолітичні жовтяниці (гіпербілірубінемії), генетично обумовлена гіпертермія, хорея Гентінгтона та інші види ідіосинкразій.

2.3. Фармакокінетика лікарських препаратів в організмі людини

Фармакокінетика – це наука, яка вивчає закономірності абсорбції та розподілу лікарських препаратів в організмі людини, їх подальшу біотрансформацію (метаболізм) у клітинах та виведення (екскрецію) продуктів метаболізму з організму.

Фармакокінетичний процес складається з наступних взаємозалежних етапів:

I. Надходження лікарського препарату в організм людини.

II. Біотрансформація лікарського препарату та його метаболізм в організмі людини.

III. Екскреція (виведення) препарату із організму.

Перший етап, у свою чергу, включає наступні процеси:

- звільнення лікарського препарату з лікарської форми;
- абсорбція лікарського препарату через біологічні мембрани в кровоносне русло, тканини, взаємодія ліків з клітинними рецепторами;
- розподіл лікарського препарату в біологічних рідинах, тканинах та органах здорового і хворого організму.

2.3.1. Транспорт лікарських засобів через біомембрани

Як було вже зазначено вище, в основі фармакокінетичного процесу абсорбції ліків лежить транспорт речовин через біологічні мембрани за допомогою одного із транспортних механізмів.

Основні механізми мембранного транспорту лікарських засобів це: 1) пасивна дифузія; 2) полегшена дифузія; 3) активний транспорт; 4) піноцитоз.

Пасивна дифузія – це транспорт речовин через біологічні мембрани, який обумовлений фізичними закономірностями дифузії. Напрямок і швидкість пасивної дифузії визначаються різницею концентрації речовини, яка транспортується через мембрану. Визначити ці показники можна за допомогою рівняння Фіка:

$$dC/dt = D \cdot A \cdot \Delta C,$$

де dC/dt - швидкість дифузії;

D - коефіцієнт дифузії (Фіка);

A - площа мембрани;

ΔC - градієнт концентрації речовини з обох сторін мембрани.

Виходячи з рівняння Фіка, пасивна дифузія відбувається в напрямку від більш високої до більш низької концентрації лікарського засобу і триває до повного вирівнювання концентрацій по обидві сторони мембрани, тобто до досягнення термодинамічної рівноваги.

За участю пасивної дифузії транспортуються лікарські засоби, що є слабкими органічними кислотами (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, бензойна кислота, діакарб, тіопентал, барбітал) або слабкими органічними основами (наприклад, антипірин, амідопірин, резерпін, аміназин, хінін), а також органічні неелектроліти (етиловий спирт, сечовина).

На процес пасивної дифузії істотно впливає ступінь іонізації лікарських засобів. У зв'язку з тим, що передумовою для дифузії ліків через мембрану є їх висока ліпідорозчинність, іонізована форма молекули препарату (органічний катіон або аніон) гірше проникає через біомембрану. Внаслідок цього швидкість транспорту лікарських засобів значною мірою визначається показником pH

середовища, у якому розчинені ліки, що транспортуються через мембрану. Співвідношення між іонізованою та неіонізованою формами молекул ліків можна визначити за допомогою рівняння Хендерсона-Хассельбаха:

$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$ $pH = pK_a + lg[A^-] / [HA]$,

де HA - недисоційована форма молекули лікарського засобу;

A^- - дисоційована форма (аніон);

pK_a – константа іонізації хіміопрепарату, що визначається значенням pH середовища, при якому 50% молекул кислот або основ дисоційовані (іонізовані, заряджені, полярні), а 50% молекул недисоційовані (неіонізовані, незаряджені, неполярні).

Зміна pH середовища на одиницю призводить до зрушення ступеня дисоціації розчинених у ньому молекул на десятковий порядок. Так, наприклад, якщо при pH 7,4 дисоційовані 99% молекул слабкої кислоти (pK_a = 5,4), то при pH 3,4 – лише 1%. Подібно цьому, якщо при pH 7,4 дисоційовані 99% молекул слабкої основи (pK_a = 9,4), то при pH 11,4 – лише 1%. Слабко дисоційовані ліки всмоктуються краще, скоріше долають гематоенцефалічний бар'єр (ГЭБ), інакше піддаються реабсорбції в канальцях нирок і краще проникають крізь біологічні мембрани.

У тому випадку, якщо ліки є слабкими кислотами, зниження pH середовища веде до підвищення концентрації неіонізованої форми речовини та підсилює процес її транспорту через мембрану. Так, наприклад, концентрація недисоційованих молекул кислоти саліцилової (pK_a = 3,6) і кислоти ацетилсаліцилової (pK_a = 3,5) у шлунковому соку дорослої людини (pH 1,3-1,4) приблизно в 100 разів вище, ніж дисоційованих. Це сприяє абсорбції молекул саліцилатів з порожнини шлунка на висоті травлення. Підвищення pH шлункового соку, наприклад, при прийомі натрію гідрокарбонату, перешкоджає усмоктуванню ацетилсаліцилової кислоти зі шлунку. З іншого боку, лікарські засоби, які є слабкими основами (амідопирин та ін.) в кислому середовищі майже повністю дисоційовані і не можуть всмоктуватися зі шлунку на висоті травлення.

Менший рівень кислотності шлункового соку у дітей раннього віку (pH близько 5,0) також впливає на всмоктування лікарських хіміопрепаратів, здатних до дисоціації в шлунку, прискорюючи, у порівнянні з дорослими, всмоктування органічних основ і уповільнюючи всмоктування органічних кислот.

Полегшена дифузія – транспорт лікарських речовин через біологічні мембрани з участю молекул специфічних переносників. У цьому випадку, як і при пасивній дифузії, перенос речовин відбувається за концентраційним градієнтом, але швидкість його вища, ніж при пасивній дифузії без участі переносників.

Транспорту шляхом полегшеної дифузії піддаються клітинні метаболіти, що надходять із плазми крові, у тому числі біологічно активні речовини, що використовують як ліки, – глюкоза та інші моносахариди, гліцерин, амінокислоти, пуринові основи, вітаміни.

Класичним прикладом полегшеної дифузії є всмоктування ціанокобаламіну (вітаміну B_{12}). В цьому процесі бере участь спеціальний транспортний білок – гастромукопротеїд з молекулярною масою 50 000-100 000 *Да*, синтезований клітинами дна та тіла шлунку. Цей білок («внутрішній фактор Кастла») необхідний для адсорбції вітаміну на поверхні епітеліальних клітин тонкої кишки, що значно полегшує подальше проникнення молекули кобаламіну всередину клітини. Шляхом полегшеного транспорту може всмоктуватися до 1,5 мкг цианокобаламіну, більш високі дози вітаміну транспортуються шляхом простої дифузії.

Існує припущення про наявність спеціальних високомолекулярних переносників для всмоктування і багатьох інших вітамінів.

Активний транспорт – перенос молекул (у тому числі і лікарських хіміопрепаратів) через біомембрани проти градієнтів концентрацій, що супроводжується затратами метаболічної енергії. Активному транспорту властива структурна специфічність (тобто конформаційна відповідність між молекулами сполук, які транспортуються, і білками, які здійснюють цей транспорт.

За допомогою активного транспорту в органах травної системи людини здійснюється абсорбція низькомолекулярних катіонів Na^+, K^+, Ca^{2+}, глюкози, амінокислот, сильних органічних кислот та основ, серцевих глікозидів, піримідинових основ, тіаміну та інших вітамінів групи В, кортикостероїдних гормонів тощо. Частково всмоктування зазначених компонентів метаболізму відбувається за допомогою дифузії.

В ході активного транспорту **долати** значні концентраційні градієнти, наприклад, при транспорті з плазми крові у фолікули щитоподібної залози іонів йоду; градієнт концентрації останнього складає від 50 до 500. Таке значне накопичення сполук по одну сторону біологічної мембрани здійснюється за рахунок енергії окиснювального фосфорилювання або гідролізу АТФ спеціальними транспортними АТФ-азами. Найбільш вивчена (Na^+ / K^+)-залежна АТФ-аза плазматичних мембран, Ca^{2+}-залежна АТФ-аза саркоплазматичного ретикулума м'язів тощо.

Порушення функціонування транспортних АТФ-аз біологічних мембран за різних патологічних станів може впливати на рівень абсорбції та внутрішньоклітинний розподіл лікарських речовин.

Піноцитоз – це «корпускулярна» абсорбція (або персорбція), яка здійснюється шляхом впячування (інвагінації) поверхні біомембрани з наступним утворенням везикули навколо речовини, що транспортується. Везикула в подальшому мігрує крізь товщу мембрани в клітину, де відбувається виділення її вмісту в цитоплазму. Шляхом піноцитозу клітини можуть захоплювати макромолекули (білки та нуклеїнові кислоти з діаметром часток не більше 750нм), а також, очевидно, жирні кислоти та жиророзчинні вітаміни. Викликає інтерес визначення можливості використання піноцитозу для надходження всередину клітин ліпосом – нової перспективної лікарської форми, що представляє собою фосфоліпідні пухирці з включеними в їхню порожнину ліками й біологічно активними речовинами. Ліпосоми запобігають швидкому руйнуванню лікарських хіміопрепаратів ферментними системами організму, що значно пролонгує їх дію.

2.3.2. Розподіл лікарських препаратів в органах і тканинах

Розподіл ліків у біологічних рідинах, органах і тканинах здорової та хворої людини значною мірою залежить від здатності ліків до абсорбції та можливості проникати через біологічні мембрани всередину тканин, клітин і субклітинних структур.

Важливе значення має здатність лікарських препаратів розчинятися в ліпідах. Поряд з речовинами, що відносно рівномірно розподіляються в тканинах (етиловий спирт, сечовина, амідопірин, диметилсульфоксид), існують речовини, що вибірково накопичуються в жировій тканині (наприклад, барбітурати і, зокрема, тіопентал), в результаті чого розвивається явище кумуляції і створюються значні тканинні депо ліків в організмі.

Здатність ліків накопичуватися в жировій тканині визначається коефіцієнтом розподілу лікарського засобу в системі ліпід / вода. За для визначення цього коефіцієнту в лабораторних умовах в якості ліпідної фази, зазвичай, використовують октанол, хлороформ, циклогексан.

За наявності в організмі людини дуже значних кількостей нейтрального жиру (при ожирінні – до 50% маси тіла) серйозним фармакокинетичним фактором є депонування ліків в адипоцитах жирової тканини; в цих випадках визначають обсяг розподілу ліків по формулі:

$V_p = D/C$, де

V_p – обсяг розподілу (л/кг);

D - доза лікарського засобу (у молярних або масових одиницях на 1 кг маси);

C - концентрація лікарського засобу в крові (моль/л).

V_p близько 0,05 л/кг означає, що ліки розчинені, головним чином, у плазмі крові. Більш високі показники V_p свідчать про зв'язування ліків білками плазми крові та мембранними білками еритроцитів, а також, розподіл ліків в позаклітинному і внутрішньоклітинному просторах, вибірковому накопиченні їх в певних тканинах. Найбільш активно лікарські хіміопрепарати зв'язуються сироватковими альбумінами, кількість яких у здорової

людини становить близько 50 г/л. У меншій кількості ліки зв'язуються з α- і β-глобулінами.

У зв'язуванні лікарських засобів беруть участь полярні функціональні групи молекул альбумінів: кислотні (карбоксильні групи аспарагінової і глутамінової кислот) і основні (аміногрупи аргініну, лізину, гістидину). Крім електростатичних сил, у зв'язуванні лікарських засобів альбумінами беруть участь водневі і гідрофобні взаємодії. Особливо активно зв'язуються з альбумінами лікарські засоби кислотного походження.

Поряд з неспецифічними альбумінами і глобулінами для деяких ліків існують специфічні рецепторні білки. Так, цианокобаламін зв'язується із транскобаламіном, гормони – зі специфічними транспортними білками, іони заліза – із трансферином, іони міді – із церулоплазміном.

Через зв'язування з білками крові лікарські засоби повільніше проникають у клітини, поступово взаємодіють з рецепторами та забезпечують фармакодинамічний вплив. Тому гіпопротеїнемії можуть супроводжуватися посиленням специфічної активності і токсичних впливів лікарських речовин внаслідок збільшення їх ефективної концентрації в організмі. Така ситуація можлива при важких вірусних і токсичних гепатитах з порушенням біосинтезу альбумінів у гепатоцитах, при повному або білковому голодуванні, різних формах гіпотрофії у дітей.

Оскільки зв'язування лікарських препаратів з альбумінами плазми крові є неспецифічним, між різними лікарськими речовинами можлива конкуренція за ділянки зв'язування. При цьому введення, наприклад, антимікробних сульфаніламідних препаратів може приводити до витиснення з комплексів з білками антидіабетичних сульфамідів (бутаміду, хлорпропаміду), бензилпеніциліну, непрямого антикоагулянту дикумарину і т. п., що призводить до підсилення фармакодинамічних ефектів останніх.

Накопичення лікарських засобів у певних органах і тканинах може забезпечити специфічну фармакодинамічну дію тільки за наявності в даних тканинах внутрішньоклітинних рецепторів, з якими

можуть взаємодіяти ліки або інші біологічно активні речовини. Так, наприклад, ефект катехоламінів або пептидних гормонів може проявлятися лише у взаємодії цих речовин з аденилатциклазою, яка вмонтована в плазматичну мембрану клітини; вплив стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів проявиться при зв'язуванні стероїдів з внутрішньоклітинними рецепторами; рилізинг-фактори гіпоталамуса та тропні гормони гіпофіза також здійснюють свою регуляторну функцію лише в умовах взаємодії з відповідними клітинами-мішенями, що містять належні білки-рецептори для цих біологічно активних речовин.

2.3.3. Біотрансформація лікарських засобів в організмі

У біотрансформації лікарських засобів в організмі людини і тварин беруть участь різні органи та тканини – печінка, легені, шкіра, нирки, плацента.

Найбільш активно процеси біотрансформації ліків здійснюються в печінці, що гарантує виконання цим органом детоксикаційної, бар'єрної та екскреторної функцій. Вплив печінки на біотрансформацію біологічно активних сполук особливо помітний при введенні ліків через травний апарат. У цьому випадку лікарський препарат, всмоктуючись слизовою оболонкою шлунку і кишок, через систему судин воротної вени повністю надходить у печінку, де піддається різноманітним метаболічним перетворенням подібно всім чужорідним хімічним речовинам, так званим ксенобіотикам.

Основні ферментні реакції біотрансформації ліків відбуваються в ендоплазматичному ретикулюмі полігональних клітин печінки – гепатоцитах. Метаболічні перетворення, яким піддаються лікарські хіміопрепарати в гепатоцитах, здійснюються, як правило, в два етапи (дві фази).

У **І фазі** відбуваються окиснювально-відновні реакції, які каталізуються за допомогою ферментних системам ендоплазматичного ретикулюму. У результаті окиснювально-відновних реакцій біотрансформації лікарський засіб може втратити свої первісні фармакодинамічні властивості (інактивація, або

детоксикація) або придбати нові (модифікація); при цьому фармакологічно неактивний препарат (промедикамент) може перетворитися в активний (біологічна активація) або надбати токсичні властивості (летальний синтез, або токсифікація).

У **II фазі** відбуваються реакції синтезу або кон'югації, в результаті яких чужорідна речовина, біохімічно модифікована в ендоплазматичному ретикулюмі (у I фазі), зв'язується з різними радикалами глюкуронової, сірчаної або оцтової кислот, гліцерином та ін. У результаті цієї взаємодії утворюються розчинні молекулярні форми, які виділяються з організму за допомогою екскреторної системи людини.

Крім окиснювально-відновних реакцій, які каталізуються ферментними системами ендоплазматичного ретикулюму гепатоцитів, у I фазі метаболічного перетворення лікарських препаратів часто відбуваються реакції гідролізу (ефірів та амідів) або дегалогенування. Як правило, в I фазі підвищується полярність речовини, отже, зменшується ліпідорозчинність молекули ксенобіотика. Реакції II фази називають також реакціями функціоналізації або прекон'югації. Слід зазначити, що в ряді випадків кон'югативні реакції II фази (синтез деяких глюкуронідів, гіппурової кислоти) можуть відбуватися і під час відсутності метаболічних прекон'югаційних перетворень ліків.

Метаболізм лікарських засобів у мембранах ендоплазматичного ретикулюму гепатоцитів здійснюється поліферментною системою окиснювально-відновних ферментів які називаються мікросомальними оксидазами змішаної функції. Назва ферментної системи пов'язана з тим, що при диференціальному центрифугуванні гомогенатів тканин елементи ендоплазматичного ретикулюму гепатоцитів або інших клітин, що володіють зазначеною ферментною активністю, виділяються у вигляді так званої мікросомальної фракції.

Основний тип метаболічного перетворення ксенобіотиків за участю мікросомальних оксидаз – це окисне гідроксилювання, яке можна виразити наступним рівнянням:

$НАДФН_2 + R – H + O_2 \rightarrow НАДФ + R – OH + H_2O$

Реакція окисного гідроксилювання – це єдиний молекулярний механізм, що лежить в основі великої кількості реакцій мікросомального окиснювання.

Типи реакцій мікросомального окиснювання лікарських препаратів:

1. Ароматичне гідроксилювання:

   $R - C_6H_5 \rightarrow R - C_6H_4OH$

   Приклади: фенобарбітал, фенілбутазон (бутадіон), ацетанілід, саліцилова кислота, фенацетин, фенамін, аміназин, бензол, нафталін, антрацен.

2. Ациклічне гідроксилювання:

   $R - CH_3 \rightarrow R - CH_2 - OH$

   $R - CH_2 - CH_3 \rightarrow R - CH - OH - CH_3$

   Приклади: барбітал, циклобарбітал, пентобарбітал, мепробамат, хлоралгідрат.

3. О - дезалкілування:

   $R - O - CH_3 \rightarrow R - O - CH_2OH \rightarrow R - OH + HCHO$

   Приклади: кодеїн (з утворенням морфіну), фенацетин.

4. N - дезалкілування:

$$R - N\begin{matrix}/ \\ \backslash \\ CH_3\end{matrix} \rightarrow R - N\begin{matrix}/ \\ \backslash \\ CH_3\end{matrix} + HCHO \rightarrow R - N\begin{matrix}/ \\ \backslash \\ H\end{matrix} + HCHO$$

   Приклади: амідопірин, ефедрин, морфін, адреналін, іміпрамін, аміназин, іпроніазид (з утворенням ізоніазиду), меперидин.

5. S - дезалкілування:

   $R - CH_2 - S - CH_3 \rightarrow R - CH_2 - SH + HCHO.$

   Приклади: барбітурова кислота, 6-метилтіопурин.

6. . Дезамінування:

$$\begin{matrix}R \\ \backslash \\ CHNH_2 \\ / \\ R\end{matrix} \rightarrow \begin{matrix}R \\ \backslash \\ C(OH) - NH_2 \\ / \\ R\end{matrix} \rightarrow \begin{matrix}R \\ \backslash \\ C = O \\ / \\ R\end{matrix} + NH_2.$$

Приклади: фенамін, тирамін, гістамін.

7. Сульфоокиснення:

$R – S – R` \rightarrow R – S^{+}(OH) – R` \rightarrow R – SO – R` + H^{+}$.

Приклади: аміназин та інші фенотіазинові похідні, диметилсульфоксид.

8. Реакції відновлення:

1) відновлення нітросполук (наприклад, левоміцетину);
2) відновлення ароматичних епоксидів (наприклад, поліциклічних вуглеводів);
3) відновне дегалогенування (наприклад, модельного гепатотоксину тетрахлорметану, інгаляційних наркотиків – хлороформу, галотану, метоксифлурану).

2.3.4. *Ферментна система мікросомального окиснювання лікарських хіміопрепаратів*

Ферментна система мікросомального окиснювання – специфічна стосовно НАДФН як донора водню система – створена ланцюгом речовин-переносників електронів, включаючи флавопротеїд, неідентифіковану проміжну ланку Х (можливо, цитохром B_5) та термінальну оксидазу – цитохром Р-450:

НАДФН → ФП (ФАД) → Х (B_5) → цитохром Р-450.

Першим компонентом ланцюга окисного гідроксилювання є НАДФН-залежний флавопротеїд з молекулярною масою 70 000 *Да*, що містить 2 моля ФАД на 1 моль апоферменту. У зв'язку зі здатністю відновлювати in vitro цитохром С, цей флавопротеїд був названий «НАДФН-цитохром С-редуктаза».

У якості другого проміжного компонента мікросомального дихального ланцюга, що передає електрони від флавопротеїда на цитохром Р-450, може функціонувати цитохром B_5.

Кінцевою ланкою в ланцюзі мікросомального гідроксилювання є цитохром Р-450, здатний у відновленій формі утворювати комплекс із СО з максимумом поглинання при 450 нм. Цитохром Р-450 у системі окисного гідроксилювання виконує дві функції: 1) зв'язує гідрофобні

субстрати, 2) активує молекулярний кисень, що бере участь в акті гидроксилювання.

Після виявлення в мембранах ендоплазматичного ретикулюму гепатоцитів ферментних систем, здатних до окиснення чужорідних для організму сполук, у тому числі більшості лікарських речовин, було проведено чимало досліджень, присвячених вивченню реакції цих ферментів на екзогенні хімічні впливи. У результаті встановлено, що багато лікарських засобів, у тому числі біологічно активних речовин, зокрема стероїдних гормонів, а також токсичних агентів, канцерогенів, пестицидів та ін., сприяють підвищенню активності мікросомального окиснювання шляхом стимуляції індуктивного синтезу цитохрому Р-450 та інших компонентів мікросомального дихального ланцюга. Внаслідок відносної субстратної специфічності ферментів окисного гідроксилювання їх індукція супроводжується активацією метаболізму багатьох лікарських і токсичних речовин, що, в свою чергу, сприяє розвитку толерантності до цих ксенобіотиків. Відомо більш як 250 різних за хімічною структурою й біологічними властивостями речовин, що викликають зростання швидкості біотрансформації лікарських засобів та інших ксенобіотиків, яке обумовлене індуктивним синтезом компонентів ланцюга окисного гідроксилювання.

З іншого боку, введення лікарських препаратів та отрут, що знижують активність мікросомального окиснювання шляхом інгібування електронного транспорту або ушкодження мембран ендоплазматичного ретикулюму, супроводжується подовженням дії на організм багатьох ліків та посиленням їх токсичності.

Способи фармакологічного впливу на систему біотрансформації ліків у мікросомах печінки:

1. Підвищення активності біотрансформації ліків шляхом індукції синтезу мікросомальних оксидаз:

а) введенням індукторів групи фенобарбіталу;

б) введенням поліциклічних (канцерогенних) вуглеводів;

в) введенням стероїдных гормонів.

2. Зниження активності біотрансформації ліків в ендоплазматичному ретикулюмі печінки:

а) шляхом інгібуваня електронного транспорту введенням SKF-525 А (β-діетиламіноетилдифенілпропілацетату), етазолу, кобальту хлориду, інгібіторів моноамінoксидази;

б) шляхом ушкодження біомембран введенням тетрахлорметана або інших галогенованих вуглеводів;

в) шляхом введення інгібіторів синтезу білка.

При ураженнях печінки, пов'язаних з порушенням реакцій біотрансформації лікарських речовин внаслідок ушкодження ферментних систем ендоплазматичного ретикулюму, фармакокінетика цих речовин зазнає значних змін.

Фізіологічна регуляція активності ферментів мікросомального окиснювання

Функціональний стан системи мікросомального окиснювання а, отже, активність процесів біотрансформації ліків в організмі залежить від статі, віку, гормонального статусу організму, наявності супутніх захворювань, що порушують метаболізм ксенобіотиків.

У дослідах на щурах встановлено, що більшість лікарських речовин, зокрема, гексобарбітал, етилморфін, амідопурин та інші активніше метаболізуються в мікросомах печінки самців, ніж самок. Ці відмінності виявляються з настанням статевої зрілості і залежать від рівня андрогенів в організмі.

Клініцистам давно відомі вікові розходження стосовно чутливості організму до лікарських хіміопрепаратів і отрут, що пояснюється віковими змінами у системі мікросомального окиснювання. У новонароджених активність системи мікросомальних оксидаз перебуває на дуже низькому рівні і збільшується лише на 6-8-й тижні після народження. Встановлено, що при старінні організму відбувається зниження активності ферментів мікросомального окиснювання, які забезпечують метаболізм ксенобіотиків. Крім того, в осіб літнього та похилого віку змінюються й інші «позапечінкові» фактори фармакокінетики: швидкість абсорбції в травному тракті, розподіл ліків в органах та тканинах внаслідок особливостей

кровопостачання і біохімічного складу тіла при старінні, відбувається порушення екскреції ліків нирками.

Типи реакцій немікросомального метаболізму лікарських засобів:

1. Реакції гідролізу:

а) гідроліз складних ефірів за участі естераз плазми крові та тканин (ацетилхолінестерази, псевдохолінестерази, арілестерази і аліестерази).

Приклади: гідроліз ацетилхоліну, кокаїну, прокаїну (новокаїну), атропіну, меперидину, ацетилсаліцилової кислоти;

б) гідроліз кислотних амідів.

Приклади: гідроліз фенацетину, новокаїнаміду (прокаїнаміду);

в) гідроліз гідразидів

Приклади: гідроліз ізоніазиду з утворенням ізонікотинової кислоти.

2. Реакції окисного дезамінування:

а) аліфатичні аміни окисляються моноаміноксидазами мітохондрій у відповідні альдегіди

Приклади: окиснювання катехоламінів, тіраміну і інших біогенних амінів.

3. Реакції окиснювання спиртів:

а) окиснювання багатьох спиртів і альдегідів каталізується ферментами розчинної фракції (цитозолю) клітини – алкогольдегідрогеназою та ксантиноксидазою.

Приклади: окиснення етанолу, альдегідів, що утворюються при дезамінуванні біогенних амінів, окиснення хлоральгідрату в трихлороцтову кислоту.

2.3.5. Реакції кон'югації в процесі біотрансформації лікарських хіміопрепаратів

Реакції кон'югації представляють собою біосинтетичні процеси, за яких лікарські засоби або їх метаболіти взаємодіють з ендогенними субстратами, такими, як глюкуронова кислота, гліцин, сульфат, ацетат, метил, глутатіон, в результаті чого утворюються відповідні

кон'югати. У результаті кон'югації формуються молекулярні форми, які легко виділяються з організму шляхом екскреції.

Реакції кон'югації лікарських засобів:

1. Глюкуронування

У реакції бере участь активна форма глюкуронової кислоти – УДФГК (уридиндифосфатглюкуронова кислота):

R - OH + УДФГК → R - O - глюкуронід + УДФ

Крім лікарських препаратів та інших ксенобіотиків, глюкуронуванню піддається багато клітинних метаболітів (білірубін, тироксин, естрон, тестостерон).

2. Сульфатна кон'югація

У реакції бере участь активна форма сульфату – 3',5'-ФАФС (3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат):

R – OH + 3',5'-ФАФС → R – O – SO_3H + АДФ

3. Гліцинова кон'югація

Гліциновій кон'югації з утворенням похідних гіпурової кислоти піддаються ароматичні карбонові кислоти – бензойна, саліцилова, нікотинова.

4. Ацетилювання – це основний шлях біотрансформації сульфаніламідів, гідразидів ізонікотинової кислоти (фтівазид, тубазид), аніліну та інших ароматичних амінів.

5. Метилювання

Надзвичайно розповсюджена реакція біотрансформації лікарських речовин, коли в якості донора метильної групи використовується кофермент S-аденозилметіонін.

6. Глутатіонова кон'югація

Даний тип реакції каталізується глутатіонтрансферазами печінки і відіграє значну роль у метаболізмі багатьох аліфатичних і ароматичних сполук, які трансформуються з утворенням відповідних меркаптурових кислот.

2.3.6. Закономірності екскреції лікарських засобів

Екскреція лікарських засобів та їх метаболітів через різні видільні системи організму є важливим етапом фармакокінетичного процесу, що призводить до повної елімінації ліків та припинення їх дії.

Екскреція ліків та їх метаболітів здійснюється через нирки, легені, шкіру, травний апарат, слинні, потові, слізні, сальні та молочні залози при лактації.

Ниркова екскреція лікарських хіміопрепаратів та їх похідних – основний шлях виведення з організму зазначених сполук. У зв'язку з цим при патологічних процесах, що уражують ниркову тканину (нефрози, нефрити), можлива кумуляція в організмі лікарських препаратів внаслідок порушення їх елімінації.

В основі ниркової екскреції лежать три фізіологічні процеси: 1) клубочкова фільтрація; 2) канальцева секреція; 3) канальцева реабсорбція.

У клубочках нирки фільтрації підлягають вода, низькомолекулярні неелектроліти, у тому числі глюкоза, амінокислоти і білки з молекулярною масою не вище 60 000 *Да*. Основний фізіологічний механізм клубочкової фільтрації полягає в різниці гідростатичних тисків у судинах клубочка і порожнині її капсули. Різке порушення клубочкової фільтрації можливо при судинних розладах з дисфункцією мікроциркуляторних процесів (шок, колапс). Швидкість процесу фільтрації залежить від рівня зв'язування ліків з білками плазми крові.

Канальцева секреція являє собою активний процес, який здійснюється за допомогою спеціальних ферментних систем мембранного транспорту переважно в проксимальних ділянках канальців нефрону. Цим шляхом у сечу попадають лікарські засоби, що є органічними кислотами (пеніциліни, саліцилати, амінокислоти, хлортіазид, фуросемід, ацетазоламід, бутадіон та ін.) або органічними основами (гістамін, холін, дофамін, дигідроморфін, хінін, тетраетиламоній та ін.).

Процес канальцевої секреції ліків підпорядковується загальним закономірностям активного транспорту через біомембрани а, отже, при розладах енергетичного обміну в нирках (гіпоксія, інфекції, інтоксикації) може порушуватися.

Канальцева реабсорбція – процес зворотного всмоктування метаболітів і чужорідних, у тому числі лікарських, речовин у канальцях нефрону. Канальцева реабсорбція також є активним транспортним процесом, що залежить від постачання метаболічної енергії в епітеліальні клітини. Крім реабсорбції шляхом активного транспорту, у проксимальних і дистальних відділах канальців нефрону неіонізовані форми лікарських засобів (слабкі кислоти і основи) піддаються реабсорбції і екскреції шляхом пасивної дифузії. Пасивній реабсорбції підлягають переважно лікарські засоби, які добре розчиняються в ліпідах. Реабсорбція слабких електролітів залежить від концентрації лікарських засобів і pH середовища по обидві сторони епітеліальних клітин канальців. Так, наприклад, у кислій сечі (при зниженні pH) лікарські препарати, що відносяться до слабких кислот (саліцилати, сульфаніламіди, барбітурати), перебувають переважно в неіонізованій формі і легко реабсорбуються, тобто їх екскреція знижується. При підвищенні pH сечі, що відбувається внаслідок зміни характеру харчування або прийому натрію гідрокарбонату, відбувається збільшення екскреції зазначених лікарських препаратів та, навпаки, зниження екскреції протигістамінних засобів, хініну, антипірину, теофіліну.

2.3.7. Екскреція лікарських засобів печінкою та легенями

Печінка бере активну участь у виведенні метаболітів багатьох лікарських препаратів з жовчю у дванадцятипалу кишку. При цьому, однак, низка хімічних речовин (наприклад, фенолфталеїн, ноксирон, тетрациклін та ін.) знову реабсорбуються в кишечнику – відбувається так звана кишково-ниркова, або ентерогепатична, циркуляція. Деякі речовини не піддаються реабсорбції, наприклад, метаболіти колхіцину повністю виводяться з фекальними масами.

Виведення деяких лікарських засобів у незмінному стані з жовчю має важливе практичне значення. Так, наприклад, антибіотики тетрацикліни, олеандоміцин, еритроміцин та інші повністю концентруються в жовчі, де і виконують свою антимікробну функцію.

Екскреція лікарських засобів легенями. Через легені виділяються в основному летючі і газоподібні речовини, наприклад, інгаляційні наркотики і їхні метаболіти, а також продукти печінкової біотрансформації токсичних речовин – етанолу, хлорованих вуглеводів, тощо.

Екскреція лікарських засобів за допомогою інших систем виділення речовин має допоміжне значення і при важких порушеннях функції нирок, печінки і легенів не може відбуватися на належному рівні. Можливість виведення лікарських засобів молочними залозами в період лактації використовується при лікуванні маститу в матерів, що годують.

Питання для самостійного повторення та вивчення:

1. Фізіологія і біохімія процесів травлення та екскреції речовин в організмі людини.

2.4. Фармакодинаміка

Одним з фундаментальних розділів фармакології є **фармакодинаміка**, що займається вивченням змін, які відбуваються в організмі під дією ліків. При надходженні лікарських препаратів в організм вони, як правило, взаємодіють з поверхневим апаратом клітин, субклітинними структурами (лізосомами, ядрами, мітохондріями), внутрішніми мембранами клітин, білками та нуклеїновими кислотами. Залежно від функціональної ролі клітини реакція може бути місцевою або генералізованою, за якої залучається багато процесів. В залежності від місця застосування і всмоктування в кров розрізняють місцеву та резорбтивну дію лікарських засобів. У

свою чергу резорбтивна дія може бути обумовлена прямим або непрямим впливом речовини на ефектор. Наприклад, речовина може розширювати кровоносні судини, як завдяки дії на гладкі м'язи судин (пряма дія), так і завдяки впливу на стан холодових рецепторів (непряма дія). Рефлекторна реакція також є одним із прикладів непрямої дії. Механізм останньої полягає у взаємодії ліків із закінченнями чутливих нервів. Імпульс, що виникає в нервових закінченнях під впливом лікарських препаратів, за допомогою відповідних рефлекторних дуг передається до ефекторних органів. Така дія, наприклад, властива відхаркувальним препаратам.

Специфіка будови структур рецепторів, що взаємодіють з лікарськими препаратами, визначає вибіркову дію фармакологічного агента, сутність якої полягає в тому, що первинна фармакологічна реакція може відбутися тільки в даній групі клітин. Однак, специфічна або вибіркова дія не є абсолютною, оскільки ліки можуть реагувати з різними субстратами цитоплазми. Тому краще говорити про першочерговий вплив тієї чи іншої речовини на певний процес або структуру. Якщо речовина не виявляє прямого впливу на чітко визначені рецептори, то її дію називають неспецифічною (інгаляційні наркотики, детергенти). Деякі препарати з неспецифічною дією, наприклад, солі важких металів, хінін та інші пригнічують функції будь-якої живої клітини; їх відносять до засобів загальноклітинної дії або до протоплазматичних отрут.

З клінічної точки зору варто розрізняти головну та побічну дію ліків. Дія, за допомогою якої досягається терапевтичний ефект, є головною, інші фармакологічні реакції є побічними явищами. Залежно від цілей лікування головна і побічна дії можуть мінятися ролями. Так, при лікуванні виразкової хвороби шлунку атропіном головною дію є зниження рухової активності перистальтичних м'язів та зменшення активності секреції залоз травного тракту, побічна дія – розширення зіниць та параліч акомодації, в офтальмології – навпаки. До негативних побічних явищ відносяться токсичні впливи, алергічні реакції на ліки, ембріотоксична, тератогенна, мутагенна, бластомогенна дії. Особливий вид негативних реакцій на

медикаменти – ідіосинкразії, які обумовлені спадковим дефіцитом ферментів, необхідних для метаболізму ліків. Якщо побічні явища стають домінуючими і загрожують життю хворого (наприклад, алергія при пеніцилінотерапії, або агранулоцитоз при застосуванні амідопірину та сульфаніламідів), лікування варто припинити і призначити менш небезпечний препарат.

Як у клінічній, так і в експериментальній медицині існує поняття «зворотна дія», коли після фармакологічного впливу відновлюється діяльність органа або організму (наприклад, пробудження після наркозу). Необоротна дія ліків обумовлена деструкцією клітин і тканин. Такою дією володіють засоби проти бородавок, мозолів, пухлинної тканини. Дія майже всіх ліків у токсичних дозах є незворотною.

Реакція ксенобіотиків з біологічним субстратом-лігандом може здійснюватися за допомогою фізичних, фізико-хімічних і хімічних взаємодій. Ефект ліків рідко обумовлений яким-небудь одним типом взаємодії. Так, наприклад, речовина А може адсорбуватися на поверхні білкової молекули, розчинятися в ліпідній частині мембрани і тим самим змінювати стан клітини. Фізичні і фізико-хімічні реакції властиві тим із ліків, які виділяються з організму в незмінному або мало зміненому стані (інертні гази, азот і ін.). Більшість ксенобіотиків підлягають в організмі хімічним перетворенням, тому їх дія в основному обумовлена здатністю утворювати різні хімічні зв'язки з лігандами. Деякі речовини, зокрема алкілуючі агенти, з біологічними субстратами утворюють ковалентні зв'язки; дія таких речовин незворотна. Важливе значення у взаємодії «діюча речовина – рецептор» має утворення координаційних ковалентних зв'язків, досить розповсюджених у живій природі. Ліки та антидоти здатні утворювати стабільні комплекси (циклічні системи), які називають хелатними комплексами (наприклад, комплекс унітіолу з миш'яком або тетацин-кальцію зі свинцем).

Певну роль у механізмі дії ліків відіграють іонні зв'язки; вони набагато слабші за ковалентні і виникають у тих випадках, коли лікарський хіміопрепарат має катіонну або аніонну групи. Дія ліків у

подібних випадках носить зворотний характер. Часто іонні зв'язки утворюються на перших етапах фармакологічної реакції між ксенобіотиком та рецептором.

Зв'язки, що виникають у результаті дипольних взаємодій, називають водневими. Звичайно вони є в молекулах, де атом водню ковалентно зв'язаний з іншим електронегативним атомом. Водневі зв'язки беруть участь у процесах впізнавання та фіксації ліків з фізіологічно важливими структурами.

Найбільш слабкі сили взаємодії, що виникають між ліками і біологічними лігандами, – це вандервальсові; вони обумовлені дипольними взаємодіями. У реакції ксенобіотика з біологічним субстратом вони мають менше значення, ніж ковалентні зв'язки, але беруть участь у визначенні специфічності взаємодії біологічно активної сполуки з біохімічними реактивними системами.

Важливе значення належить і гідрофобним взаємодіям. Хоч енергія цих взаємодій незначна, велика їх кількість забезпечує виникнення стабільних систем. Гідрофобні взаємодії відіграють певну роль у стабілізації конформації біополімерів і утворенні біологічних мембран. У свою чергу ксенобіотик, що має здатність утворювати гідрофобні зв'язки, порушує структуру мембран, а, отже, призводить до змін певних біохімічних та біофізичних процесів.

Більшість органічних сполук являють собою складні структури, що містять різні за реакційною здатністю радикали та мають багатомірну об'ємну форму. Завдяки участі більшості названих взаємодій ксенобіотики можуть вибірково зв'язуватися з біологічними лігандами. Фармакологічна активність хіміопрепаратів залежить від їх структурної та просторової ізомерії. Просторова ізомерія буває оптична та геометрична. Крім того, як молекули ліків, так і біологічні структури, з якими зв'язуються ліки, здатні змінювати свою конформацію, в результаті чого ставати комплементарними один одному. Інакше кажучи, просторові функціональні групи діючої речовини можуть адаптуватися до активних центрів молекул біосубстрату, у зв'язку з чим полегшується утворення вищезгаданих зв'язків.

Цим можна пояснити фармакологічний парадокс, що полягає у високій вибірковості і великій біологічній активності малореактивних в хімічному відношенні молекул.

Ліки, які надійшли в організм, залежно від будови та фізико-хімічних властивостей можуть взаємодіяти з будь-якими його складовими частинами. Однак, найчастіше відбувається взаємодія зі специфічними молекулами, які називаються медіаторами або рецепторами. За останні десятиріччя найбільш інтенсивно вивчалися адрено-, холіно-, серотоніно-, гістамінореактивні системи та їхні рецептори. Показано, що процеси медіації носять каскадний характер, починаються з синтезу медіатора, його депонування, звільнення, зворотного захоплення до взаємодії діючої речовини з рецептором та наступного руйнування. Фармакологічні агенти можуть зв'язуватись як з рецепторами (специфічне зв'язування), так із багатьма неспецифічними макромолекулами, наприклад, з білками плазми, з білками клітин, з ферментами, що здійснюють біотрансформацію ксенобіотика. Подібні неспецифічні місця зв'язування називаються вторинними, або рецепторами, що мовчать, але слугують місцями депонування або акцептування ліків з можливою їх наступною втратою.

Сучасні рецепторні теорії базуються на тому, що всі рецептори даного типу рівноцінні, однаково доступні і здатні вільно взаємодіяти з діючою речовиною, а ефект цієї взаємодії пропорційний числу зайнятих рецепторів. Відповідно до однієї з найпростіших теорій, так званої теорії зайнятості, вважається, що організм має фіксоване число незалежних еквівалентних рецепторів. Згідно з цією теорією диференційований відгук пропорційний частці рецепторних полів, які зайняті молекулами діючої сполуки, отже, максимальний ефект досягається у випадку, коли всі рецептори зайняті.

По теорії зайнятості біологічно активна речовина діє увесь час, поки вона перебуває на рецепторній ділянці. Відповідно до іншої точки зору, біологічна дія здійснюється тільки в момент зв'язування препарату з рецептором (за рахунок конформаційних змін рецептора), як це відбувається, наприклад, у випадку появи імпульсного

потенціалу дії. Останній виникає в результаті приєднання нейромедіатора до рецептора постсинаптичної мембрани. Ця модель лежить в основі теорії швидкостей взаємодії ліків з рецепторами.

У результаті розвитку рецепторної теорії, яка базується на основі дослідження ролі циклічних нуклеотидів, зокрема циклічних форм АМФ, ГМФ та ін., в останні роки виникло уявлення про існування вторинних передавачів (інтермедіантів) біологічних сигналів. Значення вторинних передавачів можна простежити на прикладі підвищення фосфорилазної активності печінки під впливом адреналіну. Адреналін підвищує фосфорилазну активність, стимулюючи фермент аденілатциклазу, яка, у свою чергу, збільшує синтез циклічної АМФ і активує фосфорилазу. Доведено, що вплив багатьох медіаторів, гормонів і лікарських препаратів на організм людини здійснюється за участю циклічних нуклеотидів.

Звичайно, все різноманіття дії ліків не вичерпується рецепторною взаємодією. Існує безліч інших механізмів – хімічних, фізичних, біохімічних, біофізичних та ін. Багато речовин безпосередньо реагують з токсинами, це такі як:

- унітіол і ЭДТА, які реагують з солями важких металів, утворюючи стабільні комплекси і тим самим відновлюючи активність життєво важливих ферментів;
- антациди, при прийомі яких нейтралізується кислота в шлунку людини;
- амоній хлорид, при прийомі якого збільшується кількість іонів водню і підвищується вміст кислих продуктів у сечі;
- натрієві солі органічних і вугільних кислот, які підвищують лужний резерв крові і підвищують pH сечі;
- детергенти, які руйнують цілісність ліпідної мембрани та нуклеопротеїдні комплекси рибосом;
- галоїди, окиси та перекиси, які в результаті перекісного окиснювання викликають зміну структури мембран;
- денатуруючі речовини (феноли, солі важких металів), які порушують цілісність і функціональні властивості клітинних мембран, субклітинних структур та білків;

- летючі наркотики, які здатні розчинятися в ліпоїдах мембран нейронів і порушувати їх функцію;
- інертні гази, які можуть змінювати «кристалічний стан води» і тим самим приводити до наркотичного впливу на організм;
- магнію сульфат, що забезпечує проносний ефект;
- сечовина і манітол, які виявляють сечогінну дію завдяки здатності змінювати осмотичний тиск в рідинах організму.

Всі перераховані вище кількісні і якісні процеси викликають так звану первинну фармакологічну реакцію.

Важливою характеристикою будь-якого лікарського хіміопрепарату є максимальний ефект, який виникає в організмі при прийомі одноразової дози, та після повторних прийомів препарату. Ефекти ліків за часом їх дії можна розділити на латентний період, етапи максимального лікувального ефекту та поступового зниження ефективної дії препарату.

Кожний з етапів характеризується рядом біологічних процесів. Так, латентний період включає такі процеси, як введення препарату в організм людини, всмоктування і розподіл хіміопрепарату по органах і тканинах, а також, меншою мірою, біотрансформацію та екскрецію продуктів метаболізму. Тривалість ефекту ліків обумовлена переважно швидкістю їх інактивації і виділення. У більшості випадків зростання дози ліків приводить до зменшення латентного періоду, одночасно збільшується лікувальний ефект та його тривалість. Тривалість лікувальної дії зручно виражати напівперіодом зниження ефекту. Якщо напівперіод співпадає з високою концентрацією речовини в плазмі, лікар одержує об'єктивний критерій для контролю і спрямованої регуляції терапевтичної активності. Інший критерій – напівперіод наростання концентрації і ефективності – можна використати для характеристики процесів біодоступності, ефективності всмоктування, розподілу ліків між органами і тканинами. Найбільш практично значимими є такі фармакокінетичні параметри, як період напіввиведення, час досягнення максимальної концентрації, величина ефективної

концентрації ліків та ін. Як уже зазначалося вище, ефективність ліків залежить від їх дози.

За розташуванням кривої доза-ефект можна судити про силу дії ліків, а також про всі фармакокінетичні показники, такі, як всмоктування, розподіл, перетворення і виділення, а також про спорідненість ліків з рецепторами. Для порівняння сили дії двох і більше засобів використовують відносну силу їхньої дії – визначення еквіефективних доз. Характер підйому певною мірою характеризує механізм дії речовини, а максимальний ефект – внутрішню активність ліків. Аналіз кривих доза-ефект морфіну і ацетилсаліцилової кислоти переконливо показує, що морфін має достатню внутрішню активність, щоб зняти сильний і слабкий біль, у той час як ацетилсаліцилова кислота навіть у максимальних дозах може без прояву токсичних властивостей зняти лише больовий синдром середньої важкості.

Клінічна практика показує, що величина зазначеного ефекту строго індивідуальна. Криву доза-ефект можна одержати в строго контрольованих умовах або вивести середню величину на підставі кривих багатьох хворих. Для порівняльної оцінки ліків використовують таке поняття, як середня ефективна доза ($ЕД_{50}$) – доза ліків, необхідна для одержання ефекту певної інтенсивності у 50% пацієнтів. Явище підвищеної чутливості до малих доз позначається як гіперреактивність. Не можна використовувати в цих випадках поняття «гіперчутливість», яка характеризує лікарську алергію. Суперчутливість характерна для зденервованих органів. Якщо хворий слабко реагує на значні дози речовини, говорять про гіпореактивність. Гіпореактивність іноді ототожнюють з толерантністю, однак, це не зовсім правильно, тому що толерантність виникає лише після повторного введення речовини. Толерантність, що дуже швидко розвивається при введенні декількох доз ліків, називають тахифілаксією.

Незвичайна реакція організму на деякі харчові продукти і ліки, що виникає у людей із спадково обумовленою підвищеною чутливістю до них і схожа по клінічних проявах на алергічну,

називається ідіосинкразією. Лікарська ідіосинкразія найчастіше проявляється надзвичайною чутливістю до малих доз ліків, що викликають прояви різних змін у системах, на які дія лікарського препарату спеціально не спрямована. Деякі автори відносять до ідіосинкразій також випадки дуже низького терапевтичного ефекту від доз, що перевищують терапевтичні. В основі ідіосинкразії, згідно з сучасними уявленнями, лежить генетично обумовлений дефект певних ферментів, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, а також можливі генетичні порушення транспорту медикаментів через біологічні мембрани.

2.5. Генетичний поліморфізм транспортних білків

(друкується за матеріалами підручника Генетична медицина/ В. М. Запоражан, В. А. Кордюм, Ю. І. Бажора та ін.- Одеса, 2008)

Багато розчинних речовин, у тому числі і лікарських засобів, проходять через клітинні мембрани в протопласт за допомогою білків-переносників, які утворюють транспортну систему клітини. Передбачається, що від 5 до 15% усього геному людини контролює синтез білків мембранного транспорту. Білки-переносники побудовані і працюють таким чином, щоб здійснювати направлений транспорт речовин. Вони беруть участь на всіх етапах метаболізму ліків: всмоктування, розподілу, виділення.

На сьогоднішній день виділяють кілька груп мембранних переносників, які мають відношення до процесів фармакокінетики і транспорту ендогенних субстратів.

Найбільш досконало вивчена група мембранозв'язуючих транспортерів – це суперсімейство транспортних АТФ-азних білків (ATP-binding cassette – ABC). ABC-транспортери людини (їх ще називають транспортні АТФ-ази) поділяють на 7 підродин (які позначають буквами латинського алфавіту від A до G) на основі ступеня гомологічності послідовностей амінокислот.

ABC-переносники здатні зв'язувати, гідролізувати АТФ і деякі інші аденілові нуклеотиди, що забезпечує енергією транспорт

різних речовин через біологічні мембрани. Ендогенні субстрати АВС-білків – це пептиди; фосфоліпіди; стероли; нуклеозиди або нуклеотиди; цукри та амінокислоти. Крім того, АВС-транспортери здатні переносити широкий спектр ліків та інших екзогенних хімічних сполук (деякі антибіотики, гідрофобні ліки, токсини та ін.).

АВС-білки містять у своїй структурі 200-250 амінокислот, які утворюють два консервативних пептидних мотиви, що позначаються Walker A (W_A) та Walker B (W_B) і беруть участь у зв'язуванні і гідролізі АТФ. Між ними розташовується третя консервативна послідовність – Walker C (W_C).

Транспортна функціональна одиниця складається з двох зв'язаних з мембраною доменів. Кожен домен має вигляд трансмембранної спіралі, утвореної з шести завитків, що містять дві АТФ-зв'язувальні ділянки. Такі одиниці можуть формуватися з одного поліпептидного ланцюга, гомо- або гетеродимера або становити систему з більшої кількості субодиниць, кожна з яких має мембранні домени.

Добре вивчено чотири великі підродини АВС-транспортерів людини – MRP/CFTR (10 членів), MDR/TAP (11 членів), ALD (4 члени), ABC 1 (11 членів). У транспорті ксенобіотиків беруть участь MRP/CFTR і MDR/TAP підродини.

Найкраще вивчено переносник, що забезпечує виведення з клітин ксенобіотиків. Він відноситься до групи АВС-транспортерів і називається Р-глікопротеїном або білком MDR1. Ген MDR1 експресується в органах і тканинах, які виконують екскреторну функцію (нирки, тонкий кишечник, печінка, плацента, сім'яники, клітини периферичної крові, ендотелій, капіляри головного мозку). Такий широкий спектр клітин, де експресується MDR1, дозволив припустити, що основна функція цього білка полягає у захисті організму від ксенобіотиків. До речі, Р-глікопротеїн вперше був виявлений у клітинах злоякісних пухлин, де знайдено зв'язок між цим білком та розвитком стійкості до протипухлинних препаратів.

Р-глікопротеїн здатний виводити певні субстрати з клітин епітелію в просвіт відповідного органу. У тонкому кишечнику він

обмежує всмоктування токсинів, у нирках та печінці – прискорює виведення токсинів з сечею і жовчю, у бар'єрних утвореннях – перешкоджає проникненню токсинів у відповідні органи. Р-глікопротеїн пов'язаний з транспортом гормонів (кортикостероїдні гормони – кортизон, кортикостерон, альдостерон) та репродуктивною функцією; експресується в наднирниках, матці, плаценті. Передбачається, що в клітинах крові він регулює об'єм клітини, транспортує ліпіди, відіграє роль у диференціюванні і апоптозі клітин.

Р-глікопротеїн транспортує багато ліків, у тому числі структурно не зв'язані гідрофобні та амфіфільні речовини і препарати змішаної розчинності (табл. 1).

Таблиця 1

Лікарські засоби, що транспортуються за участю Р-гликопротеїну

Групи лікарських засобів	Представники груп
Протипухлинні	Актиноміцин D, етопозид, доксорубіцин, даунорубіцин, іринотекан, мітоміцин С, мітоксантрон, тенопосид, пакслітаксел, вінбластин, вінкристин
Серцево-судинні	β-Ацетилдігоксин, α-метилдігоксин, дігітоксин, дігоксин, хінідин
Блокатори кальцієвих каналів	Ділтіазем, верапаміл, спарфлоксацин
Антибактеріальні	Еритроміцин, левофлоксацин, спарфлоксацин
Глюкокортикоїди	Дексаметазон
Інгібітори протеази ВІЛ	Ампренавір, індинавір, нельфінавір, саквінавір, ритонавір
Імуносупресанти	Циклоспорин А, такролімус
Антигістамінні	Циметидин, ранітидин
Протирвотні	Домперидон, ондансетрон
Антидіарейні	Лоперамід
Гіполіпідемічні	Ловастатин, аторвастатин
Інші	Дебрисохін, лозартран, морфін, фенітоїн, ріфампін

Важливу роль Р-глікопротеїн відіграє в проникності гематоенцефалічного бар'єра для лікарських препаратів. У мозку

«нокаутних» по Р-глікопротеїну мишей визначають більш високі концентрації ліків – субстратів. Так, при нормальній експресії Р-глікопротеїну проходження інгібіторів протеази ВІЛ у мозок ускладнено, що може перешкоджати досягненню терапевтичних концентрацій противірусних препаратів в цьому органі.

Для гена MDR1, розташованого в хромосомі 7q21, характерний виражений поліморфізм. У людей визначено цілий ряд мутацій цього гена, які можуть впливати на розподіл ліків в організмі. У здорових добровольців білої раси встановлено 20 поодиноких порушень у складі нуклеотидів гена, 6 з яких мають відношення до активних ділянок, кодуючих білок MDR1. Найчастіше трапляється заміна аланіну на серин або треонін у другому трансмембранному домені білка. З порушенням функції Р-глікопротеїну пов'язують один з поліморфізмів – мутацію в екзоні 26 у позиції С3435Т. Гомозиготи по цій мутації (ТТ-генотип) мають більш низьку експресію Р-глікопротеїну в кишечнику і нирках, у зв'язку з чим у таких людей спостерігається накопичення окремих препаратів в організмі, а саме, при пероральному прийомі дігоксину спостерігається висока концентрація цього препарату в сироватці крові. Гомозиготи по мутації С3435Т у 26-му екзоні зустрічаються в популяціях білих людей з частотою 28,6%.

У корінних африканців спостерігається більш висока експресія алеля С3435Т порівняно з представниками європейської та азіатської популяцій. Передбачається, що висока активність Р-глікопротеїну (СС-генотип) надає перевагу відповідним індивидам в ендемічних з інфекцій шлунково-кишкового тракту регіонах. Це припущення підтверджується даними про важливу роль Р-глікопротеїну в захисті від бактеріальних токсинів.

Подібний до Р-глікопротеїну транспортер (75% ідентичності по послідовності амінокислот) кодується геном MDR3 (ABCB4). Однак, цей білок не транспортує лікарські препарати. Білок MDR3 – переносник фосфоліпідів. Він експресується в канальцевих мембранах гепатоцитів. У «нокаутних» по MDR3 гену мишей розвивався симптомокомплекс, схожий з прогресуючим

внутрішньопечінковим сімейним холестазом 3-го типу. У хворих людей з даною патологією білок MDR3 повністю відсутній. В одного з таких хворих була виявлена 7p6 делеція, а в іншого – нонсенс-мутація.

У людини ідентифікований транспортер, що здійснює спрямований транспорт солей жовчних кислот через канальцеві мембрани гепатоцитів, – bile salt export pump (BSEP) або ABCB11. Його ще позначають sister P-глікопротеїн (SPGP). Ген BSEP локалізується в хромосомі 2p24. Виявлено більше 10 його мутацій, що призводять до порушення послідовності амінокислот у білку BSEP, внаслідок чого виникає прогресуючий внутрішньопечінковий сімейний холестаз 2-го типу. Передбачається, що холестаз, який спостерігається при прийомі деяких ліків (наприклад, циклоспорину А), також пов'язаний зі зниженням синтезу BSEP.

Важливу роль у трансмембранному переносі ліків відіграє підродина С білків АВС, що складає так звану MRP/CFTR-підродину. Такі MRP-переносники ліків, як і всі білки АВС, мають загальну для них схему будови. Вони складаються з чотирьох доменів, два з яких пронизують мембрану. Кожен з цих доменів складається з шести трансмембранних петель. Обидва домени зв'язуються послідовністю нуклеотидів (NBD). Кожна з послідовностей (NBD) має по три мотиви. Мотиви W_A і W_B характерні для всіх АТФ-зв'язувальних Р-протеїнів, а третій – W_C-мотив – унікальний для АВС-білків. Однак, MRP1, MRP2 і MRP3 мають більші розміри, ніж інші АВС-транспортери, тому що містять до 250 додаткових амінокислот на N-кінцевій ділянці, які формують ще один трансмембранний домен (рис.1). Точна функція цієї ділянки білка невідома. Можливо, вона важлива для стабільної експресії переносників у відповідних мембранах клітин ссавців.

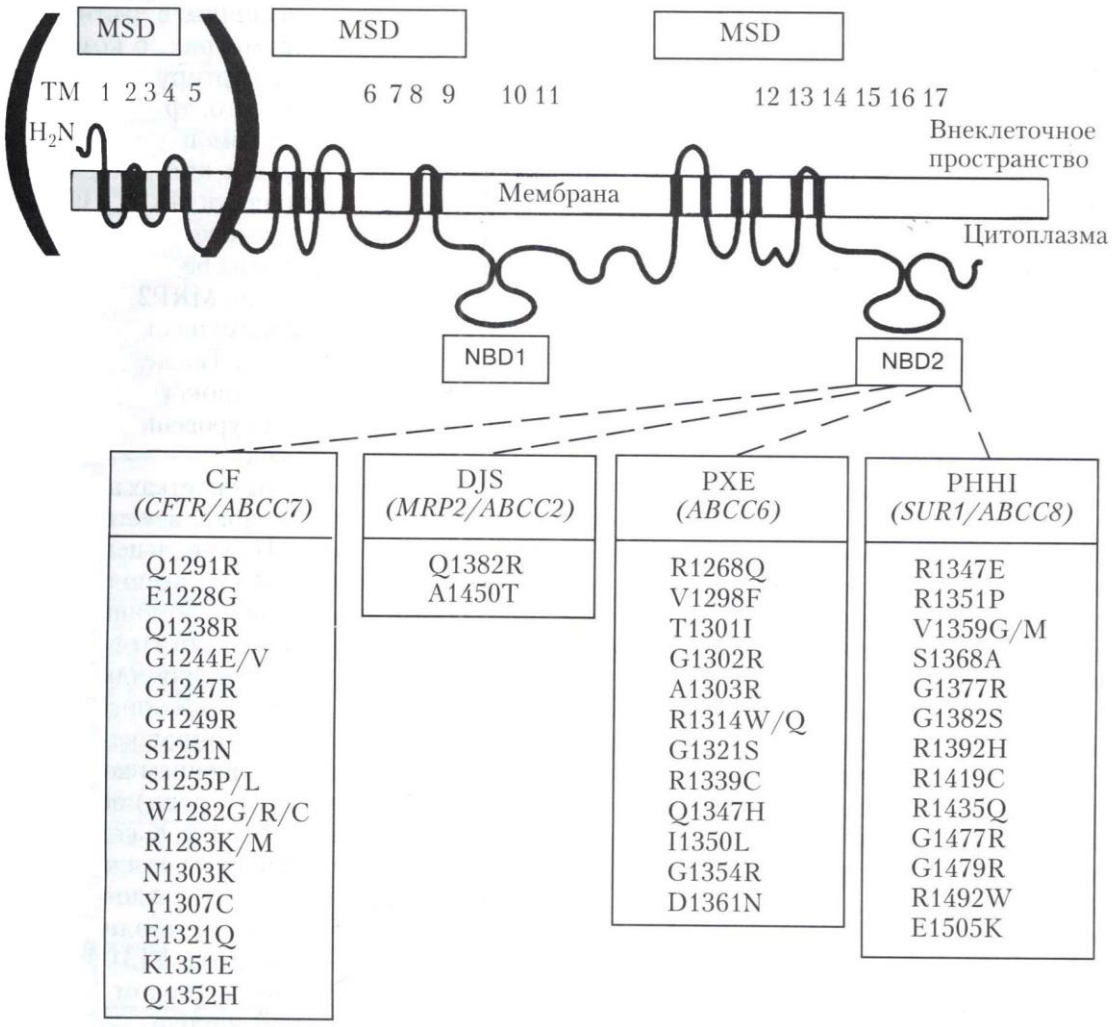


Рис. 1. Структура MRP-протеїнів

Не містять додаткового трансмембранного домену білки MRP4 і MRP5 («короткі» MRP), які мають звичайну чотирьохдоменну структуру з 12 петлями, що властиве для багатьох АВС-білків.

NBD-структури всіх п'яти MRP-білків мають загальні риси будови і властивості, які відрізняють їх від інших АВС-переносників. На ділянці між мотивами W_A і W_B відсутні 13 амінокислот в NBD1, але вони є в С-кінцевому NBD2. Відмінності в амінокислотній послідовності між NBD1 і NBD2 одного MRP-білка більші, ніж між відповідними доменами різних АВС-білків. Крім того, NBD1 має

більшу спорідненість до АТФ, ніж NBD2, але останній проявляє більшу АТФ-азную активність.

Перший транспортний білок MRP1 був ідентифікований та клонований у 1992 році. Він містить 1521 амінокислоту. Його ген локалізований у хромосомі 16p13.11. Суперекспресія MRP1 часто спостерігається в мультирезистентних клітинах злоякісних пухлин людини в результаті ампліфікації гену MRP1. Значна кількість протипухлинних ліків, у відношенні до яких MRP1 приписують резистентність, є природними продуктами та їх напівсинтетичними похідними. Однак, субстратами для MRP1 слугують антифолати (метотрексат), антиандроген (флутамід) і оксаніони миш'яку та сурми (табл.2).

Таблиця 2

Речовини, які транспортуються або взаємодіють із MRP1

Речовина	Приклади
	Ліки (і активні метаболіти)
Протипухлинні	Антиметаболіти на основі фолатів (метатрексат, едатрексат, ZD1694), антрацикліни (доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин), рослинні алкалоїди (етопозид, вінкристин, вінбластин, паклітаксел, іринотекан, SN-38), антиандрогени (флутамід, гідроксифлутамід)
Антивірусні	Санквінавір, ритонавір
НПВС	Індометацин, суліндак
Антиепілептичні	Вальпроат
Антибіотики	Дифлоксацин, грепафлоксацин
Урикозуричні засоби	Пробенецид, сульфінпіразон
Метаболіти	Натрію арсеніт, натрію арсенат, калію антимоніт, калію антимонила тартрат
	Кон'югати ліків/ксенобіотиків
GSH-кон'югати	2,4-динітрофеніл-SG, бриман-SG, N-этилмалеімід-SG, доксорубіцин-SG, тіотепа-SG, циклофосфамід-SG, мелфалан-SG, хлорамбуцил-SG, етакринова кислота-SG, метолахлор-SG, атразин-SG, сульфорафан-SG, афлатоксин β_1-епоксид-SG, 4-нітрохінолін-1 оксид-SG, $As(SG)_3$
Кон'югати-глюкуроніди	Етопоксид-Gluc, 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-пиридил)-1-бутанол, (NNAL)-3 бета-O-Gluc, SN-38-Gluc, 4-метилумбеліферіл-бета-D-Gluc, 6-гідрокси-5,7-діметил-2-

	метиламіно-4-(3-пірділметил), бензотіазол сульфат (E3040S)-Gluc
	Природні кон'югати
GSH-кон'югати	Лейкотрієни C_4, лейкотрієни D_4, лейкотрієни E_4, простагландин A_2- SG, 15-деокси-дельта^{12,14} простагландин J_2- SG, гідроксиноненал- SG
Кон'югати-глюкуроніди	17бета-естрадіол-17бета-D-Gluc, глюкуронозилбілірубін, біс-глюкуронозилбілірубін, гіодеоксихолат-6-альфа-Gluc
Кон'югати-сульфати	Естрон-3-сульфат,дегідроепіандростерон, сульфалихолат
	Інші
Флавоноїди, поліфеноли	Апігенін, нарингенін, кемферол, мирицетин, геністеїн, кверцетин, халкон, епігалокатехін-3-галлат
Природні фолати	Фолієва кислота, L-лейковорин
Пептиди	GSH, GSSG, Цис-заміщенні аналоги GSH (S-MeGSH, r-Gluc-Leu-Gly), N-ацетил-Leu-Leu-норлеуцинал (ALLN)
Флуоресцентні зразки	Кальцеїн, Фтор-3, BCECF, SNARF
Токсини	Афлотоксин B_1, метоксихлор, фенитротион, хлорпрофам
Інші	Білірубін, фенілалкіламіни (верапаміл), ^{99m}Тс-сестамібі, ^{99m}Тс-тетрофосмін

За допомогою MRP1 через мембрани транспортуються інгібітори ВІЛ такі як саквінавір та ритонавір, а також фторхінолон грепафлоксацин.

MRP1 також є активним переносником великого числа кон'югованих і не кон'югованих органічних аніонів, багато з яких є ксенобіотиками або їхніми метаболітами. Вони відіграють важливу роль у терапії й токсикології. Яскравим прикладом фізіологічного субстрату MRP1 слугує лейкотриєн – медіатор запалення. Субстратом для MRP1 слугує також дисульфід глутатіону та відновлений глутатіон. Транспорт відновленого глутатіону підсилюється під дією фенилалкіламінів (верапамілу) та біофлавоноїдів (апегініну).

На досить високому рівні MRP1 експресується в легенях, яєчках, нирках, м'язах, мононуклеарах периферичної крові. У поляризованих епітеліальних клітинах він локалізується на базолатеральній мембрані; у сім'яниках виявлений у клітинах Лейдинга, а також у сертолієвих клітинах; у легенях – в альвеолярних

макрофагах, бронхіальному епітелії і гіперпластично реактивних пневмоцитах 2-го типу; у нирках – у клубочках і дистальних відділах ниркових канальців. Припускається, що в мозку MRP1 формує частину бар'єра проникності ліків між кров'ю та спино-мозковою рідиною.

З огляду на локалізацію MRP1 у клітинах, вважають, що він виконує захисну функцію, завдяки тому, що виводить ліки та їх метаболіти з клітин. Це припущення знайшло підтвердження в дослідах на MRP1-«нокаутних» мишах.

MRP2 людини має послідовність з 49 амінокислот, що ідентична послідовності амінокислот у MRP1. Обидва білки транспортують ксенобіотики і інші ендогенні молекули.

У той же час між цими білками існують і певні розходження, зокрема, кінетичних параметрів, за якими MRP1 і MRP2 транспортують той самий субстрат. Крім того, транспорт органічних аніонів за допомогою MRP2 стимулюється речовинами, які пригнічують транспортну активність MRP1. Нарешті, існують значні відмінності і в локалізації цих білків у тканинах. Найбільш виражена експресія MRP2 спостерігається в гепатоцитах, переважно на канальцевих мембранах. Також MRP2 знайдений у пневмоцитах, проксимальних відділах канальців нирок, однак, рівень його експресії тут дуже низький.

На канальцевих мембранах гепатоцитів MRP2 виконує важливу роль в експресії ендогенних і екзогенних аніонних кон'югатів разом з жовчю, наприклад, глюкороніди білірубіна. Синдром Дабіна-Джонсона (генетичне порушення, що супроводжується незначним підвищенням кон'югованого білірубіна в крові) асоціюється з дефіцитом MRP2. На жаль, роль MRP2 в обмеженні усмоктування ліків у кишечнику і опосередкуванні екскреції ліків та їхніх метаболітів через нирки вивчено недостатньо.

MRP3 виявляється переважно в тонкому кишечнику, підшлунковій залозі, ободовій кишці, корі надниркових; низький рівень його експресії спостерігається в печінці та нирках. Свої субстрати MRP3 транспортує через базолатеральную мембрану

поляризованих клітин у кров. Серед ABC-білків MRP3 найбільш схожий амінокислотною послідовностю з MRP1, однак, субстратна специфічність цих білків істотно відрізняється.

Забезпечуючи резистентність до протипухлинних препаратів метотрексату і епіподофілотоксинаму (наприклад, етопозиду), MRP3 не проявляє її по відношенню до антрациклінів (доксорубіцину) та рослинних алкалоїдів (вінбластину). У дослідах in vitro MRP3 забезпечує транспорт жовчних кислот та ряду кон'югованих органічних аніонів, які також транспортуються MRP1 і MRP2. Він ефективно переносить E_2 17βG, але має низьку спорідненість до лейкотриєну C_4 (та інших кон'югатів відновленого глутатіону) і значно відрізняється від інших MRP тим, що не переносить відновлений глутатіон або дисульфід глутатіону. Можливо, з цим пов'язана відносна нездатність MRP3 переносити антрацикліни та інші ліки природного походження.

На жаль, фізіологічна функція MRP3 in vivo вивчена недостатньо. Відомо, що при холестазі його рівень у печінці збільшується. У Mrp/-«нокаутних» мишей не спостерігається ніяких фенотипових змін, допоки такі тварини не піддаються дії цитотоксичних засобів.

«Короткі» MRP – MRP4 і MRP5. На відміну від описаних вище MRP, вони мають тільки два трансмембранних домени. Білок MRP4 експресується в багатьох тканинах людини, найбільший його вміст виявлено в нирках та простаті. У клітинах нирок він локалізується на апікальній мембрані, а в клітинах простати – на базолатеральній мембрані тубулоацинарних клітин, де він, можливо, виконує захисну функцію. Однак, не виключено, що MRP4 слугує переносником простагландинів. У головному мозку MRP4 локалізується на базолатеральній мембрані епітелію павутинної оболонки і апікальній мембрані ендотеліальних клітин капілярів. У зв'язку з цим можна говорити, що MRP4 має гістоспецифічну мембранну локалізацію, що, мабуть, відображає його різноманітні фізіологічні функції.

Білок MRP5 містить лише два трансмембранних домени, він має близько 100 додаткових амінокислот на NH_2-кінці пептидного

ланцюга. Ступінь гомології до амінокислотної послідовності білка MRP4 складає 36%.

У більшості тканин MRP5 експресується слабко; більш інтенсивна експресія спостерігається в головному мозку, кардіоміоцитах, клітинах гладкої мускулатури судин.

На сьогодні встановлено, що MRP4 подібно насосу виносить з клітини аналоги нуклеотидів, 9-(2-фосфонілметоксиетил) аденін і циклічні нуклеотиди цГМФ та цАМФ. Крім того, білок переносить метотрексат, топотекан, ряд основ, нуклеозидні і нуклеотидні аналоги. Субстратами MRP4 є також деякі жовчні солі, кон'юговані жовчні кислоти та стероїди, відновлений глутатіон, простагландини E_1 і E_2. Органічні аніони, кон'юговані з сульфатом, є більш специфічними субстратами для MRP4, ніж ті, що кон'юговані з глюкуронідом або глутатіоном.

Спектр субстратів, які транспортуються MRP5, аналогічний тим, що транспортуються MRP4. У той же час MRP5 не виявляє резистентності до метотрексату, не переносить простагландіни, жовчні солі, глюкуронові або сульфатні кон'югати. Значно відрізняється також афінітет і здатність MRP4 і MRP5 переносити звичайні субстрати, що, можливо, має важливе фізіологічне і фармакологічне значення.

У $Mrp4^{-/-}$- і $Mrp5^{-/-}$-«нокаутних» мишей не виявлено будь-яких фенотипових наслідків генних порушень. Але такі миші відрізнялися підвищеною чутливістю до певних ліків і токсичних речовин.

На сьогоднішній день ідентифіковано безліч природних поліморфізмів широкого спектра генів, що кодують MRP-білки. Для ідентифікації гаплотипів необхідно проводити скринінгові дослідження серед етнічно різноманітного населення. Тоді можна визначити клінічно значимий поліморфізм у популяціях. Переважна більшість генетичних варіантів MRP-родинних переносників ліків – це поліморфізм поодиноких нуклеотидів, хоча знайдені і мутації, пов'язані з повторами короткої послідовності, а також короткі делеції.

Фенотипові наслідки поліморфізму поодиноких нуклеотидів у регулюючих ділянках генів MRP а також всередині інтронів мало

вивчені. Поліморфізм кодуючих областей генів MRP містить у собі міссенс-мутації у вигляді заміни нуклеотидів, нонсенс-мутації у вигляді стоп-кодонів та «мовчазні» (синонімічні) мутації.

Білки-транспортери, що відносяться до підродини MRP, включають 80% усіх мутацій, які викликають кістозний фіброз. Ці мутації знаходяться у нуклеотид-зв'язуючих доменах (NBD) і майже всі вони обумовлюють тяжку форму хвороби. Значна кількість мутацій, з якими пов'язані еластична псевдоксантома, синдром Дабіна-Джонсона, персистуюча гіперінсулінемічна гіпоглікемія в дітей, були виявлені саме в NBD2 таких білків, як MRP6, MRP2 та ABCC8/SUR1 відповідно. Варто очікувати, що подібні мутації в NBD інших MRP-переносників лікарських засобів також є причиною порушення їх функціонування. Більше того, значна кількість міссенс- і нонсенс-мутацій, які асоціюються з кістозним фіброзом, еластичною псевдоксантомою і персистуючою гіперінсулінемічною гіпоглікемією у дітей, знайдені в COOH-проксимальній цитоплазматичній петлі (CL7), що зв'язує TM15 і TM16. Буде не дивно, якщо нонсенс-мутації в кодуючий області генів MRP-1, -2, -3, -4 або -5 будуть впливати на каталітичну функцію і/або субстратну специфічність відповідних білків. Досліди in vitro, проведені з різними ABC-білками, показали, що трансмембранні домени цих переносників, які мають меншу кількість консервативних послідовностей, ніж нуклеотид-зв'язуючі домени, визначають основну спорідненість і специфічність до субстрату. Тому поліморфізм окремих нуклеотидів, які призводять до збільшення кількості замін амінокислот у трансмембранних доменах, можуть змінювати субстратну специфічність відповідних білків-транспортерів без обов'язкових ознак спадкової хвороби або загального порушення функції переносника.

Мутації MRP виникають у популяціях з різною частотою. Так, заміна одного нуклеотиду G3104C в екзоні 23, що викликає заміну Ser на Cys в послідовності амінокислот білка CL6, зустрічається серед афроамериканського населення з частотою 4,5%, тоді як у представників білої раси така мутація не виявлена.

Нонсенс-мутації у ділянках гена, що кодує білок-транспортер MRP1, поширені у всіх доменах. Деякі з мутацій були відтворені in vitro шляхом точкового мутагенезу, і мутантний білок функціонально проявлявся в задіяних в експерименті клітинах ссавців. Результати дослідів показали, що жодна мутація повністю не пригнічує діяльність переносників і не блокує їх експресію на клітинній мембрані.

Після клонування MRP2 були встановлені молекулярні основи аутосомно-рецесивного захворювання, відомого як синдром Дабіна-Джонсона. Більшість точкових мутацій та невеликих за розміром делецій у хворих з цим синдромом знаходяться у нуклеотид-зв'язуючих доменах (NBD) та в інших областях білка, вбудованих у цитоплазматичну мембрану. Наприклад, гомозиготна мутація Arg 768 Trp (C2302T) та Gln 1382 Arg (A4145G) локалізуються в NBD1 та в NBD2 відповідно. При цьому Arg 768 Trp порушує дозрівання і приєднання MRP2 до апікальної мембрани, у той час як мутація Gln 1382 Arg пригнічує транспорт органічних аніонів лейкотриєну C_4 і субстрат-індукований гідроліз АТФ. Дві інші міссенс-мутації в консервативних ділянках NBD білка MRP, такі, як Ser 7891 Phe (екзон 18C2366T) та Ala 1450 Thr (екзон 31G4348A), були виявлені у здорових індивідуумів, і невідомо, чи впливають вони на функцію білка.

Точкова мутація MRP2, яка приводить до утворення стоп-кодону в 1066 амінокислотній позиції білка CL6, супроводжується синтезом укороченого, нестабільного білка і зустрічається при синдромі Дабіна-Джонсона. Дві інші мутації у хворих з цим синдромом розташовуються в CL7 між TM15 і TM16, що призводить до зниження транспортної функції MRP2. Описані й інші форми генетичного поліморфізму у людей за відсутності синдрому Дабіна-Джонсона.

Враховуючи роль MRP2 у біліарній екскреції та в абсорбції ксенобіотиків у кишечнику, цей мембранний переносник варто вважати перспективним для подальших фармакогенетичних досліджень.

Більшість випадків мононуклеотидного поліморфізму у гені білка MRP3 виявлені в некодуючих ділянках гена, і вони не впливають на функцію цього білка.

Поліморфізм поодиноких нуклеотидів в білках MRP4 і MRP5 описаний в японській та європейській популяціях. Вони ведуть до змін амінокислотних послідовностей в консервативних ділянках транспортерів, але не впливають на функцію цих білків. З огляду на роль MRP4 і MRP5 у переносі простагландинів і відновленого глутатіону, які, в свою чергу, впливають на транспорт ліків крізь мембрани клітин, слід підкреслити їх важливе значення в патогенезі захворювань та у виникненні можливих аномальних реакцій на ліки у хворих з зазначеними фармакогенетичними особливостями.

2.5.1. Фармакогенетика рецепторної взаємодії

Молекулярно-генетичні, фармакологічні і біохімічні методи надали можливість з'ясувати вплив змін амінокислотної послідовності рецепторних білків на виникнення та розвиток певних захворювань у людини. Яскравим прикладом такої залежності є дослідження змін у структурі інсулінового рецептора.

Відомо, що біологічні функції інсуліну визначаються інсуліновим рецептором. Даний рецептор являє собою мембранний глікопротеїн, синтез якого контролюється одним геном. Посттрансляційний процесинг відбувається в кілька етапів (глюкозування, протеолітичний поділ на α- та β-субодиниці). Після цього рецептор транспортується і вбудовується в клітинну мембрану. Інсулін приєднується до екстрацелюлярного домену, що приводить до активації зв'язаної з рецептором тирозинкінази. Це, в свою чергу, забезпечує відповідь клітин-мішеней на інсулін.

Резистентність до інсуліну може бути обумовлена різними мутаціями. Так, виявлена мутація у вигляді однонуклеотидної заміни в 7-му кодоні 735-го екзону (AGC → AGT), що веде до заміни Arg на Ser. Внаслідок цього попередник рецептора не розділяється на α- та β-субодиниці. Іншого типу мутація (екзон 17) приводить до заміни

амінокислотної послідовності в ділянці рецептора, яка зв'язує АТФ, що, в свою чергу, викликає активацію тирозинкінази.

Крім того, описано варіант мутації, який призводить до відсутності інсулінового рецептора. Це пов'язано з гомозиготною делецією в хромосомі 19p13.2 – 13.3, де локалізований ген рецептора інсуліну. Зниження рівня мРНК інсулінового рецептора може бути наслідком нонсенс-мутацій, зчеплення інтронів та екзонів, а також делецій, які ведуть до порушення зчитування інформації гена. Швидкість транскрипції може знижуватися через мутації, розташовані у регуляторних ділянках генів. Виявлено мутації, які порушують посттрансляційні процеси (N-або-О-глікозилювання, утворення дисульфідних мостиків між α- та β-субодиницями, їх протеолітичний поділ, ацилювання). Все це порушує формування і транспорт рецептора та його вбудовування в мембрану клітини. Відомо, що після утворення інсулін-рецепторного комплексу останній піддається ендоцитозу. Інсулін вивільняється в кислому середовищі ендосоми, а рецептор рециклює в мембрану. При мутаціях Glu 460 та Ser 462 порушується вивільнення інсуліну, що приводить до зниження числа мутантних рецепторів на клітинній поверхні.

2.6. Генетична різноманітність ферментів лікарського метаболізму

(друкується за матеріалами підручника Генетична медицина/ В. М. Запоражан, В. А. Кордюм, Ю. І. Бажора та ін.- Одеса, 2008)

Більша частина лікарських засобів, що надходять в організм пероральним шляхом, є ліпофільними, тому їхнє всмоктування відбувається в основному за рахунок пасивної дифузії. Після всмоктування ліки зв'язуються з білками плазми крові та циркулюють з її током по всьому організму або накопичуються в жировій тканині. У такому вигляді вони не можуть виділятися з сечею. Їхня ефективна елімінація можлива лише за умови утворення гідрофільних

метаболітів. Основний орган метаболізму ліків – печінка. Ендотеліальні клітини її синусоїдів мають великі клітинні пори (фенестри), через які в печінку проникають білки плазми крові. Вони пасивно проходять через синусоїди в простори Діссе. Потім лікарські засоби шляхом пасивного або активного транспорту надходять у гепатоцит, де метаболізуються комплексами ферментів фаз I і II. Метаболіти, що утворилися в результаті цих реакцій, знову попадають у кров через синуси печінки. У подальшому вони виводяться з організму нирками або ж через каналікулярну мембрану метаболіти потрапляють у жовч і виводяться з організму з калом.

Особливу роль у метаболізмі лікарських засобів відіграє ферментна система цитохрому Р-450. Цитохроми Р-450 реагують з великою кількістю ендогенних субстратів, здійснюючи окисні, перекисні та відновлювальні перетворення різних хімічних субстратів. До таких субстратів відносяться насичені і ненасичені жирні кислоти, ейкозаноїди, стероли і стероїди, жовчні кислоти, похідні вітаміну В, ретиноїди, уропорфіріногени. Крім того, деякі цитохроми Р-450 можуть метаболізувати різні екзогенні речовини, включаючи ліки, хімікати, речовини, які забруднюють зовнішнє середовище.

Ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів, представлені, як правило, широким спектром ізоензимних форм. Лікарський поліморфізм пов'язаний з мутаціями в генах, які відповідають за синтез ферментів метаболізму ксенобіотиків. Мутації можуть приводити до посилення або послаблення і навіть відсутності ферментативної активності. Генетичний поліморфізм обміну ксенобіотиків приводить до поділу людських популяцій на групи, що розрізняються своєю здатністю метаболізувати лікарські засоби: від недостатніх метаболізаторів до супершвидких. Досягнення в області молекулярної біології та геноміки забезпечили можливість здійснити біохімічний аналіз цитохромів Р-450, що дозволило створити чітку систему їх номенклатури.

2.6.1. Номенклатура цитохромів Р-450

З'ясовано, що цитохроми Р-450 являють собою чималу групу білків (рис. 2).

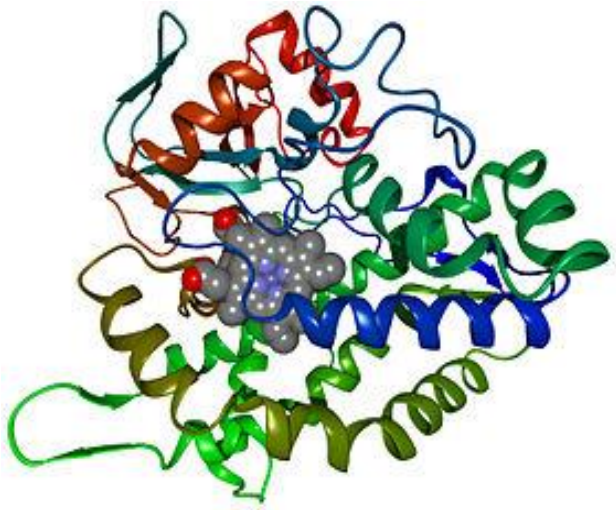


Рис. 2. Схема молекули цитохрому Р-450

На сьогоднішній день, завдяки використанню різноманітних молекулярно-генетичних методів, встановлено, що цитохроми Р-450 детермінуються значною кількістю генів, які забезпечують синтез значної кількості ізоформ цього білка. Вважається, що всі ці гени є похідними одного загального гена-попередника. Кількість таких мутантних генів, що детермінують різноманітні ізоформи цитохромів Р-450 становить близько 500. Вони виявлені у 85 видів евкаріот (безхребетні, хребетні тварини, рослини, гриби) та у 20 видів прокаріот.

Для позначення цитохромів Р-450 використовують абревіатуру **CYP** (cytochrom P-450). Гени та продукти їх експресії (cDNA, mRNA) також позначаються CYP. Всі цитохроми Р-450 утворюють одне суперсімейство.

Назва окремого CYP Р-450 утворюється з використанням простого правила комбінації **число - буква - число**. Перше число вказує на сімейство Р-450, представники якого мають 40% і більше ідентичних амінокислотних послідовностей. У тварин поширено 43 сімейства Р-450, у рослин 46, а у грибів 25.

Комбінація число – буква, наприклад, Р-450 **1В**, вказує на відповідну підродину всередині кожного сімейства. Для позначення окремих підродин використовуються букви латинського алфавіту (А, В, С та ін.). Для членів підродини характерно те, що ідентичність послідовностей амінокислот складає більш ніж 65% або навіть 75% (поміж представниками виду). Є і такі сімейства Р-450, які не мають підродин. У той же час, наприклад, сімейство 2 у ссавців, містить більше 10 підродин.

Остання цифра в номенклатурі використовується для позначення специфічного ферменту Р-450, наприклад, Р-450 2С**9**. Коли позначають ген Р-450, то застосовують трибуквений код CYP, що доповнюється кодом число – буква – число для закодованого цим геном білка, наприклад, – **CYP2C9**. Єдина номенклатура забезпечує ідентифікацію ферментів, які метаболізують значну кількість різноманітних за будовою субстратів. До групи ферментів Р-450 включені і ферменти, які залучені до метаболізму ксенобіотиків, і ферменти з неідентифікованими дотепер функціями.

2.6.2. Цитохроми Р-450 у метаболізмі лікарських препаратів

За різними даними в організмі людини нараховується близько 100 ферментів сімейства цитохромів Р-450, кожний з яких відповідає за метаболізм певної хімічної речовини (табл. 3).

Таблиця 3

Лікарські хіміопрепарати,
які метаболізуються за допомогою цитохромів Р-450

Лікарські хіміопрепарати	Гени, які контролюють їх метаболізм
Алпразолам	CYP3A
Амітриптилін	CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, CYP3A
Бусипрон	CYP3A
Кофеїн	CYP1A2, CYP2E1
Карбамазепін	CYP3A, CYP2C8

Хлорпромазин	CYP1A1, CYP2B6, CYP3A
Кломіпрамін	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A
Клозапін	CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A
Диазепам	CYP2C18, CYP2C19, CYP3A
Дезипрамін	CYP2D6
Флуоксетин	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, CYP2C9, CYP2E1
Флуфеназин	CYP2D6
Флувоксамін	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A, CYP2D6, CYP2C9
Галоперидол	CYP2D6, CYP3A, CYP1A2, CYP3A
Іміпрамін	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19
Левопромазин	CYP2D6
Міансерин	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A
Мідазолам	CYP3A, CYP4B1
Моклобемід	CYP2C19
Нортриптилін	CYP2D6
Пароксетин	CYP2D6
Перфеназин	CYP 2D6
Фенітоїн	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A
Рисперидон	CYP2D6
Сертралін	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A
Темазепам	CYP2C8, CYP2C19, CYP3A

На сьогоднішній день з'ясовано, що метаболізм ліків в організмі людини здійснюється, головним чином, за участю двох ферментів: CYP3A4 та поліморфного CYP2D6. Відносний внесок цитохрому CYP3A4 у метаболізм лікарських засобів становить 51%, CYP2D6 – 24%. Субстратами CYP2D6 є нейролептики, трициклічні антидепресанти, антиаритмічні засоби, β-блокатори, наркотичні анальгетики. Фермент CYP3A4 метаболізує різноманітні природні антибіотики, що може пояснити його центральну роль у метаболізмі

ліків – 51% від внеску в метаболізм ліків всіх інших цитохромів Р-450.

Найбільш вивченим, на даний момент, є цитохром CYP2D6. Поліморфізм гена цього цитохрому вперше був виявлений у 1977 році в Англії. При використанні дебрисохіну у хворих гіпертонічною хворобою було встановлено, що звичайні дози препарату іноді викликають розвиток небажаних побічних ефектів, або є взагалі неефективними. При подальших дослідженнях серед пацієнтів були виявлені так звані швидкі та повільні метаболізатори дебрисохіну. Повільні метаболізатори з різною частотою зустрічаються у різних етнографічних популяціях. Так, наприклад, серед населення Європи такі індивідууми зустрічаються з частотою від 5 до 10%, а серед арабів – з частотою 1-2%. Ген CYP2D локалізується в 22 хромосомі. Він має два псевдогени CYP2D7 та CYP2D8 і поліморфний CYP2D6. Активність CYP2D варіює від повної нездатності трансформувати ліки до супершвидкого їх метаболізму, що обумовлюється, принаймні, 30 різними алелями гена. Близько 6% популяції білих людей несе два нульових алелі в локусі CYP2D6. У Великобританії приблизно у 3,6 млн. людей цей фермент не синтезується (повільні метаболізатори) і, як наслідок, у них порушений метаболізм широкого кола лікарських препаратів, які є субстратами для CYP2D6.

Дефектні алелі можуть виникнути в результаті делеції гена, а також точкових мутацій, які призводять до зсуву рамок зчитування. З нуль-генотипом CYP2D6 пов'язані різні фенотипові прояви, в тому числі навіть летальні наслідки, пов'язані з застосуванням лікарських засобів (наприклад, у випадку застосування перфексиліну при стенокардії), або терапевтичний ефект ліків відсутній внаслідок їх супершвидкого метаболізму.

Серед дефектних алелів найпоширенішими серед європейців є CYP2D6*4 (0,1-0,2%), CYP2D6*3 (0,07-0,14%), CYP2D6*5 (0,01-0,08%), CYP2D6*6 (0,013-0,018%). Крім повністю дефектних алелей, є і такі, що викликають незначне зниження активності хіміопрепаратів або зміну лікарського метаболізму. Наприклад, алель

CYP2D6*10 часто зустрічається серед китайського населення. Він кодує синтез ферменту зі зниженою функціональною активністю. Аналогічно алель CYP2D6*17 розповсюджений серед представників африканської раси.

На додаток до вищевказаних нульових алелей CYP2D6 встановлене існування незначної кількості алелей, для яких наявна заміна лише однієї амінокислоти. Деякі з цих змін у генотипі асоціюються зі змінами у фенотипі, однак, для багатьох алелей такі фенотипові відмінності не є чітко встановленими, що, на жаль, затрудняє можливість визначення чутливої групи людей, а доцільність виявлення цих алелей у прогнозуванні реакції на відповідну терапію залишається неясною.

Спостереження за деякими пацієнтами – «супершвидкими» метаболізаторами, які є нечутливими до ліків або такими, що дають слабку відповідь на терапію лікарськими препаратами-субстратами CYP2D6, показали виражений поліморфізм по даному гену. Причиною такого широкого поліморфізму вважають ампліфікацію гена CYP2D6. Іноді успадковується від 2-3 до 13 тандемно розташованих копій CYP2D6. Для таких людей потрібно значне збільшення доз препаратів, які метаболізуються CYP2D6, щоб досягти у них виражений терапевтичний ефект.

Мультикопії CYP2D6 найбільш часто зустрічаються серед жителів Ефіопії та Саудівської Аравії. Близько 30% населення цих країн – супершвидкі метаболізатори. Наявність мультикопій функціонально активного гена CYP2D6 приводить до того, що в їхніх носіїв метаболізм окремих ліків може відбуватися більш інтенсивно. Внаслідок цього, концентрація лікарського препарату в циркулюючій крові пацієнта, навіть при значному його передозуванні, підтримується на рівні терапевтичних концентрацій. Вперше таке явище було описано у хворого, якому тричі збільшували дозу нортриптиліну для досягнення терапевтичного рівня препарату в плазмі. Виявилося, що даний пацієнт є носієм трьох активних генів CYP2D6.

Дослідженням поліморфізму CYP2D6 надається важливе значення в клінічній практиці. Як уже зазначалося, цей фермент метаболізує ряд лікарських хіміопрепаратів, що мають низький терапевтичний індекс, у зв'язку з чим збільшення дози цих препаратів, яке приводить до підвищення їх концентрації в крові, часто не приводить до зростання терапевтичного ефекту. Нерідко замість цього збільшення дози ліків веде до виникнення небажаних токсичних ефектів.

Так, наприклад, у повільних метаболізаторів при лікуванні різних видів аритмій пропафеноном та мексилетином спостерігали такі побічні токсичні ефекти як нудоту, блювоту і аритмії.

Через уповільнення активації проліків цитохромом CYP2D6 у повільних метаболізаторів спостерігається їх низька ефективність, зокрема, знижується аналгезивна дія трамадолу. Ще відомо, що при прийомі кодеїну, який теж є субстратом для ферменту CYP2D6 (в результаті взаємодії з ферментом кодеїн перетворюється на морфін), у швидких метаболізаторів спостерігається розвиток характерного побічного ефекту морфіну – абдомінальні болі. У повільних метаболізаторів морфін у плазмі крові не виявляється і не спостерігається аналгезивного ефекту кодеїну. Передбачається, що вповільнення метаболізму, контрольованого CYP2D6, може бути одним із захисних факторів у розвитку опіоїдної залежності.

Деякі препарати (аймалін, примахін, хінидін) мають здатність інгібувати активність ферменту CYP2D6.

Інші гени Р-450 також є генетично поліморфними. Найбільш поширений з них CYP2D9. Він має неактивний або нульовий алель з відомими фенотиповими проявами. CYP2D9 метаболізує меншу порівняно з CYP2D6 кількість лікарських препаратів, однак його субстрати, у тому числі діазепам, омепразол, пропранолол, прогуаніл, толбутамід відносяться до часто призначуваних лікарських засобів.

Гомозиготні носії дефектних алелей гена CYP2D9 становлять групу людей з високим ризиком розвитку побічних ефектів при прийомі лікарських препаратів, які є субстратами ферменту, детермінованого геном CYP2D9. Ці люди становлять 2-4%

європейської популяції і 10-25% азіатського населення. У гомозигот по дефектним алелям CYP2D9, що страждали на виразкову хворобу шлунку, спостерігається багаторазове збільшення концентрації омепразолу порівняно з тими хворими, що є швидкими метаболізаторами цього препарату. У повільних метаболізаторів зростає період напіввиведення препарату, що вказує на зміну його фармакокінетичних параметрів. У гетерозигот по дефектному алелю при застосуванні стандартних доз омепразолу визначається підвищення інтрагастрального pH та рівня гастрину в плазмі порівняно з гомозиготами, які мають нормальний ген CYP2D9.

Клінічно виражений індивідуальний фенотип може бути обумовлений алелями, які відрізняються тільки по одній амінокислоті, як у гена CYP2D9. Наочним прикладом служить клінічне спостереження, в якому описана важка варфаринова інтоксикація при лікуванні інфаркту міокарду в пацієнта, гомозиготного по алелю CYP2D9, який рідко зустрічається в популяціях людей і характеризується малою активністю.

Крім варфарину, CYP2D9 метаболізує лозартан, нестероїдні протизапальні засоби. Цей ген має один немутантний (CYP2D9*1) і два мутантних (CYP2D9*2 й CYP2D9*3) алелі з дуже низькою активністю. Частота зустрічальності останніх в європейській популяції становить 10,7 та 7,4% відповідно. Дослідження показали, що кліренс варфарину в носіїв мутантного алеля CYP2D9*3 у гомозигот складав 66%, у гетерозигот – 90% по відношенню до домінантних гомозигот.

Описані випадки, коли доза варфарину в 0,5 мг/добу викликала у рецесивних за алелем CYP2D9*3 гомозигот клінічний ефект. У той же час для досягнення такого ж ефекту у випадку домінантних гомозигот добову дозу варто було збільшувати в 10-16 разів.

Носії мутантних алелей CYP2D9 також входять у групу ризику відносно прийому непрямих антикоагулянтів. У них існує більша ймовірність розвитку кровотеч як побічних ефектів від прийому препаратів даної групи. Генотипування таких пацієнтів перед

лікуванням дасть можливість знизити дозу препарату для чутливих генотипів і запобігти розвитку ускладнень у таких людей.

Відомо, що фермент CYP2D9 перетворює гіпотензивний препарат лозартан у фармакологічно активну форму – карбоксиметаболіт Е-3174. У рецесивних гомозигот CYP2D9*3, порівняно з домінантними, в карбоксиметаболіт Е-3174 перетворюється всього лише 5% лозартану.

Поліморфізм цього гена має значення і для індивідуалізації терапії нестероїдними протизапальними засобами. Показано, що фармакокінетичні параметри теноксикаму, вірогідно, вищі у здорових добровольців з генотипами CYP2D9*1/ CYP2D9*2 й CYP2D9*2/ CYP2D9*3 порівняно з особами, що мають генотип CYP2D9*1/CYP2D9*1. Аналогічні дані отримані відносно кліренсу ібупрофену. Безперечно, відмінності генотипів хворих можуть бути причиною індивідуальних реакцій хворих на ібупрофен, включаючи підвищений ризик небажаних реакцій у пацієнтів певних груп.

CYP2D9 здійснює також біотрансформацію флувастатину – одного з ефективних гіполіпідемічних лікарських засобів. Не виключається, що при тривалому застосуванні цього препарату генетичний поліморфізм CYP2D9 може впливати як на його гіполіпідемічну дію, так і на розвиток небажаних реакцій на флувастатин.

Питання для самостійного повторення та вивчення:

1. Поліморфізм ферментів глутатіон-S-трансферази, N-ацетилтрансферази, УДФ-глюкуронілтрансферази і сульфотрансферази та вплив мутантних алелей цих генів на метаболізм ксенобіотиків.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Одною з найважливіших екологічних проблем, що виникла в результаті активного антропогенного тиску на навколишнє середовище є швидка зміна хімічного складу атмосфери, літосфери, гідросфери, а також і самих живих організмів. На сьогоднішній день на хімічних виробництвах синтезуються тисячі нових сполук, що не зустрічалися в природі в минулому. До таких речовин відносяться, у тому числі, і фармакологічні препарати. Визначення впливу нових, сторонніх хімічних агентів (ксенобіотиків) на організм людини має дуже велике значення для створення оптимальних умов існування людства.

При вирішенні цієї проблеми неможливо не звернути увагу на особливості індивідуальних реакцій, що виникають у людей на той чи інший хімічний агент. Генотип відіграє вирішальне значення у взаємодії організм – ксенобіотик та забезпечує низку різноманітних відповідей на хімічні препарати (у тому числі і на лікарські засоби) серед особин різних людських популяцій.

Даний підручник надасть можливість студентам систематизувати свої знання в області генетики онтогенезу та поширити кругозір в області фармакогенетичних взаємодій між організмом та ксенобіотиком.

Список рекомендованої літератури

Основна

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика. – М.: Медицина, 1997. – 380 с.
2. Запорожан Н. В., Кордюм Ю. И., Бажора В. И. и др. Генетическая медицина. – Одесса: Одесский медицинский університет, 2008. – 430 с.
3. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – С. 18-27, 40-47.
4. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В. Клиническая фармакогенетика. – Геотар-Медиа, 2007. – 297 с.
5. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике. – М: МИА, 2004. – 303 с.
6. Тоцький В .М. Генетика: підручник для студентів біологічних спеціальностей університетів. Видання третє, виправлене і доповнене. – Одеса: Астропринт. – 2008. – 709 с.
7. Чернов Ю. Н. Роотс И., Чайкович Е. А. Метаболизм лекарственных средств: индивидуальные генетически детерминированные особенности // В мире лекарств. – 2001. – № 1. – С. 24-31.
8. Фогель Ф., Мотульски А., Генетика человека: В 3-х т.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – 268 с.

Додаткова

1. Абилев С. К., Порошенко Г. Г. Ускоренные методы прогнозирования мутагенных и бластомогенных свойств химических соединений // Итоги науки и техники. Сер. «Токсикология». – Т.14. – ВИНИТИ, 1986. – 174 с.
2. Бажора Ю. И. Клинические проблемы фармакогенетики //Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2003. – № 1. – С. 82.-87.
3. Головенко Н. Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохрома Р-450 (обзор литературы) // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 3. – С. 17-23.
4. Головенко Н. Я., Карасева Т. Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. – К.: Наук. Думка, 1983. – 200 с.
5. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ // Гигиенические критерии состояния окружающей среды – № 51. – Женева : ВОЗ, 1989. – 212 с.

Навчальне видання

Задерей Наталя Сергіївна

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

В авторській редакції

Підп. до друку 2015. Формат 60х84/16.
Умов.-друк. арк. 5,00. Тираж пр.
Зам. № .
Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.

Україна, 65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12
Тел.: (048) 723 28 39. E-mail: druk@onu.edu.ua